



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106170268 A

(43)申请公布日 2016. 11. 30

(21)申请号 201480076173.X

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22)申请日 2014.12.22

代理人 郑霞

(30)优先权数据

61/921,196 2013.12.27 US

(51)Int.Cl.

A61F 2/04(2013.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61F 2/06(2013.01)

2016.08.23

A61L 27/40(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61L 27/14(2006.01)

PCT/US2014/071893 2014.12.22

A61L 27/58(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/100238 EN 2015.07.02

(71)申请人 尼奥格拉夫特科技公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 洛伦佐·索莱蒂

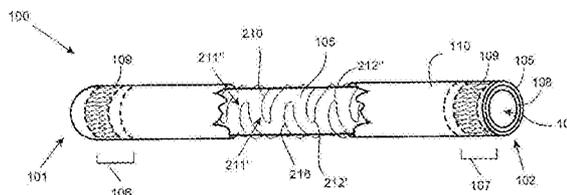
权利要求书7页 说明书28页 附图4页

(54)发明名称

人工移植体装置及相关系统和方法

(57)摘要

在一些方面,一种移植体装置可包含可生物降解内层、外层、第一末端部分、第二末端部分以及所述第一末端部分与第二末端部分之间的管腔。所述可生物降解内层通常包含内表面和外表面。所述外层通常包含围绕所述内层的外表面的纤维基质。所述移植体装置可包含加强末端部分。在植入90天后可剩余所述移植体装置的至少10%或至少50%。在一些情况下,在植入180天后可剩余所述移植体装置的至少10%或至少50%。所述移植体装置可包含抗扭结元件。所述移植体装置可包含动态顺应性小于或等于20%/100mmHg或者5%/100mmHg中的至少一个的至少一个层。



1. 一种移植体装置,其包括:
第一末端部分、第二末端部分和所述第一末端部分与所述第二末端部分之间的管腔;
可生物降解内层,其包括内表面和外表面;以及
外层,其包括纤维基质并且围绕所述内层的外表面;
其中下列各项中的至少一个:
所述移植体装置还包括加强第一末端部分或加强第二末端部分中的至少一个;
在植入90天后剩余所述移植体装置的至少10%;
在植入90天后剩余所述移植体装置的至少50%;
在植入180天后剩余所述移植体装置的至少10%;
在植入180天后剩余所述移植体装置的至少50%;
所述移植体装置还包括抗扭结元件;或者
所述移植体装置包括动态顺应性小于或等于20%/100mmHg或5%/100mmHg中的至少一个的至少一个层。
2. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述移植体装置包括冠状动脉移植体。
3. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述移植体装置包括外周动脉移植体。
4. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述移植体装置被构造和布置成产生新动脉或新静脉中的至少一个。
5. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述移植体装置包括3个或更多个层。
6. 如权利要求5所述的移植体装置,其中所述3个或更多个层包括内层,所述内层被构造和布置成比外层更快地生物降解。
7. 如权利要求5所述的移植体装置,其中所述3个或更多个层包括中间层和两个周围层,其中所述中间层被构造和布置成比所述两个周围层更快地生物降解。
8. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述移植体装置包括小于或等于20%/100mmHg的顺应性。
9. 如权利要求8所述的移植体装置,其中所述管腔包括2.0mm至5.0mm之间的直径。
10. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包含可生物降解聚酯。
11. 如权利要求10所述的移植体装置,其中所述可生物降解聚酯包括聚(癸二酸甘油酯)(PGS)。
12. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括选自包含下列各项的组中的聚合物:
聚烯烃;聚氨酯;聚氯乙烯;聚酰胺;聚酰亚胺;聚丙烯酸酯;多酚;聚苯乙烯;聚己内酯;聚乳酸;聚乙醇酸以及其组合。
13. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包含第一材料和第二材料。
14. 如权利要求13所述的移植体装置,其中所述第一材料包括第一硬度,而所述第二材料包括不同的第二硬度。
15. 如权利要求14所述的移植体装置,其中所述第一材料硬度小于所述第二材料硬度,并且其中所述第一材料包括含有聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷的节段,而所述第二材料

包括含有芳香亚甲基二苯基异氰酸酯的节段。

16. 如权利要求13所述的移植体装置,其中所述第一材料和所述第二材料被构造和布置成以不同的速率生物降解。

17. 如权利要求13所述的移植体装置,其中所述第一材料和所述第二材料包括不同的分子量。

18. 如权利要求13所述的移植体装置,其中所述第一材料和所述第二材料包括不同的交联程度。

19. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括选自包含下列各项的组中的聚合物:

聚丙交酯、聚乙交酯、多糖、蛋白质、聚酯、聚羟基烷酸酯、聚亚烷基酯、聚酰胺、聚己内酯、聚乙烯酯、聚酰胺酯、聚乙烯醇、聚酞和它们的共聚物、己内酯聚合物改性衍生物、聚三亚甲基碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、水凝胶、光固化水凝胶、末端二醇以及其组合。

20. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括选自包含下列各项的组中的材料:聚癸二酸甘油酯;透明质酸;丝心蛋白胶原蛋白;弹性蛋白;聚(对二氧环己酮);聚(3-羟基丁酸酯);聚(3-羟基戊酸酯);聚(戊内酯);聚(丙醇二酸);聚(β -丙二酸);聚(丙烯富马酸酯);聚酞;酪氨酸衍生的聚碳酸酯;聚原酸酯;可生物降解聚氨酯;聚磷腈;以及其组合。

21. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层还包括被构造和布置成随时间而释放的试剂。

22. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层还包括不可生物降解材料。

23. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层被构造和布置成主要经由表面侵蚀而生物降解。

24. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层至少包括具有最小孔隙率的部分。

25. 如权利要求24所述的移植体装置,其中所述最小孔隙率部分包括所述内层的最外层部分。

26. 如权利要求24所述的移植体装置,其中所述最小孔隙率部分包括所述内层的完整圆周子层。

27. 如权利要求26所述的移植体装置,其中所述内层包括小于或等于600 μm 的厚度并且所述最小孔隙率部分包括小于或等于510 μm 的厚度。

28. 如权利要求26所述的移植体装置,其中所述最小孔隙率部分包括顺应性腔室。

29. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括沿其长度相对均匀的外径。

30. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括沿其长度可变的外径。

31. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括相对笔直的几何形状。

32. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括弯曲的几何形状。

33. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层还包括以下各项中的一个或多个:微球体;纳米颗粒,诸如聚合物层状硅酸盐;金属;金属合金;陶瓷;玻璃;自组装单层;以及仿生材料,诸如具有固有的抗血栓形成性质的磷脂层。

34. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括选自包含下列各项的组中的构造:同质构造;异质构造;晶体构造;半结晶构造;非晶形构造;纤维构造;开孔构造;闭孔构造;织造构造;相互连通孔隙构造,诸如通过球形团聚、如盐沥滤的球形颗粒沥滤、热诱导相分离和/或热诱导颗粒沥滤所产生的相互连通孔隙构造;以及其组合。

35. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层至少包括可渗透部分。

36. 如权利要求35所述的移植体装置,其中所述可渗透部分可透过选自包含下列各项的组中的材料:氧;细胞营养素;细胞;水;血液以及其组合。

37. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,还包括顺应性腔室。

38. 如权利要求37所述的移植体装置,其中所述顺应性腔室位于所述内层中、所述内层上或所述内层内中的至少一个。

39. 如权利要求38所述的移植体装置,其中所述顺应性腔室包括所述内层的相对完整的圆周子层。

40. 如权利要求37所述的移植体装置,其中所述顺应性腔室包括最小多孔性材料。

41. 如权利要求37所述的移植体装置,其中所述顺应性腔室包括泡沫构造。

42. 如权利要求37所述的移植体装置,其中所述外层围绕所述顺应性腔室。

43. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括多个子层。

44. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括使用选自包含下列各项的组中的过程而生产的层:在将圆柱形杆受控浸渍到含有受控大小的不溶解颗粒的溶液浴中之后的颗粒沥滤(例如,盐、蜡和/或糖颗粒沥滤),接着是颗粒的溶解以留下相互连通的孔隙(例如,经由冷冻干燥步骤);在铸造成含有受控大小的不溶解颗粒的溶液的管状模具之后的颗粒沥滤(例如,盐、蜡和/或糖颗粒沥滤),接着是颗粒的溶解以留下相互连通的孔隙(例如,经由冷冻干燥步骤);在铸造成管状模具之后的溶液的热诱导分离,接着是冷冻干燥;对铸造成管状模具或浸渍于浴中的合成水凝胶和/或生物基水凝胶的冷冻干燥;对卷到圆柱形模板上去细胞化组织平板的冷冻干燥;去细胞化管状组织的冷冻干燥;将合成的材料网格平板卷在圆柱形模板周围;管状构造的热塑性挤出,接着是准分子激光微和/或宏孔隙率创造以形成管状网格结构或多孔管状结构;热塑性聚合物颗粒的烧结;丝网模塑;具有高内相乳液的聚合物的合成;以及其组合。

45. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括使用选自包含下列各项的组中的装置而生产的层:静电纺丝装置;熔融纺丝装置;熔融静电纺丝装置;3D打印机;微型3D打印机熔融沉积模塑装置;选择性激光烧结装置;准分子激光微型钻削装置;喷雾器;织造机;编织机;针织机;浸渍机;浇铸机;以及其组合。

46. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,还包括抗血栓剂。

47. 如权利要求46所述的移植体装置,其中所述抗血栓剂位于所述内层的内表面周围。

48. 如权利要求46所述的移植体装置,其中所述抗血栓剂包括肝素。

49. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述装置包括一装置厚度并且所述管腔包括一管腔直径,其中所述装置厚度与所述管腔直径有关。

50. 如权利要求49所述的移植体装置,其中所述装置厚度与所述管腔直径成正比。

51. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述装置包括一装置厚度并且所述内层包括一内层厚度,其中所述内层厚度大于所述装置厚度的三分之一。

52. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述装置包括一装置厚度并且所述内层包括一内层厚度,其中所述内层厚度小于所述装置厚度的二分之一。

53. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述装置包括一装置厚度,其中所述装置厚度包括大于或等于300 μm 或者小于或等于800 μm 中的至少一个的厚度。

54. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括一内层厚度,其中所述内层厚度包括大于或等于100 μm 或者小于或等于300 μm 中的至少一个的厚度。

55. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述外层包括一外层厚度,其中所述外层厚度包括大于或等于200 μm 或者小于或等于500 μm 中的至少一个的厚度。

56. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述管腔包括2.0mm至10.0mm之间的直径。

57. 如权利要求56所述的移植体装置,其中所述管腔包括2.0mm至5.0mm之间的直径。

58. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述纤维基质是可生物降解的。

59. 如权利要求58所述的移植体装置,其中所述纤维基质被构造和布置成以比所述内层更慢的速率生物降解。

60. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述纤维基质包括不可生物降解材料。

61. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述纤维基质既包括可生物降解材料又包括不可生物降解材料。

62. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述纤维基质包括聚(己内酯)(PCL)。

63. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述外层包括多个子层。

64. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述外层被构造和布置成限制所述内层的顺应性。

65. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述纤维基质包括选自包含下列各项的组中的聚合物:聚氨酯;聚氯乙烯;聚酰胺;聚酰亚胺;聚丙烯酸酯;多酚;聚苯乙烯;聚己内酯;聚乳酸;聚乙醇酸;以及其组合。

66. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述纤维基质包含第一材料和第二材料。

67. 如权利要求66所述的移植体装置,其中所述第一材料包括第一硬度而所述第二材料包括不同的第二硬度。

68. 如权利要求67所述的移植体装置,其中所述第一材料硬度小于所述第二材料硬度,并且其中所述第一材料包括含有聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷的节段,而所述第二材料包括含有芳香亚甲基二苯基异氰酸酯的节段。

69. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括选自包含下列各项的组中的聚合物:

聚丙交酯、聚乙交酯、多糖、蛋白质、聚酯、聚羟基烷酸酯、聚亚烷基酯、聚酰胺、聚己内酯、聚乙烯酯、聚酰胺酯、聚乙烯醇、聚酞和它们的共聚物、己内酯聚合物改性衍生物、聚三亚甲基碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、水凝胶、光固化水凝胶、末端二醇以及其组合。

70. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,其中所述内层包括选自包含下列各项的

组中的材料：聚癸二酸甘油酯；透明质酸；丝心蛋白胶原蛋白；弹性蛋白；聚(对二氧环己酮)；聚(3-羟基丁酸酯)；聚(3-羟基戊酸酯)；聚(戊内酯)；聚(丙醇二酸)；聚(β -丙二酸)；聚(丙烯富马酸酯)；聚酐；酪氨酸衍生的聚碳酸酯；聚原酸酯；可生物降解聚氨酯；聚磷腈；以及其组合。

71. 如本文任何权利要求所述的移植体装置，其中所述内层还包括被构造和布置成随时间而释放的试剂。

72. 如本文任何权利要求所述的移植体装置，还包括孔隙。

73. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙位于所述内层之内。

74. 如权利要求73所述的移植体装置，其中所述内层包括第一子层和第二子层。

75. 如权利要求74所述的移植体装置，其中所述孔隙包括所述第一子层内的第一组孔隙和所述第二子层内的第二组孔隙，其中所述第一组孔隙的平均直径与所述第二组孔隙的平均直径不同。

76. 如权利要求74所述的移植体装置，其中所述第二子层包括最小孔隙率。

77. 如权利要求76所述的移植体装置，其中所述第二层包括顺应性腔室。

78. 如权利要求76所述的移植体装置，其中所述第二层周向围绕所述第一层。

79. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙位于所述外层中。

80. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙包括范围从 $10\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 的直径。

81. 如权利要求80所述的移植体装置，其中所述孔隙包括范围从 $20\mu\text{m}$ 至 $30\mu\text{m}$ 的直径。

82. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙位于所述内层的部分圆周部分中。

83. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙位于所述内层的完整圆周部分中。

84. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙位于所述内层的最内子层中。

85. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙包括第一组孔隙和第二组孔隙。

86. 如权利要求85所述的移植体装置，其中所述第一组孔隙的平均直径与所述第二组孔隙的平均直径不同。

87. 如权利要求86所述的移植体装置，其中所述内层包括包含所述第一组孔隙的第一子层和包含所述第二组孔隙的第二子层。

88. 如权利要求72所述的移植体装置，其中所述孔隙包括相互连通的孔隙。

89. 如权利要求88所述的移植体装置，其中所述孔隙中至少50%构成了相互连通的孔隙。

90. 如权利要求88所述的移植体装置，其中相互连通性沿所述移植体装置的径向方向变化。

91. 如权利要求90所述的移植体装置，其中相互连通性连续地或离散地中的至少一个地变化。

92. 如权利要求88所述的移植体装置，其中所述孔隙包括邻近所述内层内表面的第一组孔隙和邻近所述内层外表面的第二组孔隙，并且其中所述第一组孔隙包括比所述第二组孔隙更高的相互连通性。

93. 如本文任何权利要求所述的移植体装置，其中所述末端部分中的至少一个包括加强末端部分，所述加强末端部分被构造和布置成支持吻合连接。

94. 如权利要求93所述的移植体装置，其中所述第一末端部分包括第一加强末端部分，

而所述第二末端部分包括第二加强末端部分。

95. 如权利要求93所述的移植体装置,其中所述加强末端部分包括小纤维束。

96. 如权利要求93所述的移植体装置,其中所述加强末端部分包括抗撕裂涂层。

97. 如权利要求93所述的移植体装置,其中所述加强末端部分包括加强元件。

98. 如权利要求97所述的移植体装置,其中所述加强元件包括完整圆周加强元件。

99. 如权利要求97所述的移植体装置,其中所述加强元件包括加强带。

100. 如权利要求99所述的移植体装置,其中所述加强带包括织物带。

101. 如权利要求97所述的移植体装置,其中所述加强元件包括吻合夹。

102. 如权利要求93所述的移植体装置,其中所述加强末端部分包括所述内层或所述外层中的至少一个的加厚部分。

103. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,还包括抗扭结元件。

104. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括多个抗扭结元件。

105. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件位于所述内层与所述外层之间。

106. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述外层包括第一子层和第二子层,并且其中所述抗扭结元件位于所述第一子层与所述第二子层之间。

107. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括脊状物。

108. 如权利要求107所述的移植体装置,其中所述脊状物包括多个相互交错的突起。

109. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括多个环。

110. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括可生物降解材料。

111. 如权利要求110所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件可生物降解材料被构造和布置成比所述内层更慢地生物降解。

112. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述内层包括第一材料,而所述抗扭结元件包括与所述第一材料类似的第二材料。

113. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述外层包括第一材料,而所述抗扭结元件包括与所述第一材料类似的第二材料。

114. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括金属。

115. 如权利要求114所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括可生物降解金属。

116. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件被构造和布置成避免邻近所述抗扭结元件的所述装置的机械性质的显著变化。

117. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括材料的自由端链。

118. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括颗粒。

119. 如权利要求118所述的移植体装置,其中所述颗粒被构造和布置成允许缝线从其穿过。

120. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件被构造和布置成提供选自包含下列各项的组中的一个或多个功能:最大限度地减少不良状况,诸如屈曲、扭结、内层变形、管腔变形、郁积、由速度矢量的显著二次分量表征的诸如旋涡、回流或湍流等流动、管腔塌陷和/或血栓形成等不良状况;保持层流,诸如保持具有速度的最小二次分量的层流,诸如穿过所述移植体装置的血流、所述移植体装置近端的血流和/或所述移植体装置远

端的血流;防止所述移植体装置的弯曲和/或允许所述移植体装置的适当弯曲,诸如在植入手术过程中和/或之后发生的弯曲;防止碎片堆积;防止所述管状壁上的应力集中;维持在所述内层中的限定几何形状;防止绕所述内层的长度的轴向旋转;以及其组合。

121. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述外层包括第一弹性模量,而所述抗扭结元件包括与所述第一弹性模量类似的第二弹性模量。

122. 如权利要求103所述的移植体装置,其中所述抗扭结元件包括弹性偏置元件。

123. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,还包括涂层。

124. 如权利要求123所述的移植体装置,其中所述涂层包括抗血栓涂层。

125. 如权利要求124所述的移植体装置,其中所述抗血栓涂层包含肝素。

126. 如权利要求124所述的移植体装置,其中所述抗血栓涂层包括位于所述内层的内表面上的涂层。

127. 如权利要求123所述的移植体装置,其中所述涂层包含粘合剂。

128. 如权利要求127所述的移植体装置,其中所述粘合涂层包括位于所述内层的外表面上的涂层。

129. 如权利要求123所述的移植体装置,其中所述涂层包括取到的组织。

130. 如权利要求129所述的移植体装置,其中所述涂层包括内皮细胞。

131. 如权利要求129所述的移植体装置,其中取到的组织涂层位于所述内层的内表面上。

132. 如权利要求123所述的移植体装置,其中所述涂层被构造和布置成提供选自包含下列各项的组中的功能:抗血栓形成;抗增殖;抗钙化;血管舒张;以及其组合。

133. 如本文任何权利要求所述的移植体装置,还至少包括第三末端部分。

134. 如权利要求133所述的移植体装置,其中所述第一末端部分包括第一直径,所述第二末端部分包括第二直径而所述第三末端部分包括第三直径,并且其中所述第一直径大于所述第二直径或所述第三直径中的至少一个。

135. 一种生产如本文任何权利要求所述的移植体装置的方法。

136. 如本文任何方法权利要求所述的方法,其中所述内层使用颗粒沥滤过程来制造。

137. 如本文任何方法权利要求所述的方法,其中所述外层使用纤维基质递送装置来制造。

138. 如权利要求137所述的方法,其中所述纤维基质递送装置包括静电纺丝装置。

139. 如本文任何方法权利要求所述的方法,包括加强所述装置的至少一个末端部分。

140. 一种用于生产如本文任何权利要求所述的移植体装置的移植体装置制造系统。

141. 如本文任何权利要求所述的移植体装置制造系统,其中所述系统包括纤维基质递送组装件。

142. 如权利要求141所述的移植体装置制造系统,其中所述纤维基质递送组装件包括静电纺丝装置。

143. 如本文任何权利要求所述的移植体装置制造系统,其中所述系统包括聚合物溶液。

人工移植体装置及相关系统和方法

相关申请

[0001] 本申请要求提交于2013年12月27日的美国临时申请号61/921,196的权益,其内容特此通过引用而全文并入于此。

[0002] 本申请涉及提交于2008年1月30日的美国专利申请序列号12/022,430;提交于2012年6月14日的美国专利申请序列号13/515,996;提交于2013年1月18日的美国专利申请序列号13/811,206;提交于2013年7月11日的美国专利申请序列号13/979,243;提交于2013年8月7日的美国专利申请序列号13/984,249;提交于2014年4月24日的美国专利申请序列号14/354,025;提交于2014年8月12日的美国专利申请序列号14/378,263;提交于2014年9月18日的国际专利申请序列号PCT/US2014/056371;以及提交于2014年11月14日的国际专利申请序列号PCT/US2014/065839;其中的每一个的内容通过引用而全文并入于此。

技术领域

[0003] 本申请大体涉及移植体装置,并且更具体地涉及用于为哺乳类患者提供心血管旁路的移植体装置。

发明背景

[0004] 导致心肌梗死和缺血的冠状动脉疾病目前是世界范围内发病率和死亡率的主要原因。目前的治疗方案包括经皮腔内血管成形术、支架术和冠状动脉旁路移植术(CABG, coronary artery bypass grafting)。可使用动脉导管或静脉导管进行CABG,并且CABG是防治冠状动脉狭窄最有效且最广泛使用的治疗方法,每年进行将近500,000例手术。此外,每年进行大约80,000例下肢旁路外科手术。用于旁路手术的静脉导管最常用的是自体大隐静脉并且仍然是95%的进行这些旁路手术的外科医生的移植体的选择。根据美国心脏协会(American Heart Association),2004年有427,000例旁路手术在249,000名患者中进行。由于可能在几个月至几年的时间段内发生的内膜增生(IH,intimal hyperplasia)而导致移植体静脉或吻合部位闭塞,因此这些手术的长期结果是有限的。

[0005] 成功的小直径合成或组织工程血管移植体的开发尚待完成并且动脉移植体(例如,内乳动脉、桡动脉或胃网膜动脉)的使用受到这些静脉的短尺寸、小直径和可获得性的限制。尽管它们使用广泛,但动静脉移植体(AVG,arterial vein graft)的失效仍然是主要问题:在第一年里12%至27%的AVG变得闭塞,随后年度闭塞率为2%至4%。带有失效的AVG的患者通常需要临床干预,诸如另外的外科手术。

[0006] 在CABG外科手术后前5年内IH占有AVG失效的20%至40%。若干研究已经确定,在所有成熟AVG中都会出现某种程度的IH并且这一出现被许多人视为是静脉对移植不可避免的反应。IH的特征在于表型转化,随后的中膜和外膜平滑肌细胞(SMC,smooth muscle cell)以及肌成纤维细胞的去粘附并迁移到它们向其中增殖的内膜中。

发明内容

[0007] 出于这些和其他原因,需要有为哺乳类患者提供增强的移植体装置的系统、方法

和装置。理想的是,所述系统、方法和装置将会改善长期通畅性并且减少(例如,最小化)外科手术和装置并发症,诸如由移植体装置的扭结造成的那些并发症或者由移植体的导致动脉瘤形成的耐久性不足而造成的那些并发症。

[0008] 本发明概念的实施方式可针对用于哺乳类患者的移植体装置,以及用于生产这些移植体装置的系统和方法。

[0009] 在一些方面,一种移植体装置包括可生物降解内层、外层、第一末端部分、第二末端部分以及所述第一末端部分与所述第二末端部分之间的管腔。所述可生物降解内层可包含内表面和外表面。所述外层包括纤维基质并且围绕所述内层的外表面。

[0010] 在一些实施方式中,所述移植体装置还包括加强第一末端部分或加强第二末端部分中的至少一个。在一些实施方式中,在植入90天后剩余所述移植体装置的至少10%。在一些实施方式中,在植入90天后剩余所述移植体装置的至少50%。在一些实施方式中,在植入180天后剩余所述移植体装置的至少10%。在一些实施方式中,在植入180天后剩余所述移植体装置的至少50%。

[0011] 在一些实施方式中,所述移植体装置还包括抗扭结元件。

[0012] 在一些实施方式中,所述移植体装置包括动态顺应性小于或等于20%/100mmHg或5%/100mmHg中的至少一个的至少一个层。

[0013] 在一些实施方式中,所述移植体装置包括冠状动脉移植体。在一些实施方式中,所述移植体装置包括外周动脉移植体。在一些实施方式中,所述移植体装置被构造和布置用于产生新动脉或新静脉中的至少一个。

[0014] 在一些实施方式中,所述移植体装置包括3个或更多个层。所述3个或更多个层可包括内层,所述内层被构造和布置成比外层更快地生物降解。所述3个或更多个层可包括中间层和两个周围层,并且所述中间层可被构造和布置成比所述两个周围层更快地生物降解。

[0015] 在一些实施方式中,所述移植体装置包括小于或等于20%/100mmHg的顺应性。所述管腔可包括2.0mm至5.0mm之间的直径。

[0016] 在一些实施方式中,所述内层包括可生物降解聚酯。所述可生物降解聚酯可包括聚(癸二酸甘油酯)(PGS)。在一些实施方式中,所述内层包括选自包含下列各项的组中的聚合物:聚烯烃;聚氨酯;聚氯乙烯;聚酰胺;聚酰亚胺;聚丙烯酸酯;多酚;聚苯乙烯;聚己内酯;聚乳酸;聚乙醇酸;以及一种或多种这些或其他材料的组合。

[0017] 在一些实施方式中,所述内层包含第一材料和第二材料。所述第一材料可包括第一硬度而所述第二材料可包括不同的第二硬度。所述第一材料硬度可以小于所述第二材料硬度,并且所述第一材料可包括含有聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷的节段,而所述第二材料可包括含有芳香亚甲基二苯基异氰酸酯的节段。所述第一材料和所述第二材料可被构造和布置成以不同的速率生物降解。所述第一材料和所述第二材料可包括不同的分子量。所述第一材料和所述第二材料可包括不同的交联程度。

[0018] 在一些实施方式中,所述内层包括选自包含下列各项的组中的聚合物:聚丙交酯、聚乙交酯、多糖、蛋白质、聚酯、聚羟基烷酸酯、聚亚烷基酯、聚酰胺、聚己内酯、聚乙烯酯、聚酰胺酯、聚乙烯醇、聚酐和它们的共聚物、己内酯聚合物改性衍生物、聚三亚甲基碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、水凝胶、光固化水凝胶、末端二醇以及一种或多种这些或其他材料的

组合。

[0019] 在一些实施方式中,所述内层包括选自包含下列各项的组中的材料:聚癸二酸甘油酯;透明质酸;丝心蛋白胶原蛋白;弹性蛋白;聚(对二氧环己酮);聚(3-羟基丁酸酯);聚(3-羟基戊酸酯);聚(戊内酯);聚(丙醇二酸);聚(β -丙二酸);聚(丙烯富马酸酯);聚酞;酪氨酸衍生的聚碳酸酯;聚原酸酯;可生物降解聚氨酯;聚磷腈;以及一种或多种这些或其他材料的组合。

[0020] 在一些实施方式中,所述内层还包括被构造和布置成随时间而释放的试剂。在一些实施方式中,所述内层还包括不可生物降解材料。在一些实施方式中,所述内层被构造和布置成主要经由表面侵蚀而生物降解。

[0021] 在一些实施方式中,所述内层至少包括具有最小孔隙率的部分。所述最小孔隙率部分可包括所述内层的最外层部分。所述最小孔隙率部分可包括所述内层的完整圆周子层。所述内层可包括小于或等于600 μm 的厚度并且所述最小孔隙率部分可包括小于或等于510 μm 的厚度。所述最小孔隙率部分可包括顺应性腔室。

[0022] 在一些实施方式中,所述内层包括沿其长度相对均匀的外径。在一些实施方式中,所述内层包括沿其长度可变的外径。在一些实施方式中,所述内层包括相对笔直的几何形状。在一些实施方式中,所述内层包括弯曲的几何形状。

[0023] 在一些实施方式中,所述内层还包括下列各项中的一个或多个:微球体;纳米颗粒,诸如聚合物层状硅酸盐;金属;金属合金;陶瓷;玻璃;自组装单层;以及仿生材料,诸如具有固有抗血栓性质的磷脂层。

[0024] 在一些实施方式中,所述内层包括选自包含下列各项的组中的构造:同质构造;异质构造;晶体构造;半结晶构造;非晶形构造;纤维构造;开孔构造;闭孔构造;织造构造;相互连通孔隙构造,诸如通过球形团聚、如盐沥滤的球形颗粒沥滤、热诱导相分离和/或热诱导颗粒沥滤所产生的相互连通孔隙构造;以及一种或多种这些或其他材料的组合。

[0025] 在一些实施方式中,所述内层至少包括可渗透部分。所述可渗透部分可透过选自包含下列各项的组中的材料:氧;细胞营养素;细胞;水;血液以及一种或多种这些材料的组合。

[0026] 在一些实施方式中,所述移植体还包括顺应性腔室。所述顺应性腔室可位于所述内层中、上或内中的至少一个。所述顺应性腔室可包括所述内层的相对完整的圆周子层。所述顺应性腔室可包括最小多孔材料。所述顺应性腔室可包括泡沫构造。所述外层可围绕所述顺应性腔室。

[0027] 在一些实施方式中,所述内层包括多个子层。

[0028] 在一些实施方式中,所述内层包括使用选自包含下列各项的组中的过程而生产的层:在将圆柱形杆受控浸渍到含有受控大小的不溶解颗粒的溶液浴中之后的颗粒沥滤(例如,盐、蜡和/或糖颗粒沥滤),接着是颗粒的溶解以留下相互连通的孔隙(例如,经由冷冻干燥步骤);在铸造成含有受控大小的不溶解颗粒的溶液的管状模具之后的颗粒沥滤(例如,盐、蜡和/或糖颗粒沥滤),接着是颗粒的溶解以留下相互连通的孔隙(例如,经由冷冻干燥步骤);在铸造成管状模具之后的溶液的热诱导分离,接着是冷冻干燥;对铸造成管状模具或浸渍于浴中的合成水凝胶和/或生物基水凝胶的冷冻干燥;对卷到圆柱形模板上的去细胞化组织平板的冷冻干燥;去细胞化管状组织的冷冻干燥;将合成的材料网格平板卷在圆

柱形模板周围;管状构造的热塑性挤出,接着是准分子激光微和/或宏孔隙率创造以形成管状网格结构或多孔管状结构;热塑性聚合物颗粒的烧结;丝网模塑;具有高内相乳液的聚合物的合成;以及这些过程中的一个或多个的组合。

[0029] 在一些实施方式中,所述内层包括使用选自包含下列各项的组中的装置而生产的层:静电纺丝装置;熔融纺丝装置;熔融静电纺丝装置;3D打印机;微型3D打印机熔融沉积模塑装置;选择性激光烧结装置;准分子激光微型钻削装置;喷雾器;织造机;编织机;针织机;浸渍机;浇铸机;以及这些装置中的一种或多种的组合。

[0030] 在一些实施方式中,所述移植体装置还包括抗血栓剂。所述抗血栓剂可以位于所述内层的内表面周围。所述抗血栓剂可包括肝素。

[0031] 在一些实施方式中,所述装置包括装置厚度并且所述管腔包括管腔直径,而且所述装置厚度可以与所述管腔直径有关。所述装置厚度可以与所述管腔直径成正比。

[0032] 在一些实施方式中,所述装置包括装置厚度并且所述内层包括内层厚度,而且所述内层厚度可以大于所述装置厚度的三分之一。在一些实施方式中,所述装置包括装置厚度并且所述内层包括内层厚度,而且所述内层厚度可以小于所述装置厚度的二分之一。

[0033] 在一些实施方式中,所述装置包括装置厚度,并且所述装置厚度包括大于或等于300 μm 或者小于或等于800 μm 中的至少一个的厚度。

[0034] 在一些实施方式中,所述内层包括内层厚度,并且所述内层厚度包括大于或等于100 μm 或者小于或等于300 μm 中的至少一个的厚度。

[0035] 在一些实施方式中,所述外层包括外层厚度,并且所述外层厚度包括大于或等于200 μm 或者小于或等于500 μm 中的至少一个的厚度。

[0036] 在一些实施方式中,所述管腔包括2.0mm至10.0mm之间的直径。所述管腔可包括2.0mm至5.0mm之间的直径。

[0037] 在一些实施方式中,所述纤维基质是可生物降解的。所述纤维基质可以被构造和布置成比所述内层更慢的速率生物降解。在一些实施方式中,所述纤维基质包括不可生物降解材料。在一些实施方式中,所述纤维基质既包括可生物降解材料又包括不可生物降解材料。在一些实施方式中,所述纤维基质包括聚(己内酯)(PCL)。

[0038] 在一些实施方式中,所述外层包括多个子层。在一些实施方式中,所述外层被构造和布置用于限制所述内层的顺应性。

[0039] 在一些实施方式中,所述纤维基质包括选自包含下列各项的组中的聚合物:聚氨酯;聚氯乙烯;聚酰胺;聚酰亚胺;聚丙烯酸酯;多酚;聚苯乙烯;聚己内酯;聚乳酸;聚乙醇酸;以及这些材料中的一种或多种的组合。

[0040] 在一些实施方式中,所述纤维基质包含第一材料和第二材料。所述第一材料可包括第一硬度而所述第二材料可包括不同的第二硬度。所述第一材料硬度可以小于所述第二材料硬度,并且所述第一材料可包括含有聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷的节段,而所述第二材料可包括包含芳香亚甲基二苯基异氰酸酯的节段。

[0041] 在一些实施方式中,所述内层包括选自包含下列各项的组中的聚合物:聚丙交酯、聚乙交酯、多糖、蛋白质、聚酯、聚羟基烷酸酯、聚亚烷基酯、聚酰胺、聚己内酯、聚乙烯酯、聚酰胺酯、聚乙烯醇、聚酐和它们的共聚物、己内酯聚合物改性衍生物、聚三亚甲基碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、水凝胶、光固化水凝胶、末端二醇以及这些材料中的一种或多种的组

合。

[0042] 在一些实施方式中,所述内层包括选自包含下列各项的组中的材料:聚癸二酸甘油酯;透明质酸;丝心蛋白胶原蛋白;弹性蛋白;聚(对二氧环己酮);聚(3-羟基丁酸酯);聚(3-羟基戊酸酯);聚(戊内酯);聚(丙醇二酸);聚(β -丙二酸);聚(丙烯富马酸酯);聚酞;酪氨酸衍生的聚碳酸酯;聚原酸酯;可生物降解聚氨酯;聚磷腈;以及这些材料中的一种或多种的组合。

[0043] 在一些实施方式中,所述内层还包括被构造和布置成随时间而释放的试剂。

[0044] 在一些实施方式中,所述移植体还包括孔隙。所述孔隙可以位于所述内层之内。所述内层可包括第一子层和第二子层。所述孔隙可包括所述第一子层内的第一组孔隙和在所述第二子层内的第二组孔隙,并且所述第一组孔隙可包括与所述第二组孔隙不同的平均直径。所述第二子层可包括最小孔隙率。所述第二层可包括顺应性腔室。所述第二层可以周向围绕所述第一层。所述孔隙可以位于所述外层中。所述孔隙可包括范围从10 μ m至100 μ m的直径。所述孔隙可包括范围从20 μ m至30 μ m的直径。所述孔隙可以位于所述内层的部分圆周部分中。所述孔隙可以位于所述内层的完整圆周部分中。所述孔隙可以位于所述内层的最内子层中。所述孔隙可包括第一组孔隙和第二组孔隙。所述第一组孔隙可包括与所述第二组孔隙不同的平均直径。所述内层可包括含有所述第一组孔隙的第一子层和含有所述第二组孔隙的第二子层。所述孔隙可包括相互连通的孔隙。所述孔隙中的至少50%可包括相互连通的孔隙。相互连通性可以沿所述移植体装置的径向方向变化。所述相互连通性可以连续地或离散地中的至少一个地变化。所述孔隙包括邻近所述内层内表面的第一组孔隙,和邻近所述内层外表面的第二组孔隙,并且所述第一组孔隙可包括比所述第二组孔隙更高的相互连通性。

[0045] 在一些实施方式中,所述末端部分中的至少一个包括加强末端部分,所述加强末端部分被构造和布置用于支持吻合连接。所述第一末端部分可包括第一加强末端部分而所述第二末端部分可包括第二加强末端部分。所述加强末端部分可包括小纤维束。所述加强末端部分可包括抗撕裂涂层。所述加强末端部分可包括加强元件。所述加强元件可包括完整圆周加强元件。所述加强元件可包括加强带。所述加强带可包括织物带。所述加强元件可包括吻合夹。所述加强末端部分可包括所述内层或所述外层中的至少一个的加厚部分。

[0046] 在一些实施方式中,所述移植体还包括抗扭结元件。所述抗扭结元件可包括多个抗扭结元件。所述抗扭结元件可以位于所述内层与所述外层之间。所述外层可包括第一子层和第二子层,并且所述抗扭结元件可以位于所述第一子层与所述第二子层之间。所述抗扭结元件可包括脊状物。所述脊状物可包括多个相互交错的突起。所述抗扭结元件可包括多个环。所述抗扭结元件可包括可生物降解材料。所述抗扭结元件可生物降解材料可以被构造和布置成比所述内层更慢地生物降解。所述内层可包括第一材料而所述抗扭结元件可包括与所述第一材料类似的第二材料。所述外层可包括第一材料而所述抗扭结元件可包括与所述第一材料类似的第二材料。所述抗扭结元件可包括金属。所述抗扭结元件可包括可生物降解金属。所述抗扭结元件可以被构造和布置用于避免邻近所述抗扭结元件的所述装置的机械性质的显著变化。所述抗扭结元件可包括自由端链材料。所述抗扭结元件可包括颗粒。所述颗粒可以被构造和布置用于允许缝线从其穿过。所述抗扭结元件可以被构造和布置用于提供选自包含下列各项的组中的一个或多个功能:最大限度地减少不良状况,诸

如屈曲、扭结、内层变形、管腔变形、郁积、由速度矢量的显著二次分量表征的、诸如旋涡、回流或湍流等流动、管腔塌陷和/或血栓形成等不良状况；保持层流，诸如保持具有速度的最小二次分量的层流，诸如穿过所述移植体装置的血流、所述移植体装置近端的血流和/或所述移植体装置远端的血流；防止弯曲和/或允许所述移植体装置的适当弯曲，诸如在植入手术过程中和/或之后发生的弯曲；防止碎片堆积；防止对所述管状壁的应力集中；维持在所述内层中的限定几何形状；防止绕所述内层的长度的轴向旋转；以及其组合。所述外层可包括第一弹性模量而所述抗扭结元件可包括与所述第一弹性模量类似的第二弹性模量。所述抗扭结元件可包括弹性偏置元件。

[0047] 在一些实施方式中，所述移植体装置还包括涂层。所述涂层可包括抗血栓涂层。所述抗血栓涂层可包含肝素。所述抗血栓涂层可包括位于所述内层的内表面上的涂层。所述涂层可包含粘合剂。所述粘合剂可包括位于所述内层的外表面上的涂层。所述涂层可包括取到的组织。所述涂层可包括内皮细胞。取到的组织涂层位于所述内层的内表面上。所述涂层可以被构造和布置用于提供选自包含下列各项的组中的功能：抗血栓形成；抗增殖；抗钙化；血管舒张；以及这些功能中的一种或多种的组合。

[0048] 在一些实施方式中，所述移植体装置还至少包括第三末端部分。所述第一末端部分可包括第一直径，所述第二末端部分可包括第二直径而所述第三末端部分可包括第三直径，并且所述第一直径可以大于所述第二直径或所述第三直径中的至少一个。

[0049] 根据另一方面，本公开内容涉及用于生产如本文所公开的移植体装置的方法。

[0050] 在一些实施方式中，所述内层使用颗粒沥滤过程创造。

[0051] 在一些实施方式中，所述外层使用诸如静电纺丝装置等的纤维基质递送装置创造。

[0052] 在一些实施方式中，所述方法包括加强所述装置的至少一个末端部分。

[0053] 根据另一方面，本公开内容涉及用于生产本文所公开的移植体装置的系统。

[0054] 在一些实施方式中，所述系统包括纤维基质递送组装件，诸如静电纺丝单元。在一些实施方式中，所述系统包括聚合物溶液。

附图说明

[0055] 根据对如在附图中所示的优选实施方式的更特定描述，本发明概念的前述和其他的目的、特征和优点将会显而易见，在附图中同样的附图标记指的是相同或同样的元件。附图不一定按比例，而是将重点放在图示优选实施方式的原理。

[0056] 图1是具有内层和纤维基质外层的示例移植体装置的侧面局部剖视图。

[0057] 图1A是图1的移植体装置的端部局部剖视图。

[0058] 图2是包含双分叉的示例移植体装置的侧视图。

[0059] 图3A是图1的移植体装置的示例实施方式的截面图，具有管状导管和周围的纤维基质。

[0060] 图3B是图1的移植体装置的另一示例实施方式的截面图，具有管状导管、脊状物和周围的纤维基质。

[0061] 图4是用于生产具有内层和静电纺丝纤维基质外层的移植体装置的示例系统的示意图。

具体实施方式

[0062] 本文所使用的术语是出于描述特定示例实施方式的而不是旨在限制本发明概念。另外,本发明概念的实施方式可包含若干新颖特征,其中没有一个单独为其期望的属性负责或者对于实践本文所描述的发明概念是必不可少的。如本文所用,单数形式“一”、“一个”和“该”旨在也包含复数形式,除非上下文另有明确所指。

[0063] 应当进一步理解,当在本文中使用时词语“包括”(以及包括的任何形式,诸如“包括着”和“包括了”)、“具有”(以及具有的任何形式,诸如“具有着”和“具有了”)、“包含”(以及包含的任何形式,诸如“包含着”或“包含了”)或者“含有”(以及含有的任何形式,诸如“含有着”和“含有了”),具体说明了所陈述的特征、整数、步骤、操作、元件和/或组件的存在,但是不排除存在或附加一个或多个其他特征、整数、步骤、操作、元件、组件和/或它们的组。

[0064] 应当理解,尽管本文可以使用术语第一、第二、第三等来描述各种限制、元件、组件、区域、层和/或部分,但是这些限制、元件、组件、区域、层和/或部分不应受到这些术语的限制。这些术语只用于把一个限制、元件、组件、区域、层或部分与另一限制、元件、组件、区域、层或部分区分开来。因此,在不脱离本申请的教导的情况下可以将下面所讨论的第一限制、元件、组件、区域、层或部分称作第二限制、元件、组件、区域、层或部分。

[0065] 应当进一步理解,当一个元件被称为在另一元件“上”或者“附接”、“连接”或“耦合”至另一元件时,其可能是直接在另一元件上或上方,或者连接或耦合至另一元件,或者可能存在介于中间的元件。与之相反,当一个元件被称为“直接”在另一元件“上”或者“直接附接”、“直接连接”或“直接耦合”至另一元件时,不存在介于中间的元件。其他用于描述元件之间的关系的词语应以类似的方式解释(例如,“在...之间”对“直接在...之间”、“相邻”对“直接相邻”等)。

[0066] 诸如“下方”、“下面”、“下”、“上面”、“上”等空间相对术语可以用于描述,例如,如图中所示,元件和/或特征与(一个或多个)另一元件和/或(一个或多个)特征的关系。应当理解,空间相对术语旨在包含装置在使用和/或操作中除了图中所描绘的朝向之外的不同的朝向。例如,如果图中的装置翻转,那么描述为在其他元件或特征“下面”和/或“下方”的元件继而将会被定向在所述其他元件或特征“上面”。装置可以另外定向(例如,旋转90度或处于其他朝向),并相应地解释本文所使用的空间相对描述符。

[0067] 术语“和/或”在本文中使用时被认为是对两个指定的特征或组件中每一个的具体公开而无论有或没有另一个。例如“A和/或B”被认为是对(i)A、(ii)B以及(iii)A和B中每一个的具体公开,就好像本文个别地列出每一个。

[0068] 术语“直径”在本文中用于描述非圆形几何形状时被认为是接近所描述的几何形状的假想圆的直径。例如,当描述截面时,诸如组件的截面,术语“直径”应被认为表示具有与所描述的组件截面相同的截面积的假想圆的直径。

[0069] 可以理解,为了清楚起见,在单独的实施方式的上下文中所描述的本发明的某些特征,也可以在单一实施方式中组合地提供。反之,为了简洁起见,在单一实施方式的上下文中所描述的本发明的各种特征,也可以单独地或以任何合适的子组合地提供。例如,应当理解,任何权利要求(无论是独立的或是从属的)中所列出的全部特征可以按任何给定的方式进行组合。

[0070] 本文提供了用于植入哺乳类患者的移植体装置,以便暂时地或长期地将诸如血液或其他体液等流体从第一解剖位置运送至第二解剖位置,诸如从主动脉运送至心脏动脉。在植入移植体装置之后,可以通过重塑机制(诸如,细胞浸润、增殖、融合/分化以及整合)逐步地形成新的血管(例如,新动脉(neo-artery)或新静脉(neo-vein)),接着是基质合成和重排。这些机制可以创造最终取代移植体装置的整个现有结构或一部分的新结构,以便支持血液的流动。在一些实施方式中,本文所描述的移植体装置支持专门经由宿主介导再生过程的宿主组织重塑,在植入之前未预包含细胞或其他生物因子(诸如生长因子或其他蛋白质)。在这些实施方式中,移植体装置可能尚未受到任何机械预处理。由此得到的重塑的新动脉可包含融合性内皮和结构平滑肌层,所述融合性内皮和结构平滑肌层可以是可收缩的并且对自主信号有反应。新动脉还可以包含蛋白质组分,诸如多结构弹性蛋白和胶原纤维、蛋白聚糖和糖胺聚糖,并且可以表现出足以在长时段内支撑动脉血流的弹性机械性质和顺应性机械性质。在一些实施方式中,移植体装置由标准炎症反应所取代,从而导致成熟的纤维胶原囊(和最小限度的其他结构蛋白)的形成,该纤维胶原囊主要包括成纤维细胞和肌纤维母细胞组分。

[0071] 本发明概念的移植体装置可包括内层和外层。内层和/或外层可各自包括一个或多个子层(以下简称为“层”)。内层可以是可生物吸收的、可生物降解的、可生物蚀解的以及/或者在化学降解或无化学降解的情况下以其他方式随时间推移而失去结构完整性(以下称为“可生物降解的”),而外层可包括应用在内层的外表面周围的纤维基质。外层可包括一个或多个层,诸如一个或多个可生物降解层或不可生物降解层,诸如包括至少一个可生物降解层和/或至少一个不可生物降解层的外层。可以用下列各项中的一个或多个来应用纤维基质:静电纺丝装置;熔融纺丝装置;熔融静电纺丝装置;喷雾组装件;喷雾器;电动喷雾器;熔融沉积装置;选择性激光烧结装置;三维打印机;或其他纤维基质递送装置。移植体装置可包括冠状动脉移植体和/或外周动脉移植体(即,被构造和布置用于向患者的冠状动脉和/或外周动脉提供血液)。在临床手术中,端到侧的吻合连接通常用于将移植体装置附接至含氧血液源和患病的动脉(例如,在心血管旁路手术中在主动脉与患病的冠状动脉之间)。或者,可以使用侧到侧的吻合,以便将移植体装置的末端以串行方式附接至多个动脉。

[0072] 本文所描述的移植体装置可包含一个或多个特征部,所述特征部被构造和布置用于执行选自包含下列各项的组中的功能:限制顺应性以在新动脉形成过程中承受动脉压力并且维持与被旁路导管相匹配的适当的大小;增加缝合固位强度;提供轴向和周向强度以在新动脉形成过程中承受动脉压力;提供抗扭结性;提供内层的延长的耐久性;提供复合和/或各向异性的构造;以及这些的组合。

[0073] 移植体装置可以进一步包含脊状物或其他抗扭结元件,以便诸如当在外科手术过程中植入移植体装置时和/或在植入之后一段时间,防止移植体装置的管腔变窄、径向塌陷、扭结和/或其他不期望的移动(例如,移动成不期望的几何构型)。可以将脊状物放置在可生物降解的内层的内部、内层与纤维基质外层之间、内层或纤维基质外层的各层之间和/或纤维基质外层的外部。脊状物可包括可生物降解材料或以其他方式被配置用于提供对移植体装置的临时支撑。备选地或附加地,脊状物可包括一个或多个包含耐久材料或以其他方式不可生物降解的材料的部分,所述部分被配置成在植入后在长时段内保持完整,诸如保持至少6个月或至少1年。

[0074] 本文还提供了用于生产移植体装置的系统和方法,所述移植体装置包括可生物降解的内层和周围的纤维基质外层。系统可包含静电纺丝装置和/或其他纤维或纤维基质递送组装件。在一些其中移植体装置包括脊状物或其他抗扭结元件的实施方式中,脊状物可包括诸如通过纤维基质递送组装件(例如,自动地或半自动地)或者用放置或插入工具(例如,手动地)来应用、放置和/或插入的组件。

[0075] 本文所描述的装置可包含静电纺丝纤维基质,诸如在申请人的提交于2014年11月14日的共同未决的国际专利申请序列号PCT/US2014/065839(其内容通过引用而全文并入于此)中所公开那些。本申请针对移植体装置,以及用于生产移植体装置的系统、工具和方法,诸如在申请人的以下共同未决的申请中的一个或多个中所公开的那些:提交于2012年6月14日的美国专利申请序列号13/515,996;提交于2013年1月18日的美国专利申请序列号13/811,206;提交于2013年7月11日的美国专利申请序列号13/979,243;提交于2013年8月7日的美国专利申请序列号13/984,249;提交于2014年4月24日的美国专利申请序列号14/354,025;提交于2014年8月12日的美国专利申请序列号14/378,263;以及提交于2012年4月19日的美国临时申请序列号13/502,759;其中的每一个的内容通过引用而全文并入于此。

[0076] 现参考图1,图示了示例移植体装置的侧面局部剖视图。移植体装置100通常包含可生物降解的内层105和外层一纤维基质110。内层105沿着移植体装置100的长度被纤维基质110周向围绕。移植体装置100包含第一末端101和第二末端102,并且优选地被配置成放置在患者的第一身体位置与第二身体位置之间。移植体装置100包含从第一末端101至第二末端102的管腔103,以便在移植体装置100连接在两个身体位置之间时运送血液或其他流体,诸如在动脉旁路手术中连接在两个血管之间。管腔103可包括2.0mm至10.0mm之间的直径,诸如2.0mm至5.0mm之间的直径。在一些实施方式中,移植体装置100进一步包含如图所示的脊状物210。纤维基质110和/或脊状物210也可以是可生物降解的。

[0077] 内层105可以用一个或多个装置创造而成,诸如下面在图4的参考系统10中所描述的。在一些实施方式中,内层105是使用选自包含以下各项的组中的过程来生产的:在将圆柱形杆受控浸渍到含有受控大小的不溶解颗粒的溶液浴中之后的颗粒沥滤(例如,盐、蜡和/或糖颗粒沥滤),接着是颗粒的溶解以留下相互连通的孔隙(例如,经由冷冻干燥步骤);在铸造成含有受控大小的不溶解颗粒的溶液的管状模具之后的颗粒沥滤(例如,盐、蜡和/或糖颗粒沥滤),接着是颗粒的溶解以留下相互连通的孔隙(例如,经由冷冻干燥步骤);在铸造成管状模具之后的溶液的热诱导分离,接着是冷冻干燥;对铸造成管状模具或浸渍于浴中的合成水凝胶和/或生物基水凝胶的冷冻干燥;对卷到圆柱形模板上的去细胞化组织平板的冷冻干燥;去细胞化管状组织的冷冻干燥;将合成的材料网格平板卷在圆柱形模板周围;管状构造的热塑性挤出,接着是准分子激光微和/或宏孔隙率创造以形成管状网格结构或多孔管状结构;热塑性聚合物颗粒的烧结;丝网模塑;具有高内相乳液的聚合物的合成;以及这些的组合。在一些实施方式中,内层105是使用选自包含下列各项的组中的装置创造而成:静电纺丝装置;熔融纺丝装置;熔融静电纺丝装置;3D打印机;微型3D打印机;熔融沉积模塑装置;选择性激光烧结装置;准分子激光微型钻削装置;喷雾器;织造机;编织机;针织机;浸渍机;铸造机;以及这些的组合。

[0078] 内层105可包括不同的圆周形状(例如,其外表面的不同直径),并且纤维基质110和/或脊状物210可以被构造和布置成符合内层105的不同的圆周形状。内层105可包括一种

或多种可生物降解或不可生物降解材料。在一些实施方式中,内层105包括可生物降解聚酯,诸如聚(癸二酸甘油酯)(PGS)。备选地或附加地,内层105可包括其他可生物降解和/或不可生物降解材料。在一些实施方式中,内层105包括与如下文用于制造纤维基质110所列出的可生物降解和/或可生物降解材料类似的材料。

[0079] 可以如下文所描述的那样构造和布置纤维基质110。在一些实施方式中,使用图4的系统10创造纤维基质110。在一些实施方式中,如在申请人的提交于2014年11月14日的共同未决的国际专利申请序列号PCT/US2014/065839(其内容通过引用而全文并入于此)中所描述那样构造和布置纤维基质。

[0080] 如上文已经描述,可以选择内层105、纤维基质110和/或脊状物210的厚度、顺应性和生物降解速率以提供植入支撑结构长达用以允许创造一个或多个新血管的足够的时间段。在一些实施方式中,在植入90天后剩余移植体装置100的至少10%(例如,移植体装置100的质量、重量或体积的至少10%),诸如在植入90天后剩余移植体装置100的至少50%。在一些实施方式中,在植入180天后剩余移植体装置100的至少10%,诸如在植入180天后剩余移植体装置100的至少50%。在一些实施方式中,内层105、纤维基质110和/或脊状物210包括以第一速率生物降解的第一材料,和以不同的、第二速率生物降解的第二材料。在一些实施方式中,第一材料包括具有比第二材料更高的分子量和/或更高的交联程度的材料,使得第一材料比第二材料生物降解得慢。

[0081] 在一些实施方式中,内层105和纤维基质110都生物降解,但是与内层105相比纤维基质110以更慢的速率生物降解,以便向内层105和包含于纤维基质110之内的任何重塑组织结构提供持久的径向支撑,以便在组织结构暴露于动脉压力时在一段时间内保持组织结构的几何或机械完整性。在一些实施方式中,内层105可以被构造和布置成更迅速地重塑成血管的功能组件(例如,内皮形成、抗血栓形成和内侧组织发育以及/或者血管活性),而纤维基质110更慢地重塑成结构组件并且在其重塑期间向血管提供持久的支撑(例如,支撑动脉压力)。备选地或附加地,移植体装置100可包含脊状物210,用于提供必要的径向支撑。在一些实施方式中,移植体装置100包含脊状物210,脊状物210以比周围纤维基质110慢得多的速率生物降解。在一些实施方式中,纤维基质110包括围绕内层105的管状网结构。在一些实施方式中,内层105和纤维基质110包括多层(例如,3个或更多个层)同心结构,该多层同心结构包括逐步增加的连续的生物降解速率(例如,其中最外层以最慢的速率生物降解,或反之亦然)。或者,多层构造可包含具有比其两个周围层更慢的生物降解速率的中间层。在一些实施方式中,内层105、纤维基质110和/或脊状物210包括表现出比主体侵蚀性质更大程度的表面侵蚀性质(例如,生物降解由表面侵蚀驱动)的一种或多种材料。

[0082] 另外参考图1A,示出了示例移植体装置100的端视图。移植体装置100包括厚度 T_D 。内层105包括厚度 T_{IL} ,而外层—纤维基质110包括 T_{OL} 。在一些实施方式中,移植体装置100厚度 T_D 与内层105的内径 ID_{IL} 相关(例如,成比例),该内径 ID_{IL} 与移植体装置100的内径相同。在一些实施方式中, $1/3T_D < T_{IL} < 1/2T_D$ 。在一些实施方式中, $300\mu m < T_D < 800\mu m$ 和/或 $100\mu m < T_{IL} < 300\mu m$ 、 $200\mu m < T_{OL} < 500\mu m$ 。在一些实施方式中,层105包括具有最小孔隙率或无孔隙率(以下称为“最小多孔”或“最小孔隙率”)的部分(例如,邻近内层105外表面的部分)。如上文所述,在这些实施方式中, T_{IL} 可以为 $600\mu m$ 那样厚,其中多达 $510\mu m$ (厚度 $600\mu m$ 的85%)可以被构造和布置为内部可压缩顺应性腔室。

[0083] 在一些实施方式中,内层105、纤维基质110和/或脊状物210包括一个或多个孔隙,诸如在图1A中内层105中所示的孔隙104。在一些实施方式中,孔隙104位于内层105和/或纤维基质110的内和/或外层之间(例如,在内层105和/或纤维基质110的完整或部分圆周层或子层之内)。在一些实施方式中,孔隙104包括直径从10 μ m至100 μ m范围内的孔隙,诸如在20 μ m到30 μ m之间。在移植体装置100壁的径向方向之内,孔隙104大小分布可以在这些范围内连续地或离散地变化。在一些实施方式中,第一组孔隙104位于内层105的远腔壁(即,外壁)附近,而第二组孔隙104位于内层105的内壁附近。在这些实施方式中,第一组孔隙104可以具有比第二组孔隙104相对更大或更小的直径。诸如当孔隙104的至少50%相互连通时,孔隙104可以是相互连通的。孔隙104相互连通性在移植体装置100的径向方向之内可以连续地或离散地变化。例如,内层105内壁附近的第一组孔隙104可以比内层105外壁附近的第二组孔隙104(例如,包括为至少50%的相互连通性)相互连通得更多(例如,包括为至少80%的相互连通性),或反之亦然。在一些实施方式中,内层105包含邻近内层105外壁的具有最小孔隙率的材料,诸如内层105的充有一种或多种惰性气体的、充当内部顺应性腔室的外层部分(例如,内层105的泡沫外层部分),诸如图1A中所示的可压缩层112。内层105的这一泡沫或其他顺应性层可以使用多相聚合物溶液仪器来制作,其中在聚合、凝固和/或通过化学试剂或者物理发泡的固化之前将限定大小的气泡添加到该仪器中。可以通过诸如浸渍(包含旋转浸渍)、浇铸、喷涂、刷涂及其组合等技术将多相溶液添加至内层105的单独层。可压缩层112可包括内层105的外层的完整或部分圆周部分。在一些实施方式中,可压缩层112包括纤维基质110的一个或多个层。可压缩层112可以被构造和布置用于允许移植体装置100的管腔103表现出顺应性,即使在移植体装置100的一个或多个其他部分(例如,纤维基质110)是相对刚性的情况下亦是如此。内层105可包括一个或多个具有被配置用于促进宿主细胞迁移到内层105中的孔隙率的层(例如,内层105的子层),诸如快速细胞浸润、迁移、增殖、分化或融合以支持导致强健的顺应性新动脉的移植体重塑。

[0084] 在一些实施方式中,管腔103和/或纤维基质110包括沿着移植体装置100的长度具有相对均匀直径的表面。在一些实施方式中,管腔103和/或纤维基质110包括具有可变直径的表面,诸如沿着移植体装置100的诸如末端部分106或末端部分107等节段的锥形直径。

[0085] 移植体装置100可以在制造厂或在临床环境中创造,诸如手术室内的无菌临床环境。在一些实施方式中,移植体装置100通过使内层105和/或纤维基质110沉积在心轴上来创造。该心轴可包括如下文参照图4的心轴250所描述的相对笔直的或弯曲的几何形状。在一些实施方式中,移植体装置100以基于患者的解剖结构所定制的几何形状,诸如通过使用血管造影CT或血管造影MRI或者其他用于建模或以其他方式观察患者的解剖结构的成像技术来创造。

[0086] 内层105、纤维基质110和/或脊状物210可包括一个或多个部分,所述一个或多个部分具有分别与内层105、纤维基质110和/或脊状物210的一个或多个其他部分不同的性质(例如,机械性质、物理性质和/或化学性质)。在一些实施方式中,内层105、纤维基质110和/或脊状物210包括具有相异性质的两个或更多个部分,所述相异性质选自包含下列各项的组:生物降解速率;形态学;孔隙大小;孔隙率;渗透性;各向异性;以及这些的组合。例如,移植体装置100可包括具有增加的纵向顺应性以允许拉伸性和抗扭结性的圆周部分或其他部分。

[0087] 移植体装置100可包括一个或多个涂层,诸如一个或多个抗血栓形成(即,抗血栓)涂层,诸如示出为位于内层105的内表面上的涂层108。在一些实施方式中,涂层108包含肝素。在一些实施方式中,涂层108可以位于移植体装置100的任何层的一个或多个表面(例如,内层105的内表面和/或外表面以及/或者纤维基质110的任何层的表面)上,并且可包括这样的涂层:该涂层被构造和布置成缓慢地生物降解以及/或者以比涂层108被施加到其上的材料更慢的速率生物降解。诸如下文参照图4的系统10所描述,可以手动地或者用一个或多个装置来施加涂层108。在一些实施方式中,使用选自包含下列各项的组中的装置来施加涂层108:静电纺丝装置;熔融纺丝装置;熔融静电纺丝装置;3D打印机;熔融沉积模塑装置;喷雾器;织造机;编织机;针织机;浸渍机;铸造机;以及这些的组合。

[0088] 在一些实施方式中,涂层108包含组织,诸如经由诸如圆柱形内皮刀等手术器械从动脉或静脉取到的组织。在这些实施方式中,涂层108可包括20 μ m至50 μ m的厚度并且其可包含来自内皮层的细胞。在一些实施方式中,涂层108、内层105、纤维基质110和/或脊状物210可包括被配置用于规避被配置用于防止血栓形成的药物或其他试剂的材料。

[0089] 内层105、纤维基质110和/或脊状物210可包括由选自包含下列各项的组中的材料构建的组件:微球体;纳米颗粒,诸如聚合物-层状硅酸盐;金属;金属合金;陶瓷;玻璃;自组装单层;仿生材料,诸如具有内在抗血栓性质的磷脂层;以及这些的组合。

[0090] 内层105、纤维基质110和/或脊状物210可包括选自包含下列各项的组中的构造:同质构造;异质构造;晶体构造;半结晶构造;非晶形构造;纤维构造;开孔构造;闭孔构造;织造构造;相互连通孔隙构造,诸如通过球形团聚、球形颗粒沥滤(例如,盐沥滤)、热诱导相分离和/或热诱导颗粒沥滤所产生的相互连通孔隙构造;以及这些的组合。

[0091] 移植体装置100、内层105和/或纤维基质110可以表现出对选自包含下列各项的组中的材料的渗透性:氧;细胞营养素;细胞;水;血液;以及这些的组合。

[0092] 在一些实施方式中,移植体装置100被构造和布置成具有有限的动态顺应性。在本文中动态顺应性定义为由于移植体装置100的管腔103中的循环脉动压力而在植入的移植体装置100的壁中所记录的每单位压力的循环周向应变。这样的动态顺应性常常取决于管腔压力范围,在这种情况下是在动脉压力循环过程中产生的压力范围(例如,人类标准收缩压和舒张压范围,诸如在大约70mmHg到110mmHg之间的压力循环)。动态顺应性还取决于管状构造的径向方向上用于测量循环应变(例如,内层105的内表面、内层105和/或纤维基质110的远腔表面或者移植体装置100壁内具有给定径向坐标的点的偏移)的特定“观察点”。移植体装置100的动态顺应性还取决于管腔103的大小,诸如管腔103直径在2.0mm到5.0mm之间。

[0093] 移植体装置100可以被构造和布置用于在暴露于循环动脉压力时防止意外扩张、塑性变形、疲劳诱发的裂缝形成或者破裂,诸如通过包括阈值以下的动态顺应性(即,有限的动态顺应性)的移植体装置100来防止。

[0094] 所有聚合物都表现出某些水平的粘弹性,这使它们易于蠕变并且在循环负荷条件下形成裂缝。在一些实施方式中,纤维基质110包括一种或多种具备相对高弹性和低损耗模量(即,低粘弹性)的材料。或者,在一些实施方式中,纤维基质110包括一种或多种具有相对高弹性模量(即,高刚度,诸如当纤维基质110包括诸如小于2%/100mmHg的顺应性等非常低的动态顺应性时)的材料,诸如弹性模量高到足以基本上防止移植体装置100的循环变形。

[0095] 可能期望的是,至少对于移植体装置100的远腔层的径向坐标(即,径向坐标= $ID_{IL}/2+T_D$)而言,在来自任何上面提及的观察点的动脉压力下,移植体装置100的动态顺应性低于20%/100mmHg,并且在一些实施方式中,显著地低于这一值,诸如处于小于或等于5%/100mmHg的值。如由拉普拉斯定律(Law of Laplace)所定义,当移植体装置100包括弹性体材料时,内层105的内径越大,循环壁应力就越高,因此当保持相同的壁厚度(即, $T_{IL}+T_{OL}$)和移植体装置100的机械性质时心动周期期间动态顺应性越高。

[0096] 当移植体装置100的顺应性超过上面提及的值时由此得到的循环扩张可能妨碍移植体装置100有效地运作并且/或者导致机械故障。例如,当顺应性超过值20%/100mmHg时,可能由于移植体装置100与其附接的血管(例如,主动脉和/或被旁路的冠状动脉)之间的顺应性失配和/或大小失配而出现流体动态扰动。移植体装置100的壁的大偏移(例如,在高压期间)还可能创造规则和/或不规则的塑性膨胀和/或动脉瘤形成(例如,如使用拉普拉斯定律所预测的)。过度的循环变形(诸如由大于20%/100mmHg的动态顺应性所引起的那些,相当于在每个心动周期和在持久的生命周期上大于8%的循环周向应变)也能够产生疲劳诱发的裂缝,所述疲劳诱发的裂缝可能危及移植体装置100的结构完整性。

[0097] 在一些实施方式中,纤维基质110和/或脊状物210被构造和布置用于在持久的时间段内防止或限制移植体装置100的此类不期望扩张。在一些实施方式中,纤维基质110包括提供足够刚度的聚合物并且/或者可包含提供结构加强以达到期望的最小动态顺应性的颗粒或其他元件。

[0098] 在一些实施方式中,纤维基质110和/或脊状物210的机械性质是足够强健和刚性的以防止在对移植体装置100的壁(例如,包括移植体装置100的外或内表面的壁)的动脉压力下的显著变形和/或循环周向偏移。在这些实施方式中,材料性质可以表现出最小顺应性(<1%/100mmHg)。

[0099] 在一些实施方式中,纤维基质110被构造和布置用于提供小于20%/100mmHg或小于5%/100mmHg的管腔顺应性。在这些实施方式中,内层105可包括大于20%/100mmHg的管腔顺应性;而纤维基质110的有限的顺应性防止移植体装置100以免具有比纤维基质110的顺应性更大的整体顺应性。

[0100] 在一些实施方式中,内层105可包括一个或多个具有小于20%/100mmHg或小于5%/100mmHg的管腔顺应性(单独)的子层。在一些实施方式中,内层105包括可压缩外子层(例如,具有最小孔隙相互连通性,诸如包括如上文所描述的泡沫结构的子层),诸如上文所描述的可压缩层112。在这些实施方式中,内层105可以被构造和布置成表现出小于或等于20%/100mmHg的管腔动态顺应性(单独)。纤维基质110可以限制(例如,基本上防止)层105的远腔坐标的偏移。在这些实施方式中,可压缩层112可以独立地引起血液在管腔103内流动以经受5%/100mmHg到20%/100mmHg之间的顺应性(例如,独立于纤维基质110的顺应性)。

[0101] 移植体装置100可以被构造和布置成避免管腔103的屈曲、扭结或任何不期望的变窄(以下称为“扭结”)。在一些实施方式中,移植体装置100包含诸如脊状物210等一个或多个抗扭结元件,以防止扭结。一个或多个脊状物210可以位于移植体装置100上、中和/或内,诸如在内层105的内表面上、在内层105的一个或多个子层内、在内层105与纤维基质110之间、在纤维基质110的一个或多个子层内以及/或者在纤维基质110的外表面上。在一些实施

方式中,移植体装置100包括壁厚度 T_D ,该壁厚度 T_D 足够大以防止扭结,诸如在内层105和/或纤维基质110包括低密度构造时防止扭结。在一些实施方式中,内层105和/或纤维基质110包括拥有高纵向膨胀性和压缩性的构造,诸如与沿着移植体装置100的大部分或特定部分的周向方向和径向方向的那些相比的高纵向膨胀性和压缩性。这一特定结构可以描述为在包括-30%至+30%之间的应变(其中负号是指压缩应变)、具有与沿着移植体的周向方向和径向方向的那些弹性模量相比显著更小的弹性模量(例如,小于其他两个模量的一半)的区域内,沿着移植体的纵向方向表现出线性弹性性质(没有塑性变形)。在一些实施方式中,内层105和/或纤维基质110被构造和布置成包含沿着移植体装置100的长度所间隔开(例如,等间隔)的刚性材料的圆周环或带(以下称为“环”)。所述环可以位于移植体装置100上、中和/或内,诸如位于内层105或纤维基质110上、中和/或内。所述环可以通过例如在弯曲期间支持移植体装置100的轴向压缩和伸展的材料(例如,管状材料)来连接。在一些实施方式中,丝带(例如,螺旋丝带)位于移植体装置100上、中或内。在一些实施方式中,环和/或丝带如申请人的提交于2014年8月12日的共同未决的美国专利申请序列号14/378,263(其内容通过引用而全文并入于此)中所描述那样构造和布置。在一些实施方式中,移植体装置100包括沿着移植体装置100的纵轴排列的弹簧元件(例如,弹簧)矩阵的三维沉积(例如,经由3D打印)。弹簧元件可以与相对正交于移植体装置100的纵轴而排列的撑杆互连。三维沉积装置可以用于创造各种形式的抗扭结脊状物、支柱或其他抗扭结结构,诸如包含回环、手风琴式结构和/或织造物在内的那些结构。在一些实施方式中,可以从内层105和/或纤维基质110移除材料,诸如经由激光器(例如,准分子激光器)移除,以创造手风琴状结构或其他抗扭结结构。在一些实施方式中,内层105和/或纤维基质110包括其中各层具有不同的顺应性的多层同心结构,该多层同心结构被构造和布置用于提供抗扭结性,诸如当一个或多个内层具有比一个或多个外层更小的顺应性时提供了抗扭结性。在一些实施方式中,内层105和/或纤维基质110包括被缠绕以形成管状结构的丝带。所述丝带能够相对于彼此滑动以提供与抗扭结性相关联的纵向膨胀性。

[0102] 在一些实施方式中,末端部分106和/或107被构造和布置用于提供适合于分别用缝线和/或吻合夹而支持末端101和/或102的吻合的性质(例如,抗撕裂性和/或对于不期望拉伸的抗性)。例如,为了增加适合于构建吻合的位置的环形部分周围的缝合固位性质,可以减少纤维基质110的纤维大小,从而创造较柔软的层以用缝合针刺穿。由于在沉积过程中纤维的伸长增加而造成较高的结晶度和分子取向,因此较小的纤维束可以具有比较大的纤维更高的缝合固位强度。在一些实施方式中,涂层108可包括放置于末端部分106和/或107的外表面上或另一部分106和/或107位置处的抗撕裂涂层,以便改善移植体装置100的缝合固位性质。在一些实施方式中,加强元件109可以位于末端部分106和/或107上、中和/或内以提供必要的加强。加强元件109可包括完整圆周结构或者一个或多个部分圆周结构。加强元件109可包括诸如织物带等带。可以按与本文所描述的脊状物210类似的方式构造和/或布置加强元件109。加强元件109可包括添加至在末端部分106和/或107内的内层105和/或纤维基质110的交联元件。加强元件109可包括内层105和/或纤维基质110的一个或多个层,所述一个或多个层在末端部分106和/或107内无非更厚。在一些实施方式中,加强元件109包括吻合夹。

[0103] 在一些实施方式中,为了限制(例如,基本上防止)加强元件109末端处机械性质的

显著变化,加强元件109沿着移植体装置100的长度的大部分延伸,以便定位于末端部分106和107的大部分中,以及移植体装置100的在末端部分106与107之间的节段的大部分中。或者,当加强元件109被构造和布置用于提供缝合固位力同时避免显著地改变移植体装置100的一种或多种其他机械性质时可以利用局部化加强。例如,加强元件109可包括改善缝合固位的相对短的自由端链或颗粒。加强元件109可包括多个嵌入的、不连接的颗粒。每个缝线环可以穿过单一颗粒,以使得缝线在增加的面积(例如,颗粒的面积)上向移植体装置100施加力,从而致使缝线所施加的应力净减少。

[0104] 纤维基质110和/或内层105可包括一种或多种材料,诸如如下文中所详细描述的一种或多种相似或相异的聚合物。纤维基质110和/或内层105可包括至少一种聚合物,诸如选自包含下列各项的组中的聚合物:聚烯烃;聚氨酯;聚氯乙烯;聚酰胺;聚酰亚胺;聚丙烯酸酯;多酚;聚苯乙烯;聚己内酯;聚乳酸;聚乙醇酸;以及这些的组合。聚合物可以与溶剂结合应用,其中所述溶剂是选自包含下列各项的组:六氟异丙醇(HFIP);丙酮;甲乙酮;苯;甲苯;二甲苯;二甲基甲酰胺;二甲基乙酰胺;丙醇;乙醇;甲醇;丙二醇;乙二醇;三氯乙烷;三氯乙烯;四氯化碳;四氢呋喃;环己酮;环己丙二醇;DMSO;四氢呋喃;氯仿;二氯甲烷;以及这些的组合。纤维基质110和/或内层105可包括热塑性共聚合物,该热塑性共聚合物包含两种或多种材料,诸如第一材料和较硬的第二材料。在一些实施方式中,较软的材料包括含有聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷的节段,而较硬的材料包括含有芳香亚甲基二苯基异氰酸酯的节段。在一些实施方式中,纤维基质110包括相对等量的较软材料和较硬材料。在一些实施方式中,纤维基质110包括由澳大利亚Scoresby的Aortech Biomaterials制造的Elast-Eon™材料,诸如具有55D的硬度的型号E2-852。

[0105] 纤维基质110和/或内层105可包含可生物降解材料或以其他方式被配置成使得对移植体装置的支撑在植入后随时间而变化。可以使用众多可生物降解聚合物,诸如:聚丙交酯、聚乙交酯、多糖、蛋白质、聚酯、聚羟基烷酸酯、聚亚烷基酯、聚酰胺、聚己内酯、聚乙烯酯、聚酰胺酯、聚乙烯醇、聚酞和它们的共聚物、己内酯聚合物改性衍生物、聚三亚甲基碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、水凝胶、光固化水凝胶、末端二醇以及这些的组合。Dunn等人(美国专利号4,655,777)公开了包含补充了可生物吸收聚合物基质的可生物吸收纤维的医疗植入体。备选地或附加地,纤维基质110和/或内层105可包括一个或多个含有耐久或以其他方式不可生物降解的材料的部分,所述部分被配置用于在植入时在长时间内保持完整,诸如至少6个月或至少1年。

[0106] 纤维基质110可包括一个或多个层,诸如纤维基质110具有统共包括的总体厚度介于100 μm 与1000 μm 之间的一个或多个层,诸如150 μm 至400 μm 之间的厚度、220 μm 至280 μm 之间的厚度或者大约250 μm 的厚度。如下文参照图3B中所描述,在一些实施方式中,纤维基质110包括内层和外层,诸如脊状物210位于其间的内层和外层。纤维基质110可包括平均直径(以下称为“直径”)为至少5 μm 的纤维的基质,诸如6 μm 至15 μm 之间的直径,诸如平均直径为大约7.8 μm 或大约8.6 μm 的纤维的基质。纤维基质110可包括40%至80%之间的平均孔隙率(以下称为“孔隙率”),诸如纤维基质具有50.4%或46.9%的平均孔隙率。纤维基质110的孔隙率可以被选择用于控制材料到纤维基质110中的浸润和/或控制在纤维基质110内透壁细胞浸润的速率。在一些实施方式中,当在动脉压力范围内测量时纤维基质110包括大约0.2 $\times 10^{-4}$ /mmHg至3.0 $\times 10^{-4}$ /mmHg之间的平均顺应性(以下称为“顺应性”)。在一些实施方式中,纤维基

质110包括10Mpa至18MPa之间的平均周向弹性模量(以下称为“弹性模量”)。

[0107] 在一些实施方式中,纤维基质110和/或内层105通过纤维基质递送组装件来生产,诸如将聚合物溶液转化成应用于内层105和/或心轴的纤维的静电纺丝装置来生产,诸如下文参照图4的系统10和静电纺丝装置400所描述的。聚合物溶液可包括一种或多种溶解于诸如六氟异丙醇(HFIP, hexafluoroisopropanol)等溶剂中的聚合物。在一些实施方式中,至少一部分纤维基质110和/或内层105是采用选自包含下列各项的组中的装置而施加的:静电纺丝装置;熔融纺丝装置;熔融静电纺丝装置;喷雾组装件;喷雾器;电动喷雾器;三维打印机;以及这些的组合。

[0108] 纤维基质110和/或内层105可包括一种或多种相对耐久(即,不可生物降解)的材料和/或一种或多种可生物降解材料。在一些实施方式中,纤维基质110和/或内层105包括选自包含下列各项的组中的材料:聚癸二酸甘油酯;透明质酸;丝心蛋白胶原蛋白;弹性蛋白;聚(对二氧环己酮);聚(3-羟基丁酸酯);聚(3-羟基戊酸酯);聚(戊内酯);聚(丙醇二酸);聚(β -丙二酸);聚(丙烯富马酸酯);聚酞;酪氨酸衍生的聚碳酸酯;聚原酸酯;可生物降解聚氨酯;聚磷腈;以及这些材料的组合。纤维基质110可包括一种或多种药物或者其他试剂,诸如一种或多种被构造和布置成随时间而释放的试剂。

[0109] 如上文所描述,移植体装置100可进一步包含一个或多个抗扭结元件,诸如脊状物210。脊状物210可以被构造和布置用于防止移植体装置100以免遭受诸如扭结或其他变窄等不期望运动,诸如在植入手术过程中和/或在其功能寿命过程中所忍受的应力下时而引起的变窄。在一些实施方式中,脊状物210围绕内层105,位于内层105与纤维基质110之间。在这些实施方式中,脊状物210可包括近似内层105的外径(OD)的直径。在一些实施方式中,脊状物210可以全部或部分地位于纤维基质110的一个或多个层之间,诸如在图3B中所示和下文中所描述。在一些实施方式中,脊状物210可以全部或部分地围绕纤维基质110的外表面。在一些实施方式中,脊状物210位于内层105之内。在一些实施方式中,可以包括多个脊状物210,每个脊状物210接触内层105的外表面、围绕纤维基质110的外表面和/或位于纤维基质110的两个或更多个层之间。

[0110] 纤维基质110和/或脊状物210可以被构造和布置用于提供选自包含下列各项的组中的一个或多个功能:最大限度地减少不良状况,诸如屈曲、扭结、内层105变形、管腔变形、郁积、由速度矢量的显著二次分量表征的、诸如旋涡、回流或湍流等流动、管腔塌陷和/或血栓形成等不良状况;保持层流,诸如保持具有速度的最小二次分量的层流,诸如穿过移植体装置100的血流、移植体装置100近端的血流和/或移植体装置100远端的血流;防止弯曲和/或允许移植体装置100的适当弯曲,诸如,在植入手术过程中和/或之后发生的弯曲;防止碎片堆积;防止对管状壁的应力集中;维持在内层105中的限定几何形状;防止绕内层105的长度的轴向旋转;以及这些的组合。脊状物210和纤维基质110可包括类似的弹性模量,以便避免随着时间的推移两个组件之间的错位和/或分离,诸如当移植体装置100遭受循环运动和/或应变时两个组件之间的错位和/或分离。

[0111] 可以在将纤维基质110应用于移植体装置100之前、期间和/或之后在内层105周围应用脊状物210。诸如当脊状物210位于内层105与纤维基质110的内表面之间时,例如可以在应用纤维基质110之前应用脊状物210。如图3B中所示,诸如当脊状物210定位于纤维基质110的一个或多个层之间时,可以在应用纤维基质110过程中应用脊状物210。诸如当脊状物

210定位于纤维基质110的外侧时,可以在应用纤维基质110之后应用脊状物210。可以用一种或多种工具将脊状物210应用在内层105和/或纤维基质110的至少一个层周围,诸如用下文参照图4所描述的工具300。

[0112] 脊状物210可包含一个或多个被弹性偏置的部分,诸如被配置用于在邻近末端101和/或102的位置处提供径向向外的力的弹性偏置部,以便提供径向向外的力以支撑或增强心血管旁路手术过程中吻合的创造。在一些实施方式中,脊状物210包含一个或多个可延展的部分。

[0113] 脊状物210可包含多个弯曲的突起211'和211",统称为211。突起211'均包含尖端部分212'而突起211"均包含尖端部分212"(统称为尖端部分212)。尖端部分212可以被布置成图1中所示的交叠布置。突起211'和211"可分别包括第一和第二支撑部分,第一和第二支撑部分被布置成使得至少一个相对于另一个旋转以创造用于接收内层105的开口。在一些实施方式中,每个尖端部分212可包括0.020英寸至0.064英寸之间的直径,诸如近似0.042英寸的直径。突起211每个可包括细丝环(例如,连续细丝环),并且突起211'和211"可以被布置成交错布置,诸如图1中所示的交替、交错的布置。在一些实施方式中,交错的突起211'和211"可以交叠(例如,脊状物210不止360°地覆盖内层105)。在一些实施方式中,突起211'和211"被布置成交叠至少1.0mm、至少1.1mm或至少1.4mm。在一些实施方式中,脊状物210如申请人的提交于2014年9月20日的共同未决的国际专利申请序列号PCT/US2014/056371(其内容通过引用而全文并入于此)中所描述那样构造和布置。

[0114] 脊状物210可包括至少三个突起211,诸如至少六个突起211。在一些实施方式中,在脊状物210的每15mm长度上,脊状物210包含至少两个突起211,诸如脊状物210的每7.5mm长度上至少两个突起211,或者脊状物210的每2mm长度上至少两个突起。在一些实施方式中,在脊状物210的每大约6.5mm长度上,脊状物210包括两个突起211。在一些实施方式中,一系列突起211位于彼此大约0.125英寸。

[0115] 脊状物210可包括一个或多个连续细丝216,诸如三个或更少个连续细丝、两个或更少个连续细丝或者单一连续细丝。在一些实施方式中,诸如当脊状物210包括大约3.5英寸的长度时,脊状物210包括至少15英寸长或至少30英寸长的连续细丝216。在一些实施方式中,细丝216包括大约65英寸(例如,以创造4.0mm直径的脊状物210)的长度(例如,连续的长度或具有累计长度的节段之和),或大约75英寸(例如,以创造4.7mm直径的脊状物210)的长度,或者大约85英寸(例如,以创造5.5mm直径和/或3.5英寸长的脊状物210)的长度。细丝216可包括相对连续的截面,诸如具有相对连续的截面的挤出或模塑的细丝。脊状物210可包括细丝216,所述细丝216的至少一部分具有选自包含下列各项的组中的截面几何形状:椭圆形;圆形;卵形;正方形;矩形;梯形;平行四边形;菱形;T形;星形;螺旋形(例如,包括轧制板的细丝);以及这些的组合。细丝216可包括长轴的长度介于大约0.2mm到1.5mm之间的截面,诸如长轴小于或等于1.5mm、小于或等于0.8mm或者小于或等于0.6mm或者介于0.4mm至0.5mm之间的圆或卵形。细丝216可包括长轴大于或等于0.1mm的截面,诸如长轴大于或等于0.3mm的截面。在一些实施方式中,诸如当在如下文参照图4所描述的套件中提供了一系列不同直径的脊状物210'时,细丝216的长轴和/或截面面积与脊状物210的直径成比例(例如,较大的脊状物210直径与较大的细丝216直径相关联)。

[0116] 细丝216可以是单芯、单丝结构。或者,细丝216可包括多个细丝,诸如编结的多细

丝结构。在一些实施方式中,诸如当脊状物210包括多个与一个或多个细丝216的创造同时创造的突起211时(例如,当细丝216是以三维偏置形状而创造时),细丝216包括注射成型组件或热固性塑料组件。

[0117] 细丝216可包括静电纺丝组件,诸如当脊状物210和纤维基质110包括相同或相似的材料时,所述静电纺丝组件诸如为由用于创造纤维基质110的相同静电纺丝装置制造的组件。

[0118] 脊状物210可包括硬度计介于52D至120R之间的材料,诸如52D到85D之间,诸如52D到62D之间。在一些实施方式中,脊状物210包括硬度计为大约55D的材料。脊状物210可包括一种或多种聚合物,诸如选自包含下列各项的组中的聚合物:硅酮;聚醚嵌段酰胺;聚丙烯;尼龙;聚四氟乙烯;聚乙烯;超高分子量聚乙烯;聚碳酸酯;聚烯烃;聚氨酯;聚氯乙烯;聚酰胺;聚酰亚胺;聚丙烯酸酯;多酚;聚苯乙烯;聚己内酯;聚乳酸;聚乙醇酸;聚癸二酸甘油酯;透明质酸;丝心蛋白胶原蛋白;弹性蛋白;聚(对二氧环己酮);聚(3-羟基丁酸酯);聚(3-羟基戊酸酯);聚(戊内酯);聚(丙醇二酸);聚(β -丙二酸);聚(丙烯酸富马酸酯);聚酞;酪氨酸衍生的聚碳酸酯;聚原酸酯;可生物降解聚氨酯;聚磷腈;以及这些的组合。

[0119] 脊状物210可包括与内层105和/或纤维基质110相同的材料。脊状物210可包括至少一种热塑性共聚合物。脊状物210可包括两种或更多种材料,诸如第一材料和比第一材料更硬的第二材料。在一些实施方式中,脊状物210可包括相对等量的较硬材料和较软材料。较软材料可包括聚二甲基硅氧烷和聚醚型聚氨酯而较硬材料可包括芳香亚甲基二苯基异氰酸酯。脊状物210可包括一种或多种药物或者其他试剂,诸如一种或多种被构造和布置成随时间而释放的试剂。

[0120] 在一些实施方式中,脊状物210包括金属材料,诸如选自包含下列各项的组中的金属:镍钛合金;钛合金;钛;不锈钢;钽;镁;钴铬合金;金;铂;以及这些的组合。在一些实施方式中,脊状物210包括加强树脂,诸如用碳纤维和/或凯夫拉尔纤维(Kevlar)加强的树脂。在一些实施方式中,诸如当脊状物210包括诸如可生物降解金属或可生物降解聚合物等可生物降解材料时,脊状物210的至少一部分是可生物降解的。在这些实施方式中,纤维基质110可进一步包括不可生物降解材料。在一些实施方式中,脊状物210不包括可生物降解材料。

[0121] 脊状物210可以被配置成随时间的推移而生物降解以便向移植体装置100提供暂时的抗扭结性或其他功能。在一些实施方式中,脊状物210可以暂时地向移植体装置100提供抗扭结性达小于二十四小时的时段。在一些实施方式中,脊状物210可以向移植体装置100提供抗扭结性达小于一个月的时段。在一些实施方式中,脊状物210可以向移植体装置100提供抗扭结性达小于六个月的时段。可以采用众多形式的金属或非金属的可生物降解材料。Bo1z等人(美国专利序列号09/339,927)公开了包含金属材料的组合的可生物吸收植入体,所述金属材料可以是合金或局部原电池。金属合金可至少包括形成保护钝化涂层的第一组分和被配置用于确保该合金的足够腐蚀的第二组分。第一组分可包括选自包含:镁、钛、锆、铌、钽、锌和硅的组中的至少一种组分,而第二组分是选自包含:锂、钠、钾、锰、钙和铁的组中的至少一种组分。Furst等人(美国专利申请序列号11/368,298)公开了至少部分由可生物吸收金属合金形成的可植入装置,所述金属合金包含占多数重量百分比的镁和从钙、稀土金属、钇、铈和/或锆中选择的至少一种金属。Doty(美国专利申请序列号11/744,977)公开了包含镁或镁合金的可生物吸收镁加强聚合物支架。可以使用众多可生物降解聚

合物,诸如上文所描述的。

[0122] 内层105、纤维基质110和/或脊状物210可包括一个或多个涂层,诸如所示的涂层108。涂层108可以位于内层105、纤维基质110和/或脊状物210的内和/或外表面上。一个或多个涂层可包括粘合元件或者以其他方式表现出粘合性质,诸如包括选自包含下列各项的组中的材料的涂层:纤维蛋白凝胶;淀粉基化合物;贻贝黏着蛋白质;以及这些的组合。涂层可以被构造和布置用于提供选自包含下列各项的组中的功能:抗血栓形成;抗增殖;抗钙化;血管舒张;以及这些的组合。涂层可包括脱水明胶,诸如被配置用于水合以致使内层105、纤维基质110和脊状物210中的两个或更多个的粘附的脱水明胶涂层。涂层可包括亲水和/或疏水涂层。涂层可包括不透射线涂层。在一些实施方式中,诸如当脊状物210包括诸如硫酸钡等不透射线材料时,脊状物210包括至少一个不透射线的部分。

[0123] 在一些实施方式中,移植体装置100被构造和布置成放置在体内几何形状中,该几何形状包含一个或多个曲率半径低至0.5cm的弧形部分(例如,没有扭结)。如下文所描述,在一些实施方式中,移植体装置100是使用图4的系统10和/或静电纺丝装置400生产的。

[0124] 虽然图1的移植体装置100被示出为连续的、单管构造,但是在一些实施方式中,移植体装置可包含多个管状节段,诸如包括双分叉构造(如下文参照图2所描述)、三分叉构造、四分叉构造或者包含连接至一个或多个流出管的一个或多个流入管的其他构造的移植体装置。

[0125] 现参考图2,图示了包括双分叉的示例移植体装置的侧视图。图2的移植体装置100包含第一部分900a、第二部分900b和第三部分900c。第一部分900a包含被外层一纤维基质910a围绕的内层905a。第二部分900b包含被外层一纤维基质910b围绕的内层905b。第三部分900c包含被外层一纤维基质910c围绕的内层905c。如上文所描述,内层905a、905b和/或905c可以是与图1的内层105类似的结构和布置。也如上文所描述,纤维基质910a、910b和/或910c可以是与图1的纤维基质110类似的结构和布置。内层905a、905b和/或905c可包括孔隙率以及/或者以其他方式被构造和布置用于促进宿主细胞浸润、迁移、增殖、分化和/或融合,接着是基质沉积并且重新布置到相关联的层中,诸如快速细胞浸润以支持导致一个或多个更强健的顺应性新动脉的移植体重塑。纤维基质910a、910b和/或910c可以被构造和布置以在一个或多个新动脉的创造过程中提供径向或其他支撑(例如,达有限的时间段)。

[0126] 图2的移植体装置100包含第一部分900a的一个末端上的末端101、第二部分900b的一个末端上的末端102b以及第三部分900c的一个末端上的末端102c。部分900a、900b和900c的相对端是流体连接的,以便创造从部分900a至部分900b和900c的层流。在一些实施方式中,内层905a具有比内层905b和905c这二者的内径更大的内径。在这些实施方式中,内层905b和内层905c可以具有相似或相异的内径。在一些实施方式中,末端101被配置成连接至体液的来源,诸如动脉血液的来源(例如,主动脉)。在这些实施方式中,可以将末端102b和102c配置成被连接用于向失血组织供应血液,诸如各自连接至诸如在冠状动脉或外周动脉旁路手术中进行的闭塞的远端的被闭塞动脉。虽然图2的移植体装置100包含双分叉几何形状,但是包含多个流体连接的流入或流出管的、以各种几何图案的构造应视为在本发明概念的精神和范围之内。

[0127] 现参考图3A,图示了图1的移植体装置的一个实施方式的截面图,包括内层和周围的纤维基质。移植体装置100包含内层105。已经将纤维基质110应用在内层105的表面周围,

诸如下文参照图4更详细地描述的。纤维基质110可包括一种或多种聚合物,诸如聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷软节段和芳香亚甲基二苯基异氰酸酯硬节段的组合。纤维基质110可包括220 μm 至280 μm 之间的厚度,诸如大约250 μm 的厚度。

[0128] 现参考图3B,图示了图1的移植体装置的另一实施方式的截面图,包含放置于纤维基质的层之间的脊状物。在图3B中所描绘的示例中,脊状物210已经放置在纤维基质110的一个或多个内层—内层110a与纤维基质110的一个或多个外层—外层110b之间。如本文所描述,在一些实施方式中,可以在已经通过静电纺丝装置或其他纤维基质递送组装件将内层110a应用于内层105之后将脊状物210应用(例如,横向应用)于内层105,诸如通过中断纤维至内层105的递送,以将脊状物210应用在已应用的内层110a之上。在一些实施方式中,内层110a包括外层110b的厚度的大约一半的厚度。在一些实施方式中,内层110a包括大约在62 μm 至83 μm 之间的厚度。在一些实施方式中,内层110a包括纤维基质110总厚度的1%至99%之间,诸如总厚度的25%至60%之间,或纤维基质110总厚度的大约33%。在一些实施方式中,应用内层110a的过程时间在总应用时间(即,应用内层110a和外层110b的统共时间)的1%至99%之间,诸如总纤维应用时间的25%至60%之间,或总纤维应用时间的大约33%。

[0129] 脊状物210包括接触内层110a的外表面的内表面218。脊状物210还包括接触外层110b的内表面的外表面219。脊状物210的内表面218、外表面219和/或另一表面可包括涂层,诸如上文描述的涂层。

[0130] 可以如下文参照图4所详细描述那样来执行对层110a和110b的应用。纤维基质层110a和/或110b可包括一种或多种聚合物,诸如聚二甲基硅氧烷和聚氧杂环庚烷软节段和芳香亚甲基二苯基异氰酸酯硬节段的组合。层110a和/或110b可包含直径在6 μm 至15 μm 之间的纤维的基质,诸如平均直径为大约7.8 μm 或大约8.6 μm 的纤维的基质。层110a和/或110b可包括40%至80%之间的孔隙率,诸如平均孔隙率为50.4%或46.9%的纤维基质。在一些实施方式中,当在动脉压力范围内测量时层110a和/或层110b的顺应性在大约 $0.2 \times 10^{-4}/\text{mmHg}$ 至 $3.0 \times 10^{-4}/\text{mmHg}$ 之间。在一些实施方式中,纤维基质110包括10MPa至18MPa之间的弹性模量。

[0131] 现参考图4,图示了用于生产具有内层和静电纺丝纤维基质外层的移植体装置的示例系统的示意图。系统10包含纤维基质递送组装件—静电纺丝装置400。系统10被构造和布置用于生产一个或多个移植体装置,诸如所示出的移植体装置100'或移植体装置100”(单独称为或统称为移植体装置100),每个移植体装置包含纤维基质,诸如分别包含纤维基质110'或110”(单独称为或统称为纤维基质110),所述纤维基质110'或110”分别围绕内层105'或105”。如上文所描述,在一些实施方式中,内层105'或105”(单独称为或统称为内层105)属于与图1的内层105类似的构造和布置。在一些实施方式中,内层105也由静电纺丝装置400创造。在一些实施方式中,内层105通过单独的装置或在单独的过程中创造,诸如上文参照图1所描述的。

[0132] 系统10包含心轴250,内层105可以沉积在心轴250周围。系统10可包含聚合物材料111、含有一种或多种聚合物的混合物的液体、溶剂和/或用于创造纤维基质110和/或内层105的其他材料,诸如上文参照图1所描述的。在一些实施方式中,系统10包括一种或多种相似或相异的脊状物210,并且移植体装置100包括一个或多个脊状物210。系统10可包含脊状

物应用工具300,脊状物应用工具300可包括手动或自动(例如,机器人)工具,所述工具用于将脊状物210放置在内层105周围,诸如在纤维基质110的一个或多个层之间(例如,在具有第一厚度的内层与具有是第一厚度的大约两倍厚的第二厚度的外层之间)。在一些实施方式中,如上文参照图1所描述那样构造和布置移植体装置100、纤维基质110、脊状物210和/或内层105。在一些实施方式中,系统10可包含一个或多个工具、组件、组装件并且/或者如在申请人的提交于2014年11月14日的共同未决的国际专利申请序列号PCT/US2014/065839(其内容通过引用而全文并入于此)所描述那样,以其他方式构造和布置。

[0133] 如上文所描述,心轴250可包括笔直或弯曲的心轴。心轴250可以是可径向压缩的(例如,可收缩的)或可溶解的,以便在创造内层105和/或纤维基质110之后有助于从内层105和/或纤维基质110内的移除。心轴250可以被构造和布置成在从内层105和/或纤维基质110移除之前改变相(例如,该材料可以在低温下冷冻干燥、升华和/或熔化以有助于从内层105和/或纤维基质110的移除)。

[0134] 心轴250可包括金属心轴,诸如由304或316系列不锈钢构成的心轴。心轴250可包括镜状表面光洁度,诸如Ra为大约 $0.1\mu\text{m}$ 至 $0.8\mu\text{m}$ 的表面光洁度。心轴250可包括多达45cm的长度,诸如30cm至45cm之间或38cm至40cm之间的长度。在一些实施方式中,系统10包含具有多个不同几何形状的多个心轴250,诸如一组具有不同外径(例如,3.0mm、3.5mm、4.0mm和/或4.5mm的直径)的心轴250。心轴250的每个末端可以分别插入旋转组装件、马达440a和440b中,使得心轴250可以在内层105的创造和/或纤维基质110的应用过程中绕轴线435旋转。在一些实施方式中,单一马达驱动心轴250的一端,伴随着相对端附接至静电纺丝装置400的可旋转附接元件。

[0135] 静电纺丝装置400可包含一个或多个聚合物递送组装件,并且在图示的实施方式中,装置400包含聚合物递送组装件405,聚合物递送组装件405包含喷嘴427,所述喷嘴427包含被构造和布置用于将内层105递送至心轴250以及/或者将纤维基质110递送至内层105的孔口。喷嘴427可以是包括喷嘴中心轴线428的管状结构。聚合物递送组装件405可以经由递送管425流体地附接至聚合物溶液分配器401。分配器401可包含由聚合物材料111供应的材料(例如,当聚合物材料111包括一种或多种包含在筒匣中的聚合物时,其中筒匣在工作中由聚合物溶液分配器401接纳)。聚合物递送组装件405在工作中附接至线性驱动组装件445,线性驱动组装件445被配置用于使聚合物递送组装件405在至少一个方向上平移如图示的线性行进距离 D_{SWEEP} 。在一些实施方式中, D_{SWEEP} 包括大约30cm的长度,诸如至少10cm、20cm、30cm、35cm或40cm的长度。

[0136] 在一些实施方式中,聚合物材料111包括含有两种或更多种聚合物的液体,诸如具有第一硬度的第一聚合物和具有与第一硬度不同的第二硬度的第二聚合物。聚合物材料可包括相似或相异量的聚氧杂环庚烷软节段和芳香亚甲基二苯基异氰酸酯硬节段的混合物。聚合物材料111可进一步包含一种或多种溶剂,诸如HFIP(例如,具有99.97%的最低纯度的HFIP)。聚合物材料111可包括一种或多种在浓缩溶液中完全或至少部分溶解于溶剂内的聚合物,并且包括介于20%至35%之间的聚合物重量与溶剂体积之比,通常浓度是在24%至26%之间(更具体地在24.5%至25.5%之间)。聚合物材料111可包含一种或多种平均分子量(M_w)在80,000至150,000之间的材料($PDI-M_w/M_n=2.1-3.5$)。聚合物材料111可包括粘度在2000cP至2400cP(在25°C下并且以剪切速率 $=20\text{s}^{-1}$ 而测量的)之间的聚合物溶液。聚合物

材料111可包含电导率在 $0.4\mu\text{S}/\text{cm}$ 至 $1.7\mu\text{S}/\text{cm}$ (在 20°C 至 22°C 之间的温度下测量的)之间的聚合物溶液。聚合物材料111可包含表面张力在 $21.5\text{mN}/\text{m}$ 至 $23.0\text{mN}/\text{m}$ (在 25°C 下测量的)之间的聚合物溶液。

[0137] 在一些实施方式中,系统10被构造和布置用于生产厚度(不包括任何脊状物210)在大约 $220\mu\text{m}$ 至 $280\mu\text{m}$ 之间的纤维基质110。在一些实施方式中,系统10被构造和布置用于生产厚度在大约 $100\mu\text{m}$ 至 $300\mu\text{m}$ 之间的内层105。纤维基质110和/或内层105可包括直径在 $6\mu\text{m}$ 至 $15\mu\text{m}$ 之间的纤维的基质,诸如平均直径为大约 $7.8\mu\text{m}$ 或大约 $8.6\mu\text{m}$ 的纤维的基质。纤维基质110可包括40%至80%之间的孔隙率,诸如平均孔隙率为50.4%或46.9%的纤维基质110。内层105可包括50%至90%之间的孔隙率,诸如平均孔隙率为70%或85%的内层105。在一些实施方式中,当在正常或中度升高的动脉压力范围内测量时纤维基质110包括大约 $0.2\times 10^{-4}/\text{mmHg}$ 至 $3.0\times 10^{-4}/\text{mmHg}$ 之间的顺应性。在一些实施方式中,纤维基质110包括10MPa至18MPa之间的弹性模量。在一些实施方式中,内层105包括 $0.5\times 10^{-4}/\text{mmHg}$ 至 $10.0\times 10^{-4}/\text{mmHg}$ 之间的顺应性以及/或者100kPa至2MPa之间的弹性模量。

[0138] 聚合物递送组装件405可以被配置用于将聚合物材料111以 $10\text{ml}/\text{hr}$ 至 $25\text{ml}/\text{hr}$ 之间的流速递送至喷嘴427,诸如以大约 $15\text{ml}/\text{hr}$ 或 $20\text{ml}/\text{hr}$ 的流速递送。

[0139] 如上所述,在一些实施方式中,系统10被构造和布置用于生产包含脊状物210的移植体装置100。脊状物210可包括多个具有不同内径(ID)的脊状物210,诸如具有多个ID大约为 3.0mm 、 3.5mm 、 4.0mm 、 4.7mm 和/或 5.5mm 的脊状物。脊状物210可包括直径大约为 0.4mm 的细丝(例如,对于ID在 3.0mm 至 4.7mm 之间的脊状物而言)。脊状物210可包括直径大约为 0.5mm 的细丝(例如,对于ID在 4.8mm 至 5.5mm 之间的脊状物而言)。脊状物210可包括一系列彼此间隔大约0.125英寸的相互交错指状物,使得每0.25英寸出现包含一个左指状物和一个右指状物的脊状物重复单元。这种重复特征长度可以具有包含在0.125英寸至0.375英寸之间的范围。指状物可以以对称或不对称的图案交叠,诸如围绕脊状物210的圆周周长在 2.5mm 至 1.0mm 之间的相对指状物的交叠。可以对脊状物210进行热处理以实现弹性偏置。可以对脊状物210进行表面处理(例如,用二甲基甲酰胺)以增加表面粗糙度并且降低结晶度(例如,改善与沉积的静电纺丝材料—纤维基质110的基于溶剂的粘附)。

[0140] 系统10可包含干燥组装件310,该干燥组装件310被构造和布置用于从内层105、纤维基质110和/或另一移植体装置100组件去除水分。在一些实施方式中,干燥组装件310包括纱布或其他用于从内层105手动去除流体的材料,以便改善纤维基质110与内层105之间的粘合。

[0141] 静电纺丝装置400可包含一个或多个移植体改性组装件,所述移植体改性组装件被构造和布置用于对移植体装置100的一个或多个组件和/或一个或多个部分进行改性。在图示的实施方式中,装置400包含改性组装件605,改性组装件605包含改性元件627。改性组装件605在工作中附接至线性驱动组装件645,线性驱动组装件645被配置用于使改性组装件605在至少一个方向上平移,诸如在来回方向上跨越与线性驱动组装件445的 D_{SWEEP} 相似的距离的往复运动。改性组装件605在工作中可以经由递送管625附接至供应器620。系统10可包括一个或多个移植体装置100改性试剂,诸如试剂502。试剂502可包括被配置用于执行表面改性的溶剂,诸如选自包含下列各项的组中的溶剂:二甲基甲酰胺;六氟异丙醇;四氢呋喃;二甲基亚砷;异丙醇;乙醇;以及这些的组合。在一些实施方式中,系统10被构造和布置

用于执行表面改性,表面改性被配置用于增强内层105、脊状物210和纤维基质110中的两个或更多个的粘附。在一些实施方式中,系统10被构造和布置用于执行对内层105、纤维基质110和/或脊状物210的表面改性以分别致使内层105、纤维基质110和/或脊状物210的表面能的改变。在一些实施方式中,用包含纹理的或以其它方式的非均匀的表面的热模来对脊状物210的表面进行改性。在一些实施方式中,静电纺丝装置400和/或系统10的另一组件包括射频等离子体辉光放电组装件,该组装件被构造和布置用于执行对脊状物210的表面改性,诸如一种在存在选自包含下列各项的组中的材料的情况下所执行的过程:氢;氮;氨;氧;二氧化碳; C_2F_6 ; C_2F_4 ; C_3F_6 ; C_2H_4 ; C_2H_2 ; CH_4 ;以及这些的组合。

[0142] 供应器620可包括下列各项中的一个或多个:诸如试剂502等一种或多种试剂的贮存器;诸如激光电源等电源;以及压缩流体的贮存器。在一些实施方式中,改性元件627包括喷嘴,诸如被配置用于递送纤维基质110改性试剂、内层105改性试剂、脊状物210改性试剂和/或移植体装置100改性试剂的喷嘴。为了澄清,任何以单数或复数形式提到“喷嘴”或“组装件”可包括一个或多个喷嘴,诸如一个或多个喷嘴427,或者一个或多个组装件,诸如一个或多个聚合物递送组装件405或者一个或多个改性组装件605。

[0143] 在一些实施方式中,改性元件627被配置用于在纤维基质110的应用之前向内层105递送包含蜡或其他防护物质的试剂502,以便防止或以其他方式使内层105对包含于聚合物材料111中的一种或多种溶剂(例如,HFIP)的暴露最小化。

[0144] 在一些实施方式中,改性元件627被配置用于递送抗扭结元件,例如脊状物210,诸如被构造和布置用于将脊状物210横向递送在内层105周围(例如,内层105和纤维基质110的内层周围)的机器人组装件。备选地或附加地,改性元件627可以被配置用于对内层105、脊状物210和/或纤维基质110进行改性,以便使得移植体装置100是抗扭结的或者以其他方式增强由系统10生产的移植体装置100的性能。在对移植体装置100进行改性的这些实施方式中,改性元件627可包括选自包含下列各项的组中的组件:机器人装置,诸如被配置用于将脊状物210应用于内层105的机器人装置;喷嘴,诸如被配置用于递送试剂502的喷嘴;能量递送元件,诸如激光递送元件(诸如准分子激光二极管)或者被配置用于修整移植体装置100的一个或多个组件的其他元件;流体喷射器,诸如被配置用于在向内层105应用纤维基质110的过程中递送流体(例如,液体和/或气体)的水喷射器或空气喷射器;切削元件,诸如被配置用于修整脊状物210和/或纤维基质110的切削元件;机械研磨器;以及这些的组合。可以在向内层105应用纤维基质110期间和/或在已经将纤维基质110应用于内层105之后发生由改性元件627对纤维基质110或其他移植体装置100组件的改性。可以在已经应用脊状物210来围绕内层105之前和/或之后执行对一个或多个脊状物210的改性。在一些实施方式中,改性元件627可以用于切削或以其他方式修整内层105、纤维基质110和/或脊状物210。

[0145] 在一些实施方式中,系统10的改性组装件605可以是附加的、与静电纺丝装置400分离的组件,诸如被配置用于递送脊状物210的手持式装置。在一些实施方式中,改性组装件605包括手持式激光器,诸如可以由操作者手操作的激光装置。改性组装件605可以用于在从静电纺丝装置400移除心轴250和/或移除移植体装置100之后对移植体装置100进行改性,诸如在植入手术之前和/或期间对移植体装置100进行改性。

[0146] 激光或其他对于纤维基质110的改性可能使得部分纤维基质110遭受物理改变,诸如硬化、软化、熔化、固化、创造弹性偏置、扩张和/或收缩,以及/或者还可能使得纤维基质

110遭受化学改变,诸如与内层105的外表面和纤维基质110之间的粘合层形成化学接合。在一些实施方式中,改性元件627备选地或附加地被配置用于对内层105进行改性,使得内层105包括抗扭结元件或其他性能增强元件。对内层105的改性可包括但不限于对内层105的一个或多个部分的物理改变,所述物理改变选自包含下列各项的组:干燥;硬化;软化;熔化;固化;创造弹性偏置;扩张;收缩;以及这些的组合。内层105的改性可使得内层105遭受化学改变,诸如与内层105的外表面和脊状物210以及/或者纤维基质110之间的粘合层形成化学接合。

[0147] 如本文所描述,纤维基质110可包含内层和外层,其中内层可包含粘合组分并且/或者表现出粘合性质。内层可以与外层分开递送,例如,从单独的喷嘴或在过程中的单独的时间递送。内层与外层之间的选择性粘附可以被配置用于提供抗扭结性。脊状物210可以放置在纤维基质110的内层与外层之间,诸如上文参照图3B所描述的。

[0148] 在一些实施方式中,静电纺丝装置400可以被配置用于根据设置参数递送纤维基质110和/或粘合层,所述设置参数被配置用于在移植体装置100中产生抗扭结元件和/或向移植体装置100提供抗扭结性质。例如,可以在特定时间长度内将粘合层递送至内层105,接着在另一特定时间长度内递送聚合物溶液。其他典型的应用参数包括但不限于:递送的粘合层和/或聚合物溶液的量;递送的粘合层和/或聚合物溶液的速率;喷嘴427至心轴250和/或内层105的距离;喷嘴427或纤维改性元件沿着其各自的驱动组装件(例如,驱动组装件445或645)的线性行进距离;喷嘴427或纤维改性元件沿着其各自的驱动组装件的线性行进速度;聚合物溶液和/或粘合层的组成;聚合物溶液和/或粘合层的浓度;溶剂组成和/或浓度;纤维基质110内和外层的组成和/或浓度;聚合物溶液和粘合层的自发递送或顺序递送;施加到喷嘴的电压;施加到心轴的电压;聚合物溶液的粘度;治疗环境的温度;治疗环境的相对湿度;治疗环境内的气流;以及这些的组合。

[0149] 喷嘴427可以由不锈钢构造而成,诸如钝化的304不锈钢。可以保持围绕喷嘴427的空间体没有可能干扰静电纺丝过程的物体或物质,诸如在申请人的提交于2014年11月14日的共同未决的国际专利申请序列号PCT/US2014/065839(内容通过引用而全文并入于此)中所描述的那样。选择喷嘴几何形状和朝向以及施加在喷嘴427与心轴250之间的电势电压以控制纤维生成,以便创造如上文参照图1所描述的内层105和/或纤维基质110。

[0150] 将心轴250定位成分别与聚合物递送组装件405和/或改性组装件605,以及喷嘴427和/或改性元件627成特定的间隔关系。如图所示,在一些实施方式中,心轴250相应地位于组装件605之上且组装件405之下。或者,心轴250可以位于组装件405和/或组装件605之上、之下、右边和/或左边。心轴250与喷嘴427和/或改性元件627的尖端之间的距离可以小于20cm或者小于15cm,诸如距离在12.2cm至12.8cm之间或者为大约12.5cm。在一些实施方式中,多个喷嘴427和/或多个改性元件627,例如相似或相异配置的组件,可以位于相对于心轴250的各种朝向。在一些实施方式中,喷嘴427和/或改性元件627与心轴250之间的距离沿着其各自沿心轴250的行进长度而变化,以便沿着内层105创造不同图案的纤维基质110。在一些实施方式中,喷嘴427和/或改性元件627距心轴250的距离可以在静电纺丝过程期间不断地变化并且/或者所述距离可以在该过程期间的一个或多个设定时间段内变化。

[0151] 在一些实施方式中,电势通常施加在喷嘴427与内层105和心轴250中的一个或这两者之间。该电势可以将至少一个纤维从聚合物递送组装件405吸引到内层105。内层105可

以为静电纺丝过程充当基板,收集通过电势从聚合物递送组装件405吸引的纤维。在一些实施方式中,心轴250和/或内层105具有比喷嘴更低的电压以创造期望的电势。例如,心轴250和/或内层105的电压可以为负电压或零电压,而喷嘴427的电压可以为正电压。心轴250和/或内层105可以具有约-5kV(例如,-10kV、-9kV、-8kV、-7kV、-6kV、-5kV、-4.5kV、-4kV、-3.5kV、-3.0kV、-2.5kV、-2kV、-1.5kV或-1kV)的电压,而喷嘴427可以具有约+15kV(例如,2.5kV、5kV、7.5kV、12kV、13.5kV、15kV、17kV或20kV)的电压。在一些实施方式中,喷嘴427与心轴250和/或内层105之间的电势差可以从约5kV至约30kV。此电势差将纤维从喷嘴427吸引到内层105。在一些实施方式中,喷嘴427带电,其电势在+15kV至+17kV之间,而心轴250是处于大约-2kV的电势下。在一些实施方式中,心轴250是流体心轴,诸如在申请人的提交于2011年12月22日的共同未决的PCT申请序列号PCT/US2011/066905(其内容通过引用而全文并入于此)中所描述的流体心轴。

[0152] 在一些实施方式中,系统10包括聚合物溶液,诸如聚合物材料111。可以将聚合物材料111引入到聚合物溶液分配器401中,然后穿过聚合物溶液递送管425递送至聚合物递送组装件405。喷嘴427与内层105和/或心轴250之间的电势可以吸引聚合物溶液穿过聚合物递送组装件405的喷嘴427。由因电势而变为带电的流体所造成的静电排斥抵消了聚合物递送组装件405的喷嘴427处的聚合物溶液流的表面张力。在聚合物溶液流伸展到其临界点之后,从聚合物递送组装件405的喷嘴427和/或在聚合物递送组装件405下面的位置处涌出一股或多股聚合物溶液流,并且朝着带负电的内层105移动。使用挥发性溶剂,在运输以及将纤维应用在内层105周围过程中溶液基本上变干燥了,从而创造了纤维基质110。

[0153] 心轴250被配置成绕轴线旋转,诸如绕心轴250的中心轴线435旋转,其中喷嘴427的轴线428通常定向成正交于轴线435。在一些实施方式中,喷嘴427的轴线428从轴线435水平偏移。绕轴线435的旋转允许沿着内层105的所有侧面或围绕内层105的整个圆周应用纤维基质110。在一些实施方式中,使用两个马达440a和440b使心轴250旋转。或者,静电纺丝装置400可包含被配置用于使如上文所描述的心轴250旋转的单一马达。心轴250的旋转速率可以确定静电纺丝纤维如何应用于内层105的一个或多个节段。例如,对于纤维基质110的较厚的部分,与当需要纤维基质110的较薄的部分时相比,旋转速率可能更慢。在一些实施方式中,心轴250以100rpm至400rpm之间的速率旋转,诸如200rpm至300rpm之间的速率、240rpm至260rpm之间的速率或者大约250rpm的速率。

[0154] 除了心轴250绕轴线435旋转之外,聚合物递送组装件405可以移动,诸如当由驱动组装件445驱动时以往复或振荡水平运动(向页面的左和右)移动。驱动组装件445,以及在工作中附接至改性组装件605的驱动组装件645可各自包括线性驱动组装件,诸如包括两个或更多个由一个或多个步进马达驱动的滑轮的皮带传动的驱动组装件。备选地或附加地,组装件405和/或605可以被构造和布置成绕轴线435旋转,旋转方式未示出。驱动组装件445和/或645的长度以及施加于组装件405和605的线性运动可以分别基于纤维基质110被递送至和/或纤维基质110改性被应用于的内层105的长度而变化。例如,驱动组装件445和/或645支持的线性运动可以为约10cm至约50cm,以便使得组装件405和/或组装件605进行27cm至31cm之间的平移或大约29cm的平移。心轴250的旋转速度以及组装件405和/或605的平移速度可以是相对恒定的,或者可以在纤维应用过程期间是变化的。在一些实施方式中,以40mm/sec至150mm/sec之间的相对恒定的平移速率平移组装件405和/或605(例如,来回

地),以便使得喷嘴427和/或改性元件627在其大部分行程期间以50mm/sec至80mm/sec之间、55mm/sec至65mm/sec之间或者大约60mm/sec的速率平移。在一些实施方式中,系统10被构造和布置成快速地改变平移的方向(即,在方向改变之前最大限度地减速以及/或者在方向改变之后最大限度地加速)。

[0155] 组装件405和/或605可以沿着内层105整个长度或长度的特定部分移动。在一些实施方式中,将纤维和/或改性应用于内层105的整个长度加上内层105任一端或两端上的附加的5cm(到心轴250)。在一些实施方式中,将一个或多个纤维和/或改性应用于内层105的整个长度加上超出内层105任一端或两端的至少1cm。可以控制组装件405和/或605以使用与其他或剩余部分相比更大量的纤维基质110来加强沿着内层105长度的特定部分(例如,在一个或多个位置处更大厚度的纤维基质110)。备选地或附加地,可以控制组装件405和/或605以使得内层105长度的特定部分包含一个或多个位于这些一个或多个特定内层105部分的抗扭结元件(例如,一个或多个脊状物210)。此外,在组装件405和/或605分别经由驱动组装件445和/或645而移动,以将组装件405和/或605定位在内层105的纤维被应用于和/或被改性的特定部分处时,内层105可以绕轴线435旋转。

[0156] 系统10还可以包含电源,被配置用于向喷嘴427和心轴250提供电势、以及向系统10的诸如驱动组装件445和645以及改性组装件605等其他组件提供功率的电源410。电源410可以直接地或间接地连接至心轴250或内层105中的至少一个。功率例如可以通过一条或多条线缆,从电源410传输到每个组件。

[0157] 系统10可包含环境控制组装件,该环境控制组装件包含围绕静电纺丝装置400的环境腔室20。系统10可以被构造和布置用于控制腔室20内的环境状况,以便在将内层105应用于心轴250和/或将纤维基质110应用于内层105的过程中控制围绕聚合物递送组装件405和/或心轴250的一个或多个环境。腔室20可包含进端口组装件21和出端口组装件22。进端口组装件21和/或出端口组装件22可各自包含一个或多个组件,诸如一个或多个选自包含下列各项的组中的组件:风扇;气体源,诸如干燥压缩空气源;处于负压的气体源;蒸气源,诸如包含缓冲蒸气、碱性蒸气和/或酸性蒸气的源;过滤器,诸如HEPA过滤器;除湿器;加湿器;加热器;冷却器;和静电放电还原离子发生器;以及这些的组合。腔室20可包含一个或多个环境控制组件以监测和/或控制腔室20内的温度、湿度和/或压力。腔室20可以被构造和布置用于在心轴250周围提供相对均匀的通风(例如,在内层105、纤维基质110和/或脊状物210周围),从而包含了超干燥(例如, ≤ 2 ppm水或其他液体含量)压缩气体(例如,空气)源以降低湿度。进端口21和出端口22可以被定向用于净化从腔室20的顶部到腔室20的底部的空气(例如,以去除一种或多种可能倾向于沉降在腔室20底部的溶剂(例如,HFIP)的蒸气)。腔室20可以被构造和布置成至少每3分钟至少一次或每1分钟一次或者每30秒一次地更换腔室20的内部容积。出端口22可包含一个或多个过滤器(例如,可替换的筒匣过滤器),所述过滤器适合于保持卤化溶剂或从腔室20排除的其他不期望材料。腔室20可以被构造和布置用于在初始净化程序期间维持至少30L/min的穿过腔室20的流速,诸如至少45L/min或60L/min的流速。继初始净化程序之后,可以维持至少5L/min、至少10L/min、至少20L/min或至少30L/min的流速,以便维持恒定的湿度水平(例如,20%至24%之间的相对湿度)。腔室20可以进一步被构造和布置用于控制温度,以便将腔室20内的温度控制到15°C至25°C之间的温度,诸如在16°C和20°C之间的温度,伴随着相对湿度在20%至24%之间。在一些实施方式

中,腔室20内的一个或多个物体或表面由电绝缘材料构造而成并且/或者不包含锋利的边缘或暴露的电气组件。在一些实施方式中,位于腔室20内的一个或多个物体电气接地。

[0158] 在一些实施方式中,系统10被配置用于基于一个或多个组件或者过程参数生产移植体装置100'。在这些实施方式中,移植体装置100'包括内层105'和纤维基质110',内层105'和纤维基质110'其中任一个或这两者都通过静电纺丝装置400而应用。可以经由以大约15ml/hr的流速供应聚合物材料111的聚合物递送组装件405来应用内层105'和/或纤维基质110'。当在喷嘴427与心轴250之间施加大约17kV的静电势时可以应用内层105'和/或纤维基质110',诸如当喷嘴427被充电至大约+15kV的电势并且心轴250被充电至大约-2kV的电势时应用。纤维基质110'的累积应用时间可包括11分40秒至17分30秒之间的大致时间段。纤维基质110'的累积应用时间,在内层105'包括大约3.4mm至4.2mm之间的外径时可包括大约11分40秒的时间段,在内层105'包括大约4.2mm至5.1mm之间的外径时可包括大约14分0秒的时间段,以及/或者当内层105'包括大约5.1mm至6.0mm之间的外径时可包括大约17分30秒的时间段。

[0159] 内层105'和/或纤维基质110'可包括大约7.8 μ m的平均纤维大小,诸如平均纤维大小为大约7.8 μ m、标准偏差为0.45 μ m的纤维直径群体。内层105'和/或纤维基质110'可包括大约50.4%的平均孔隙率,诸如平均值为50.4%且标准偏差为1.1%的一系列孔隙率。内层105'和/或纤维基质110'可包括选自包含下列各项的组中的强度性质:在5%的应变下测量的包括0.4MPa至1.1MPa之间的应力;4.5MPa至7.0MPa的极限应力;200%至400%的极限应变;以及这些的组合。内层105'和/或纤维基质110'可包括当在动脉压力范围内测量时大约0.2x10⁻⁴/mmHg至3.0x10⁻⁴/mmHg之间的顺应性。内层105'和/或纤维基质110'可包括10MPa至15MPa之间的弹性模量。内层105'和/或纤维基质110'可以被构造和布置成具有目标缝合固位强度,诸如用6-0Prolene缝线的2.0N至4.0N之间的大致缝合固位强度和/或用7-0Prolene缝线的1.5N至3.0N之间的大致缝合固位强度。在一些实施方式中,移植体装置100'包含脊状物210,诸如放置于纤维基质110'的内层与外层之间的脊状物210(例如,在将纤维基质110'的总厚度的三分之一应用在内层105'周围之后放置)。

[0160] 在一些实施方式中,系统10被配置用于基于一个或多个组件或者过程参数生产移植体装置100"。在一些实施方式中,移植体装置100"包括内层105"和纤维基质110",内层105"和纤维基质110"其中任一个或这两者都通过静电纺丝装置400而应用。可以经由以大约20ml/hr的流速供应聚合物材料111的聚合物递送组装件405来应用内层105"和/或纤维基质110"。当在喷嘴427与心轴250之间施加大约19kV的静电势时可以应用内层105"和/或纤维基质110",诸如当喷嘴427被充电至大约+17kV的电势并且心轴250被充电至大约-2kV的电势时应用。纤维基质110"的累积应用时间可包括9分30秒至13分40秒之间的大致时间段。纤维基质110"的累积应用时间,当内层105"包括大约3.4mm至4.2mm之间的外径时可包括大约9分30秒的时间段,当内层105"包括大约4.2mm至5.1mm之间的外径时可包括大约11分30秒的时间段,以及/或者当内层105"包括大约5.2mm至6.0mm之间的外径时可包括大约13分40秒的时间段。

[0161] 内层105"和/或纤维基质110"可包括大约8.6 μ m的平均纤维大小,诸如平均纤维大小为大约8.6 μ m、标准偏差为0.45 μ m的纤维直径群集。内层105"和/或纤维基质110"可包括大约46.9%的平均孔隙率,诸如平均值为46.9%且标准偏差为0.9%的一系列孔隙率。内层

105”和/或纤维基质110”可包括选自包含下列各项的组中的强度性质：在5%的应变下测量的0.6MPa至1.3MPa之间的应力；5.0MPa至7.5MPa的极限应力；200%至400%的极限应变；以及这些的组合。内层105”和/或纤维基质110”可包括当在动脉压力范围内测量时在大约 0.2×10^{-4} /mmHg至 3.0×10^{-4} /mmHg之间的平均顺应性（以下称为“顺应性”）。内层105”和/或纤维基质110”可包括12MPa至18MPa之间的弹性模量。内层105”和/或纤维基质110”可以被构造和布置成具有目标缝合固位强度，诸如用6-0Prolene缝线的2.3N至4.3N之间和/或用7-0Prolene缝线的2.0N至3.5N之间的大致缝合固位强度。在一些实施方式中，移植体装置100”包含脊状物210，诸如放置于纤维基质110”的内层与外层之间的脊状物210（例如，在将纤维基质110”的总厚度的三分之一应用于内层105”周围之后放置）。

[0162] 移植体装置100”的纤维基质110”可包括比移植体装置100’的纤维基质110’更多的纤维之间的接合。数目增加的接合可导致较高的纤维基质110”密度，较高的纤维基质110”密度可以被配置用于限制到移植体装置100”中的细胞浸润（例如，以增加体内移植体耐久性）。纤维基质110”可包括比纤维基质110’的纤维更平坦（即，与圆形相比卵形更平坦）和/或更致密的纤维。纤维基质110”可以具有比纤维基质110’更大的弹性。内层105’和105”可以具有一个或多个相似的差异。

[0163] 如上文所描述，在一些实施方式中，装置400、工具300和/或系统10的另一组件被构造和布置用于将加强元件定位在移植体装置100的末端部分，诸如定位在图1的移植体装置100的末端部分106和/或107中的加强元件109。

[0164] 虽然一般已经将本文的移植体装置详细描述为包含静电纺丝内层105和/或纤维基质110，但是可以使用其他纤维递送或其他材料应用设备。移植体装置可包含一个或多个脊状物，或者内层105和/或应用的纤维基质110可以被配置用于充分地抵抗扭结而无需包含脊状物。

[0165] 虽然已经参照开发本系统、方法和装置的一些实施方式的环境描述了本系统、方法和装置的一些实施方式，但是它们仅仅是说明本文所描述的原理。对上述组装件、用于实施本发明的其他实施方式、配置和方法的修改或组合，以及对于本领域技术人员而言显而易见的本发明的各方面的变化旨在处于权利要求的范围之内。此外，尽管本申请已经按特定的次序列出了方法或程序的步骤，但是改变执行一些步骤的次序可以是可能的，或者甚至在某些情况下可能是有利的，并且意图是下文所阐述的方法或程序权利要求的特定步骤不应被理解为顺序特定的，除非这样的顺序特定性在所述权利要求中明确陈述。

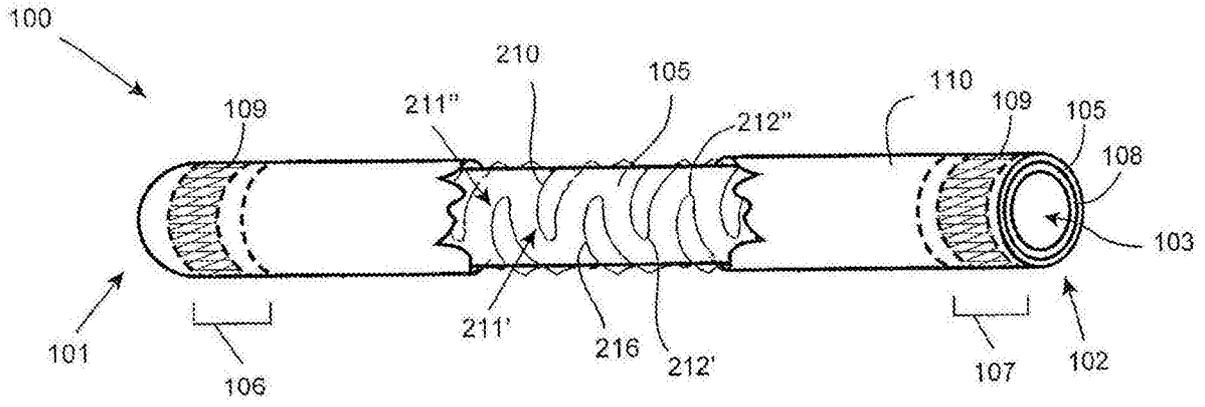


图1

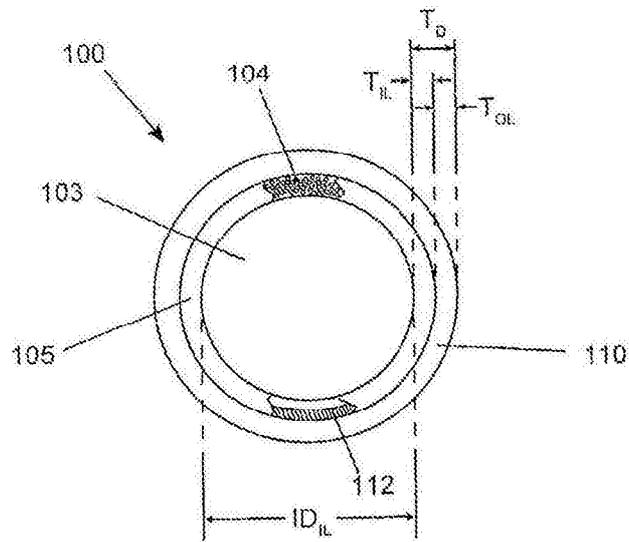


图1A

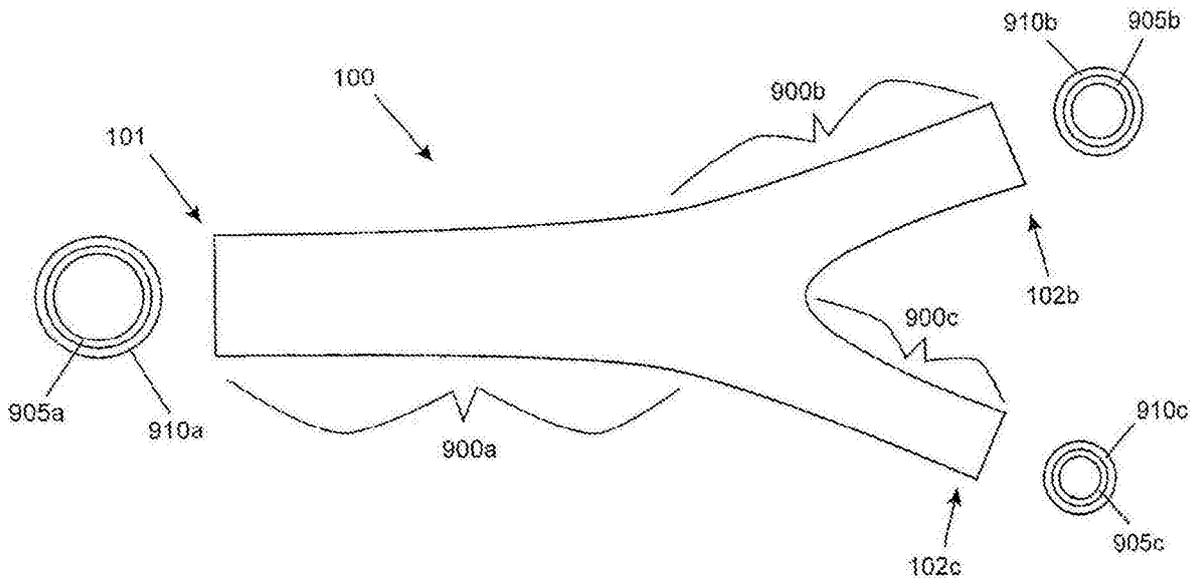


图2

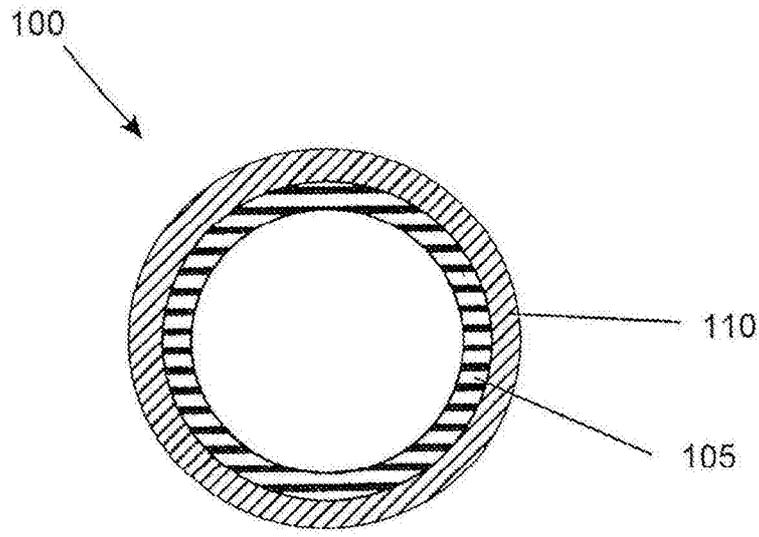


图3A

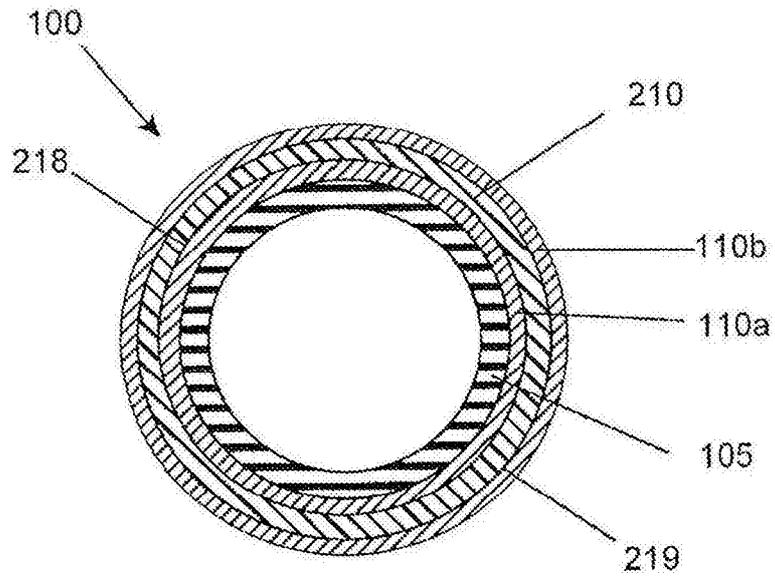


图3B

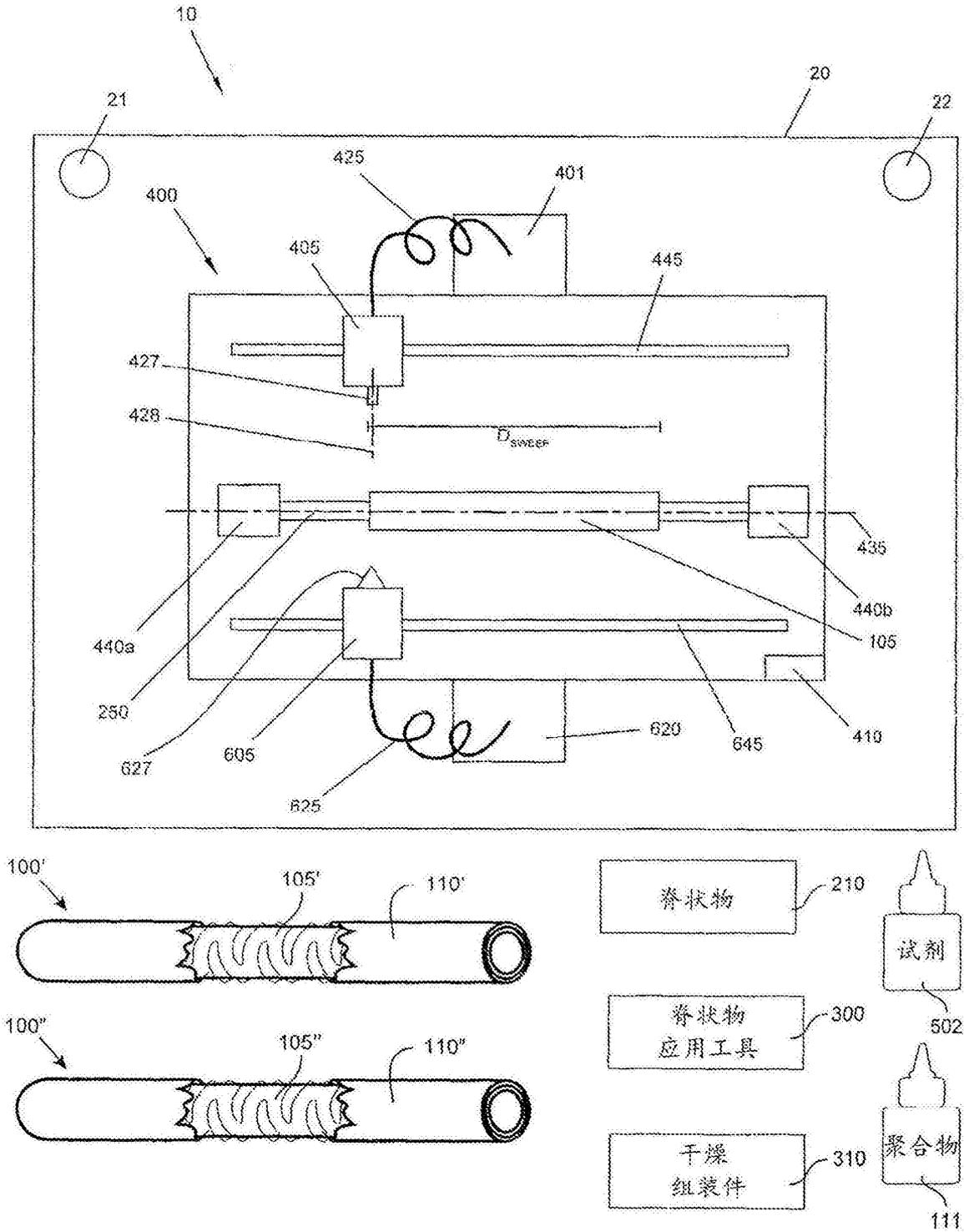


图4