

(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2015-509785

(P2015-509785A)

(43) 公表日 平成27年4月2日(2015.4.2)

(51) Int.Cl.

A61L 29/00	(2006.01)	F 1	A 61 L	29/00	Z	4 C 0 8 1
A61L 31/00	(2006.01)		A 61 L	31/00	Z	4 C 0 9 7
A61L 33/00	(2006.01)		A 61 L	33/00	Z	
A61F 2/06	(2013.01)		A 61 F	2/06		

テーマコード(参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁)

(21) 出願番号 特願2014-559933 (P2014-559933)
 (86) (22) 出願日 平成25年2月25日 (2013.2.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年10月28日 (2014.10.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/027566
 (87) 國際公開番号 WO2013/130377
 (87) 國際公開日 平成25年9月6日 (2013.9.6)
 (31) 優先権主張番号 61/606,020
 (32) 優先日 平成24年3月2日 (2012.3.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 13/773,937
 (32) 優先日 平成25年2月22日 (2013.2.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 391028362
 ダブリュ. エル. ゴア アンド アソシエイツ, インコーポレイティド
 W. L. GORE & ASSOCIATES, INCORPORATED
 アメリカ合衆国, デラウェア 19711
 , ニューアーク, ペーパー ミル ロード
 555
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良型生体適合性表面及び当該表面を組み込むデバイス

(57) 【要約】

本発明は、さまざまな医療目的のための改良型生体適合性表面である。この生体適合性表面は、特に血液と接触して配置される場合に、体内での増強された細胞応答を示す、独特の密な微細構造を採用している。血液接触表面のように、本発明は、幅広い種類の埋め込み型デバイス並びに血液に接触する多くの他のデバイス及び機器に有益に採用することができる。

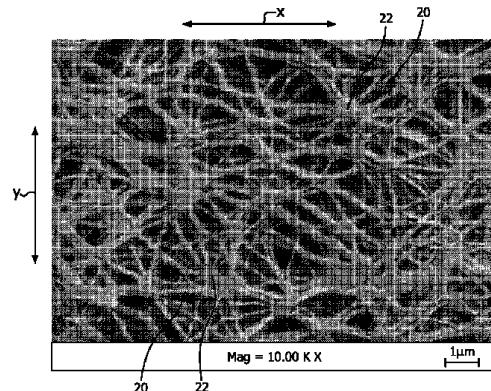


FIG. 4

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

×方向及び実質的に垂直のy方向の両方における、ノード及びフィブリルのポリテトラフルオロエチレン微細構造を含む、血液接触表面であって、

該ノード及びフィブリルが、5マイクロメートル以下の隣接するノード間の平均距離を有し、

代表的な10,000×SEM顕微鏡写真内の32の最大ノードの平均幅が、約1.5マイクロメートル未満である、血液接触表面。

【請求項 2】

該ノード及びフィブリルが、約2:1~1:1の、該x方向及びy方向における隣接するノード間の平均距離の比率を有する、請求項1に記載の血液接触表面。 10

【請求項 3】

該x方向及びy方向における隣接するノード間の平均距離の比率が約1:1である、請求項2に記載の血液接触表面。

【請求項 4】

該延伸ポリテトラフルオロエチレンが、多軸延伸ポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項1に記載の血液接触表面。 20

【請求項 5】

該延伸ポリテトラフルオロエチレンが、二軸延伸ポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項4に記載の血液接触表面。

【請求項 6】

該延伸ポリテトラフルオロエチレンが、実質的に垂直の方向に該ノードから外向きに伸びさせたフィブリルを含む、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 7】

該ノードの該平均幅が、約1.25マイクロメートル未満を含む、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 8】

該ノードの該平均幅が、約1マイクロメートル未満である、請求項1に記載の血液接触表面。 30

【請求項 9】

該x方向及びy方向における隣接するノード間の平均距離の比率が1.5未満~1である、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 10】

該微細構造が、細胞の内方成長を実質的に防ぐ、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 11】

埋め込み型医療デバイスに組み込まれる、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 12】

非埋め込み型医療デバイスに組み込まれる、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 13】

隣接するノード間の該平均距離が約4マイクロメートル未満である、請求項1に記載の血液接触表面。 40

【請求項 14】

隣接するノード間の該平均距離が約3マイクロメートル未満である、請求項13に記載の血液接触表面。

【請求項 15】

該埋め込み型医療デバイスがステントを備える、請求項11に記載の血液接触表面。

【請求項 16】

内皮細胞が該ノード及びフィブリル微細構造に密接に付着している、請求項1に記載の血液接触表面。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

血液接触表面であって、

ノード及びフィブリル微細構造並びに該微細構造における約5マイクロメートル以下の隣接するノード間の平均距離を有するフルオロポリマーを含み、

該血液接触表面がコーティングを備える、血液接触表面。

【請求項18】

該コーティングが治療薬を含む、請求項17に記載の血液接触表面。

【請求項19】

該コーティングが共有結合したヘパリンを含む、請求項17に記載の血液接触表面。

【請求項20】

該コーティングがパクリタキセルを含む、請求項17に記載の血液接触表面。 10

【請求項21】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項17に記載の血液接触表面。

【請求項22】

該フルオロポリマーが延伸されている、請求項21に記載の血液接触表面。

【請求項23】

該フルオロポリマーが電界紡糸フルオロポリマーを含む、請求項17に記載の血液接触表面。 10

【請求項24】

血液接触表面であって、

二軸に分布させたノード及びフィブリル微細構造並びに該微細構造における隣接するノード間の平均距離を有するフルオロポリマーを含み、

該微細構造における隣接するノード間の該平均距離が約5マイクロメートル未満であり、

該血液接触表面が、内皮細胞が該ノード及びフィブリル微細構造に付着するのを可能にする形態を示す、血液接触表面。 20

【請求項25】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項24に記載の血液接触表面。 30

【請求項26】

該内皮細胞が、介在する自然のフィブリンの存在なしに、該ノード及びフィブリル微細構造に直接付着する、請求項24に記載の血液接触表面。

【請求項27】

該フルオロポリマーが電界紡糸ポリマーを含む、請求項26に記載の血液接触表面。

【請求項28】

該電界紡糸ポリマーがフルオロポリマーを含む、請求項27に記載の血液接触表面。

【請求項29】

埋め込み型医療デバイスであって、

ノード及びフィブリルの微細構造を有するフルオロポリマーを含み、

第一の表面及び第二の表面を有し、

少なくとも1つの表面における隣接するノード間の平均距離が5マイクロメートル未満であり、

該フルオロポリマーが、該医療デバイスの該第一の表面及び該第二の表面の両方を構成する、埋め込み型医療デバイス。 40

【請求項30】

該フルオロポリマーが、該第一の表面と該第二の表面との間に延在する単位構造を構成する、請求項29に記載の埋め込み型医療デバイス。

【請求項31】

該第一の表面と該第二の表面の間の厚さが約0.2mm未満である、請求項29に記載の埋め込み型デバイス。 50

【請求項 3 2】

該厚さが約0.05mm未満である、請求項31に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項 3 3】

該フルオロポリマーが、細胞の内方成長を実質的に防ぐ、請求項29に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項 3 4】

該フルオロポリマーが、多層構造に形成される、請求項29に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項 3 5】

該フルオロポリマーが、少なくとも一方向において、少なくとも350MPaのマトリクス引張強度を有するフィルムを構成する、請求項29に記載の埋め込み型デバイス。 10

【請求項 3 6】

該フルオロポリマーを含む血液接触表面を備える、請求項29に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項 3 7】

該フルオロポリマーの複数の層から形成された血液接触表面を含む、請求項36に記載の埋め込み型デバイス。

【請求項 3 8】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項29に記載の血液接觸表面。 20

【請求項 3 9】

血液導管であつて、

ノード及びフィブリルを含む微細構造を有するポリマーチューブを含み、

該微細構造が約5マイクロメートル未満の平均ノード間距離を有し、

該微細構造が、内皮細胞が該微細構造に付着するのを可能にする形態を示す、血液導管。

【請求項 4 0】

該ポリマーチューブがフルオロポリマーを含む、請求項39に記載の血液導管。

【請求項 4 1】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項40に記載の血液導管。 30

【請求項 4 2】

該ポリテトラフルオロエチレンが延伸ポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項41に記載の血液導管。

【請求項 4 3】

埋め込み型医療デバイスであつて、該デバイスは第一の表面及び第二の表面を有し、

ノード及びフィブリル微細構造並びに該微細構造における隣接するノード間の平均距離を有するポリテトラフルオロエチレンを含むフィルムを含み、

該微細構造における隣接するノード間の該平均距離が約5マイクロメートル未満であり、

該フィルムが該医療デバイスの該第一の表面及び該第二の表面の両方を構成する、埋め込み型医療デバイス。 40

【請求項 4 4】

該フィルムが、該第一の表面と該第二の表面との間に延在する単位構造を構成する、請求項43に記載の埋め込み型医療デバイス。

【請求項 4 5】

血液接触表面であつて、

自然の哺乳類のフィブリンマットの微細構造に形態的に類似している相互接続されたフィブリルの微細構造を有する合成生体材料を含む、血液接触表面。

【請求項 4 6】

50

該合成材料がフルオロポリマーを含む、請求項 4 5 に記載の血液接触表面。

【請求項 4 7】

該フルオロポリマーが延伸されている、請求項 4 6 に記載の血液接触表面。

【請求項 4 8】

該延伸フルオロポリマーが延伸ポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項 4 7 に記載の血液接触表面。

【請求項 4 9】

該延伸フルオロポリマーが、約 5 マイクロメートル未満の平均ノード間距離でフィブリル及びノードを構成する、請求項 4 7 に記載の血液接触表面。

【請求項 5 0】

実質的に図 4 に示されているようなノード及びフィブリル微細構造を有するフルオロポリマーを含む、血液接触表面。

【請求項 5 1】

該フルオロポリマーがテトラフルオロエチレンのコポリマーを含む、請求項 5 0 に記載の血液接触表面。

【請求項 5 2】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項 5 0 に記載の血液接触表面。

【請求項 5 3】

請求項 5 0 に記載の血液接触表面を含む、埋め込み型医療デバイス。

【請求項 5 4】

実質的に図 5 に示されているようなノード及びフィブリル微細構造形態を有するフルオロポリマーを含む、血液接触表面。

【請求項 5 5】

該フルオロポリマーがテトラフルオロエチレンのコポリマーを含む、請求項 5 4 に記載の血液接触表面。

【請求項 5 6】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項 5 4 に記載の血液接触表面。

【請求項 5 7】

請求項 5 4 に記載の血液接触表面を含む、埋め込み型医療デバイス。

【請求項 5 8】

実質的に図 2 2 に示されているようなノード及びフィブリル微細構造形態を有するフルオロポリマーを含む、血液接触表面。

【請求項 5 9】

該フルオロポリマーがテトラフルオロエチレンのコポリマーを含む、請求項 5 8 に記載の血液接触表面。

【請求項 6 0】

該フルオロポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項 5 8 に記載の血液接触表面。

【請求項 6 1】

請求項 5 8 に記載の血液接触表面を含む、埋め込み型医療デバイス。

【請求項 6 2】

血液接触表面であって、

× 方向及び実質的に垂直の y 方向の両方において延在するノード及びフィブリルの延伸ポリテトラフルオロエチレン微細構造を含み、

該微細構造が、5 マイクロメートル以下の隣接するノード間の平均距離でノード及びフィブリルを含み、

該微細構造が、10,000 × SEM 顕微鏡写真内の 32 の最大幅のフィブリルのサンプリングにおいて、20 ~ 70 度の平均フィブリル配向を有する、血液接触表面。

10

20

30

40

50

【請求項 6 3】

該平均フィブリル配向が30～60度である、請求項62に記載の血液接触表面。

【請求項 6 4】

生体適合性表面であって、

ノード及びフィブリル微細構造を有する延伸フルオロポリマーを含み、

該微細構造が約5マイクロメートル未満の平均ノード間距離を含み、

代表的な10,000×SEM顕微鏡写真内の32の最大ノードの平均幅が、約1.5マイクロメートル未満である、生体適合性表面。

【請求項 6 5】

埋め込み型医療デバイスであって、

ノード及びフィブリルの微細構造を有するフルオロポリマーを含み、

第一の表面及び第二の表面を有し、

少なくとも1つの表面における隣接するノード間の平均距離が5マイクロメートル未満であり、

該フルオロポリマーがシームを備える、埋め込み型医療デバイス。

【請求項 6 6】

該第一の表面と該第二の表面との間に延在する該シームをさらに含む、請求項65に記載の埋め込み型医療デバイス。

【請求項 6 7】

第一の及び第二の表面並びにシームを有する該フルオロポリマーが、少なくとも1つの追加の生体材料の層と組み合わせられて該医療デバイスを形成する、請求項66に記載の埋め込み型医療デバイス。

【請求項 6 8】

該医療デバイスの該第一の表面及び該第二の表面の両方を構成する該フルオロポリマーをさらに含む、請求項64に記載の埋め込み型医療デバイス。

【請求項 6 9】

血液接触表面であって、

x方向及び実質的に垂直のy方向の両方における、ノード及びフィブリルの延伸ポリテトラフルオロエチレン微細構造を含み、

該ノード及びフィブリルが、5マイクロメートル以下の隣接するノード間の平均距離を有し、

代表的な10,000×SEM顕微鏡写真内の32の最長フィブリルの平均幅が約0.3マイクロメートル未満である、血液接触表面。

【請求項 7 0】

血液接触表面であって、

ノード及びフィブリル微細構造並びに該微細構造における約5マイクロメートル以下の隣接するノード間の平均距離を有するポリマーを含み、

該血液接触表面がコーティングを備える、血液接触表面。

【請求項 7 1】

該ポリマーがナイロンを含む、請求項70に記載の血液接触表面。

【請求項 7 2】

該ポリマーがポリテトラフルオロエチレンを含む、請求項70に記載の血液接触表面。

【請求項 7 3】

埋め込み型血液接触表面であって、

ノード及びフィブリル微細構造並びに厚さを有する生体材料を含み、

該微細構造が5マイクロメートル未満のノード間距離を有し、

該血液接触表面が、その厚さを貫通して形成された一連の微細穿孔をさらに備える、埋め込み型血液接触表面。

【請求項 7 4】

該微細穿孔が、レーザーをあてるにより形成される、請求項73に記載の血液接触

10

20

30

40

50

表面。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書の一部となる、2012年3月2日に出願された米国仮特許出願第61/606,020号に優先権を主張する。

【0002】

発明の背景

発明の分野

本発明は、さまざまな医療デバイスにおける使用に適した材料に関するものであり、特に、体内に埋め込まれる又は体内で一時的に用いられるデバイス及び体外で血液を運ぶ又は血液と接触するデバイスを含め、血液を運ぶ又は血液と接触するように適合された医療デバイスにおける使用に適した材料に関する。

【背景技術】

【0003】

関連技術の考察

哺乳類の体内と体外の両方で、血液を運ぶために、又は別のやり方で血液と接触するために、さまざまなデバイスが用いられている。このようなデバイスには、血管グラフト、ステント及びステントグラフト並びに他の腔内のデバイス、カテーテル、血管パッチ、欠損閉鎖デバイス、血液チュービング、などがある。一般に、これらのデバイスの全ては、望まれていない血餅形成、閉塞性材料の蓄積、又は血管若しくはさまざまな血液成分からの他の有害反応を生じさせることなく、それらの指定された機能を果たさなければならない。

【0004】

研究者の中には、血管グラフトなどのある特定の埋め込み型医療デバイスは、ある特定の血液成分がデバイスに付着し、デバイス内に成長することができるのに十分に多孔質であり、かつ血液及び/又は血清がデバイスを通って漏れるほどには多孔質ではないことが望ましい、と考えている者もいる。例えば、Goldfarbの米国特許第6,436,135号は、「延伸の軸12に沿って測定したときの（血管グラフトの）平均ノード間距離が、比較的狭い値の範囲、すなわち、およそ6~80マイクロメートルの範囲に入らなければならない」、ノード及びフィブリルの微細構造並びに特有の壁厚さを備える延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）グラフトを記載している（列5、31-34行）。この特許は、「平均ノード間距離が典型的な赤血球の主要寸法、すなわちおよそ6マイクロメートルよりも小さい場合、不十分な細胞内方成長が観察された。そのような場合、ノード/フィブリル上部構造は、生存新生内膜の定着又は継続した栄養を不可能にするほど非常に密集している」（列5、48-53行）と述べている。

【0005】

Goldfarbの特許は、適切な外科的に埋め込まれた血管グラフトを提供するのに要求される特定のパラメーターを、以下のように特徴づけている：「フィブリルにより相互接続され、（a）平均ノード間距離（これは、（i）典型的な赤血球及び纖維芽細胞の貫壁性遊走を可能にするのに十分に大きく、（原文ママ）（ii）通常の圧力での貫壁性血液流動と過剰な組織内方成長の両方を抑制するのに十分に小さい）；及び（b）平均壁厚さ（これは、（i）隣接する心臓血管構造への適切な機械的適合を提供するのに十分に小さく、（ii）関連したノード間距離と併用すると、漏出及び過度の組織内方成長を妨げ、自由で均一な貫壁性（transmural）（原文ママ）栄養素流動を可能にし、そして機械的強度及び埋め込みの容易さを保証するのに十分に大きい）により特徴づけられる、均一に分布させたノードの微視的な上部構造を有するように、加熱され、延伸され、そして焼結されたポリテトラフルオロエチレンの小口径チューブから形成された人工血管デバイス」（列3、40-55行）。

10

20

30

40

50

【0006】

他の研究者は、Goldfarbの特許において記述された血液挙動のこれらの理論は、特にヒトに適用する場合に、不正確であり得るということを示唆している。例えば、Braukerらの米国特許第6,517,571号は、血管グラフト又はステントグラフトの性能は、極めて滑らかな血液接觸表面を提供することにより改善することができたと教示した。Braukerらは、5~90マイクロメートルのノード間距離を有するベースグラフトを採用することを勧め、しかし一方でそのベースチューブに非常に滑らかなフィルムを適用して、閉塞性血液成分の接着に抵抗する又は閉塞性血液成分の接着を妨げる管腔表面を提供することを勧めた。例えば、列4、18-24行；列6、1-5行を参照されたい。Braukerらは、「表面滑らかさは、典型的には約2~4マイクロメートル直径の血液血小板を含む閉塞性血液成分の接着を防ぐ又は減少させると考えられている。小さい細孔サイズ（ePTFE微細構造の平均フィブリル長さとして一般に特性評価される）は、好ましくは約5マイクロメートル未満及びより好ましくは約3マイクロメートル未満である。滑らかな表面が、非多孔性、実質的に非多孔性又は完全に非多孔性になるまで、フィブリル長さ又は細孔サイズを減少させてよいと考えられる」（列4、47-55行）と主張している。

10

【0007】

Braukerらは「滑らかさ」を次のように定義する：「本発明の管腔表面の滑らかさに対する関心のパラメーター（表面値）はRqであり、これは二乗平均平方根粗さであり、サンプリングの長さにおいて測定された平均線からの粗さプロファイルの幾何平均として定義され、マイクロメートル RMSの単位で表される。本発明の血管グラフトの管腔表面（すなわち、血液接觸表面）は、少なくとも約1.80マイクロメートル RMSと同じくらい滑らかな表面を有する。」（列4、25-33行）。

20

【0008】

この並外れて滑らかな血液接觸（管腔）表面を提供することによって、Braukerらは、血管グラフト機能をなお維持しながら、閉塞性要素の蓄積を防ごうとしている。この特許は、「この管腔表面ライニングは、血小板、フィブリン及びトロンビンなどの閉塞性血液成分に実質的に接着せず、そして血液からの細胞に対して不浸透性であって、それによって、最終的に徐々に厚さを増し結局グラフトの閉塞をもたらしかねない閉塞性コーティングの形成を防いでいると考えられている滑らかな表面を、血管グラフトに提供することを意図している。これらの次第に厚くなるコーティングは、血管グラフトの末梢吻合で特に問題があることが知られており、そこは、その場所で起こる内膜過形成が、グラフト開存性の閉塞及び喪失を引き起こすだろうと頻繁に立証されているところである。これらの閉塞性血液成分が発明のグラフトの表面にくっつくことは実質的に防がれるものの、例えば、さまざまなタンパク質及び/又は内皮細胞などの、さまざまな他の血液成分が、徐々に厚くなる新生内膜の原因となる閉塞性血液成分のコーティングを引き起こすことなく、なお表面に接着する可能性があると考えられる。」（列4、64行～列5、15行）と述べている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0009】

Braukerらの特許は、埋め込み型血液接觸デバイスの性能の顕著な改善を提供しているが、我々は、血液接觸表面の微細構造を顕著に改変することによって、はるかに良い血液-管-デバイス相互作用を実現することができることを見つけた。

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の概要

本発明は、独特のノード及びフィブリル微細構造により特徴づけられる改善された血液接觸表面並びにそのような表面を組み込んでいる血液接觸デバイスとして好ましくは利用される、新規の生体材料を提供する。本発明の生体適合性表面は、比較的小さなノードを

50

備え、約5マイクロメートル以下の平均ノード間距離（「IND」）を有する微細構造（時に、「密な構造」と呼ばれる）、及びx方向とy方向の両方向におけるIND分布の相対的バランスを含む、いくつかの特徴の組み合わせを含む。任意に、本発明の表面は血液接触表面性能のさらなる強化のための生物活性コーティングを含んでよい。このような発明の表面を組み込んでいるデバイスの特定の利点は、それらを極めて薄く、しばしば100マイクロメートル未満に作ることができるということである。このことにより、患者に与える外傷がより少なく、そして宿主の解剖学的形態によりよく一致して、埋め込む又は用いることができる、より小さい又はより薄型の（lower profile）デバイスを作成することができる。

【0011】

10

用語「生体適合性表面」が本明細書中で用いられる場合、宿主の生物学的性質と相互作用するように構成され利用されている、合成材料の1又は複数の露出表面を包含することが意図されている。本発明の生体材料が宿主の血流と相互作用する限りにおいて、本発明の生体適合性表面は、より具体的に「血液接触表面」と呼ばれてよい。

【0012】

本発明の生体適合性表面を、血管グラフト、ステントグラフト、弁、パッチ、などの恒久的に埋め込まれたデバイス；カテーテル、バルーン、血液フィルター、などの一時的に体内に導入されるデバイス；並びに透析、人工心肺装置、及び同様の用途で用いられる血液チューピングなどの体外デバイスを含む、幅広い種類の医療デバイスに組み込んでよい。当業者はまた、本発明の材料がまた、さまざまな体の損傷及び欠損を修復するのに用いられる埋め込み型デバイス、及び非血液流体と接触する及び/又は非血液流体を移動させる埋め込み型又は体外デバイスを含む、さまざまな非血液接触医療用途において用いるのに適している可能性があるということを認識するだろう。

20

【図面の簡単な説明】

【0013】

添付の図面は、本発明のさらなる理解を提供し、本発明の実施形態を図解する。

【0014】

【図1】図1は、大腿動脈部分としてイヌに8ヶ月間埋め込まれた、先行技術の血管グラフトの壁の断面の、250Xで撮影された顕微鏡写真である。これは、Goldfarbの米国特許第6,436,135号中の図1である。

30

【0015】

【図2】図2は、走査型電子顕微鏡（SEM）で1,000Xで撮影された顕微鏡写真であり、先行技術の延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）人工血管管腔表面を特徴づける、ノード及びフィブリル上部構造を示している。これは、Goldfarbの米国特許第6,436,135号中の図2である。

【0016】

【図3】図3は、先行技術の滑らかな管腔表面ePTFE血管グラフトの縦断面の、4,900Xで撮影されたSEM顕微鏡写真である。これは、Braukerらの米国特許第6,517,571号中の図4Cである。

40

【0017】

【図4】図4は、10,000Xで撮影され、1マイクロメートルスケールバーを含む、SEM顕微鏡写真であり、本発明の一実施形態の生体適合性表面の微細構造を示している。

【0018】

【図5】図5は、5,000Xの倍率で1マイクロメートルスケールバーを含む、図4の生体適合性表面の微細構造を示しているSEM顕微鏡写真である。

【0019】

【図6】図6は、10,000Xで撮影されたSEM顕微鏡写真であり、本発明の一実施形態の生体適合性表面の微細構造を示している。

【0020】

50

【図 7】図 7 は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、32 の最も厚いフィブリルの同定を図解している。

【0021】

【図 8 A】図 8 A は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、隣接するノード対間の代表的なノード間距離測定を図解している。

【0022】

【図 8 B】図 8 B は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、代表的なノード幅の測定を図解している。

【0023】

【図 8 C】図 8 C 及び 8 D は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、ノード間距離の測定のためのノードの無作為抽出を図解している。 10

【図 8 D】図 8 C 及び 8 D は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、ノード間距離の測定のためのノードの無作為抽出を図解している。

【0024】

【図 9】図 9 は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、図 7 において同定されたフィブリルのうち 6 つにおける代表的なフィブリル幅測定を図解している。

【0025】

【図 10】図 10 は、図 4 の S E M 顕微鏡写真であり、図 7 において同定されたフィブリルのうち 6 つにおける代表的なフィブリル配向測定を図解している。 20

【0026】

【図 11】図 11 は、先行技術の生体適合性表面を作るのに用いられるポリマー生体材料と、本発明の実施形態において用いられるフィルムとの間の平均の特性評価の差異を要約する、比較表である。

【0027】

【図 12】図 12 は、本発明のチューブ状の実施形態の生体適合性表面の平均の特性評価を要約する、比較表である。 30

【0028】

【図 13 A - 13 D】図 13 A、13 B、13 C、及び 13 D は、それぞれ 200 × で撮影された、本発明の実施形態の生体適合性表面を有する 4 つのフィルムの S E M 顕微鏡写真である。 30

【0029】

【図 14 A - 14 D】図 14 A、14 B、14 C、及び 14 D は、それぞれ 10,000 × で撮影された、それぞれ図 13 A、13 B、13 C、及び 13 D の 4 つのフィルムの S E M 顕微鏡写真である。

【0030】

【図 15】図 15 は、250 × で撮影された、延伸ポリテトラフルオロエチレン (e P T F E) 制御デバイスの管腔表面の S E M 顕微鏡写真であり、顕微鏡写真の左側に、散在性細胞及びフィブリル間のスペースを満たすタンパク質の薄いフィルムで覆われた、e P T F E ノード及びフィブリル構造を示している。プロック矢印は、右側の表面を覆う融合性細胞組織を同定している。 40

【0031】

【図 16】図 16 は、1,000 × で撮影された、e P T F E 制御デバイスの管腔表面の S E M 顕微鏡写真であり、e P T F E ノード及びフィブリル構造を示しており、代表的な e P T F E ノードを同定するプロック矢印及びノードを相互接続している代表的なフィブリルを同定する線矢印が描かれている。融合性細胞組織は、右側の表面を覆っている。

【0032】

【図 17】図 17 は、667 × で撮影された、e P T F E 制御デバイスの管腔表面の S E M 顕微鏡写真であり、e P T F E ノード及びフィブリル構造を示している。顕微鏡写真の右側にあるプロック矢印は、e P T F E 生体材料表面を覆っている融合性細胞組織を同定している。e P T F E 生体材料の形態は、左側に示されており、大部分はタンパク質で満

10

20

30

40

50

たされているがいくらかの目に見える空のフィブリル間のスペースがある。線矢印は、e P T F E の表面を覆っている細胞を同定している。

【0033】

【図18】図18は、500×で撮影された、本発明の一実施形態の管腔表面のS E M顕微鏡写真であり、左側のe P T F E生体材料表面を覆っている代表的な融合性細胞組織を同定しているブロック矢印と、右側の生体材料表面を覆っている類似の細胞核の形態の代表的な個別細胞を同定している線矢印が描かれている。

【0034】

【図19】図19は、1,000×で撮影された、発明の試験デバイスの管腔表面のS E M顕微鏡写真であり、画像の上端の生体材料表面を覆っている代表的な融合性細胞組織を同定しているブロック矢印と、画像の下部の表面を覆っている類似の細胞核の形態の代表的な個別細胞を同定している線矢印が描かれている。細胞核の浸潤を許すであろうことが同定されたフィブリル間のスペースは存在しない。

【0035】

【図20】図20は、2,000×で撮影された、本発明の一実施形態の管腔表面のS E M顕微鏡写真であり、生体材料表面を覆っている類似の形態の代表的な個別細胞を同定している線矢印が描かれている。細胞核の浸潤を許すであろうフィブリル間のスペースは存在しない。

【0036】

【図21A】図21Aは、P retori u sらの、「Comparative Scanning Electron Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals」、Int. J. Morphol. [オンライン]、2009、vol. 27、n. 1、pp. 69 - 76、ISSN 0717 - 9502において公開されているような、ヒトの動脈の管腔(流動)表面において見ることのできる自然のフィブリンマットの、1.0マイクロメートルのスケールバーと共に示されたS E M顕微鏡写真である。

【0037】

【図21B】図21Bは、10,000×で撮影され1.0マイクロメートルスケールバーを含む、S E M顕微鏡写真であり、本願の実施例2に従って作られた本発明の生体適合性表面の微細構造を示している。

【0038】

【図22】図22は、2,000×で撮影され10マイクロメートルスケールバーを表示しているS E M顕微鏡写真であり、Br unceらの「Endothelial Cell Spreading on Fibrin Requires Fibrinopeptidase Cleavage and Amno Acid Residues 15 - 42 of the Chain」、J. Clin. Invest.、1992年3月、vol. 89、pp 842 - 850において報告されているような、自然のトロンビンで作られたフィブリンマットに付着した内皮細胞を示しており、そして長い纖維状突起を有する細胞の二方向性の配向及びフィブリルのバックグラウンドをさらに示している。

【0039】

【図23】図23は、50マイクロメートルバーを表示し、ヘマトキシリン及びエオシン(H & E)で染色された、制御e P T F E血管グラフトデバイス壁の光学顕微鏡組織構造画像の横断面図であり、画像の上端に流動管腔を示している。ブロック矢印は、管腔のグラフト生体材料を覆い浸潤している代表的な細胞の纖維筋性の新生内膜を示している。線矢印は、e P T F E生体材料の隙間にある細胞核、赤血球及びタンパク質を示している。

【0040】

【図24】図24は、50マイクロメートルバーを表示し、H & Eで染色された、発明の

10

20

30

40

50

生体適合性材料の実施形態を有する血管グラフトデバイス壁の、光学顕微鏡組織構造画像の横断面図であり、画像の上端に管腔表面を示している。ブラック矢印は、管腔のグラフト生体材料を覆ってはいるが浸潤はしていない、代表的な細胞の纖維筋性の新生内膜を示している。この生体材料には細胞核がない。

【0041】

【図25】図25は、10,000×で撮影され、1マイクロメートルスケールバーを含む、本発明の生体適合性表面のもう一つの実施形態を含むポリカプロラクタムポリマー（「ナイロン6」）の電界紡糸纖維のSEM顕微鏡写真である。

【0042】

【図26】図26は、10,000×で撮影され、5マイクロメートルスケールバーを含む、本発明の生体適合性表面のもう一つの実施形態を含むポリフッ化ビニリデン（PVDF）の熱可塑性ポリマーの電界紡糸纖維のSEM顕微鏡写真である。

【0043】

【図27】図27は、2000×で撮影された、ePTFE及びフッ素化エチレンプロピレン（FEP）の不連続コーティングを含む、本発明の生体適合性表面のもう一つの実施形態のSEM顕微鏡写真である。

【0044】

【図28A】図28Aは、本発明の一実施形態を組み込んでいるステントグラフトデバイスの上面平面図である。

【0045】

【図28B】図28Bは、図31Aに示されているステントグラフトデバイスの1つの末端の拡大斜視図であり、その末端の一方における100マイクロメートル直径のレーザーをあてた穿孔の追加を図解している。

【0046】

【図29】図29は、本発明の一実施形態を組み込んでいるステントグラフトデバイスの側面図である。このデバイスは、胸部大動脈瘤の修復用に構成されている。

【0047】

【図30】図30は、本発明の一実施形態を組み込んでいるステントグラフトデバイスの側面図である。このデバイスは、腹部大動脈瘤の修復用に構成されている。

【0048】

【図31】図31は、図30に図解されているデバイスの、線31-31に沿った横断面である。

【0049】

【図32】図32は、腹部大動脈瘤内に展開された状態で示された、図30及び31のステントグラフトの正面図である。

【0050】

【図33】図33は、本発明の一実施形態を組み込んでいる血管グラフトデバイスの上面図であり、切取内部図において、動脈-静脈（A-V）アクセスグラフトとして患者の前腕に埋め込まれて示されている。

【0051】

【図34】図34は、本発明の一実施形態を組み込んでいる、カテーテルで送達された中隔欠損修復デバイスの斜め前から見た（three-quarter）斜視図である。

【0052】

【図35】図35は、心臓の中隔の開口を修復するために埋め込まれた図34の中隔欠損修復デバイスを示す、心臓の横断面図である。

【0053】

【図36】図36は、本発明の一実施形態を組み込んでいるシートデバイスの斜め前から見た斜視図である。

【0054】

【図37】図37は、本発明の一実施形態を弁膜として組み込んでいる、腔内に展開され

10

20

30

40

50

た人工心臓弁の斜め前から見た斜視図である。

【0055】

【図38】図38は、本発明の一実施形態をチューピングの流動表面として組み込む、体外血液チューピングの略図である。

【0056】

【図39】図39は、本発明の一実施形態をバルーンカバーとして組み込む、腔内バルーンの横断面図である。

【0057】

【図40】図40は、本発明の一実施形態をバルーンの外側表面として組み込む、腔内バルーンの上面平面図である。

【0058】

【図41】図41は、らせん状に巻き付けられたフィルムから構成された、本発明を具体化するチューブの構造物の略図である。

【0059】

【図42】図42は、縦方向に適用されたフィルムから、本発明を具体化するチューブを構成するための方法の略図である。

【0060】

【図43】図43は、円周方向に適用されたフィルム（「たばこ巻き（cigarette wrap）」）から、本発明を具体化するチューブを構成するための方法の略図である。

【0061】

【図44】図44は、本発明のフィルムの1又は複数の層から成る本発明の一実施形態の斜め前から見た斜視図の略図である。

【0062】

【図45】図45は、図44のチューブ及びそのチューブに付着したステント構造を含む本発明の一実施形態の斜め前から見た斜視図の略図である。

【0063】

【図46】図46は、多層チューブを含む本発明の一実施形態の斜め前から見た斜視図の略図であり、チューブの層は、連続した又は不連続した接着剤で共に結合されている。

【0064】

【図47】図47は、チューブに付着したステント構造をさらに含む、図46のデバイスの斜め前から見た斜視図の略図である。

【0065】

【図48】図48は、多層チューブを含む本発明の一実施形態の斜め前から見た斜視図の略図であり、発明の生体適合性表面を含む内側チューブ成分及び異なる材料又は微細構造を含む外側チューブ成分を備える。

【0066】

【図49】図49は、チューブに付着したステント構造をさらに含む、図48のデバイスの斜め前から見た斜視図の略図である。

【0067】

【図50】図50は、多層チューブを含む本発明の一実施形態の斜め前から見た斜視図の略図であり、発明の生体適合性表面を含む内側チューブ成分及び異なる材料又は微細構造を含む外側チューブ成分、並びに内側チューブ成分と外側チューブ成分との間の複数の追加の層を備える。

【0068】

【図51】図51は、チューブに付着したステント構造をさらに含む、図50のデバイスの斜め前から見た斜視図の略図である。

【発明を実施するための形態】

【0069】

発明の実施形態の詳細な説明

10

20

30

40

50

本発明は、最も好ましくはさまざまな医療デバイスにおいて革新的な血液接触表面として利用することのできる独特的の生体材料を対象としている。この生体材料は、患者の血液と体との間のより良好な相互作用を提供し、患者予後の改善をもたらす、微細構造を含む。

【0070】

発明の背景において言及されているように、埋め込み型人工血液導管を提供しようとする過去の試みは、多くの理論に基づいていた。図1及び2は、それぞれ250X及び1,000Xで撮影された、Goldfarbの米国特許第6,436,135号において図解されたような先行技術の血管グラフトの壁の断面の顕微鏡写真である。Goldfarbの特許は、ノード10及びフィブリル12の微細構造を採用する延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)人工血管を記載している。Goldfarbの特許は、微細構造の平均の「ノード間距離」は、「比較的狭い範囲の値、すなわちおよそ6~80マイクロメートルに入る必要がある」と教示している(列5、31-34行)。ノード間距離が6マイクロメートル未満の場合、Goldfarbは、「ノード/フィブリル上部構造は、生存新生内膜の定着又は継続した栄養を不可能にするほど非常に密集している」と教示している(列5、51-53行)。

10

【0071】

Braukerらの米国特許第6,517,571号は、並外れて滑らかな血液インターフェースを示す、5マイクロメートル以下のはるかにより密集している血液接触構造を用いることを教示している。図3は、4,900Xで撮影された、図4CとしてBraukerらの特許において図解されている、SEM顕微鏡写真である。このSEMにおいて、Braukerらは、一方向に高度に配向した微細構造を図解しており、配向の主方向が矢印14によって示されている。

20

【0072】

このように、Goldfarbの特許は、細胞内方成長を可能にするために、当業者に6~80マイクロメートルのノード間距離を有する微多孔性構造を追及するように指示している。異なる手法を取ると、Braukerらの特許は、5マイクロメートル未満のノード間距離を有する材料ではあるが、一方向に高度に配向した材料、を使用することを教示している。以下に説明されるように、本発明は、5マイクロメートル未満のノード間距離の微細構造を採用し、その微細構造はまた、その微細構造内でバランスのとれたものである。このことは、数多くの、非常に小さい細孔サイズの細孔を有する材料であって、非常に薄くかつ非常に頑丈になることのできる材料を提供し、この材料を薄型の(LOW profile)デバイスにおける使用に特に適したものにしている。

30

【0073】

定義

以下の定義を本出願全体で用いる。

【0074】

本明細書中で用いられる「細胞内方成長」は、細胞核を含む細胞全体が実質的に生体材料内及びその表面の下に存在するよう、細胞(赤血球、マクロファージ(macrophages)、纖維芽細胞、内皮細胞、などがあるがこれらに限定されない)が生体材料の微細構造に浸潤する条件を定義している。

40

【0075】

本明細書中で用いられる「ノード」は、ポリマー材料の微視的な塊を定義し、これは、ポリマーの比較的大きい集塊から、2つ又はそれ以上のフィブリルの交差又は終端に存在する材料の小さい接触まで、材料の任意の塊を含んでよい。

【0076】

本明細書中で用いられる「フィブリル」は、2つ又はそれ以上のポリマーノードの間を接続する、ポリマー材料の微視的な纖維を定義する。

【0077】

本明細書中で用いられる「バランスのとれた」又は「二軸に分布させた」は、第一のX

50

方向におけるノード間距離（「IND」）が、垂直のy方向におけるINDとおよそ同じであり、x方向とy方向におけるINDの好ましい比が、約4:1~1:1であるポリマー微細構造形態を定義する。これは、ノード及びフィブリルが顕微鏡写真のx軸又はy軸のどちらかに沿った明らかな偏り（bias）を示している、図1~3に示された先行技術デバイスの微細構造とは対照的である。延伸フルオロポリマー（例えば、ePTFE）などの、ある特定のポリマー材料について、バランスのとれた微細構造はまた、x方向及びy方向における、およそ等しいマトリクス引張強度（MTS）を反映することができる。x方向及びy方向におけるMTSの比を採用してバランスのとれた微細構造を決定する場合、再び、比が約4:1~1:1であることが好ましい。

【0078】

10

本発明の一実施形態の生体適合性表面の微細構造が、図4及び図5のSEM顕微鏡写真に示されている。それぞれ10,000×及び5,000×で撮影され、それぞれ1マイクロメートルスケールバーを示しているこれらの顕微鏡写真は、約5マイクロメートル以下で、比較的小さく、ノード22を相互接続させる、短フィブリル20の微細構造を図解する。

【0079】

20

図4及び5を図1~3に示されている先行技術と比較することによって分かるように、図4及び5の発明の材料におけるノード及びフィブリルは、図1~3に示されている先行技術における、高度に非対称の又は整列したノード-フィブリル配向よりも、垂直の方向においてバランスのとれた配向を有する。

【0080】

30

本発明のさらなる実施形態が図6のSEM顕微鏡写真に示されている。この顕微鏡写真は、これもまた10,000×で撮影されたものだが、短フィブリル20（5マイクロメートル以下）と、それに伴うさらに小さいノード22を図解する。再び、この微細構造は垂直の方向において比較的バランスのとれたものである。

【0081】

40

以下により詳細に説明されるように、本発明は、図5及び6において並びに本願中の他の図において図解されているような、適した微細構造を示す合成材料を採用する。好ましい微細構造は、過剰な有害異物反応を引き起こさない生体適合性材料である。特に適した材料には、フルオロポリマー（ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、延伸PTFE、フッ素化エチレンプロピレン（FEP）、TFEコポリマー、フルオロエラストマー（TFE/PMVエコポリマーを含む、TFE/PAVEコポリマーなど）、など）、ポリエチレン（超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）、又はポリエチレンテレフタラート（PET））、など）、生体吸収性ポリマー（ポリ乳酸ポリマー（PLA）、ポリグリコール酸ポリマー（PGA）、PGA/トリメチレンカーボネートコポリマー（PGATMC）、ポリ-L-ラクチド（PLLA）、など）、などがある。

【0082】

図4、5、及び6において図解されているような、及び本明細書中に記載されているような、延伸PTFE（ePTFE）微細構造が、非常に優れた血液接触性能を提供する、ということが明らかになっている。本発明をこのような微細構造のいかなる特定の物理的特性評価にも限定することを意図するものではないが、この微細構造は、平均ノード間距離（「IND」）、平均フィブリル厚さ、平均ノード寸法、相対的フィブリル及びノード寸法、微細構造の一般配向、などの、さまざまな方法で定量化してよい。このような特性評価方法の定義及び詳細が、以下及び本明細書中に含まれる実施例において、さらに詳細に記載されている。

【0083】

50

本発明において用いられる材料の特性評価のための出発点として、我々は、およそ2000V EHTでの、生体材料の代表的な10,000×拡大SEM顕微鏡写真を採用した。この顕微鏡写真から、少なくとも30の最も厚いフィブリルの代表的なサンプリングが選択される。例えば、図7は図4のSEM顕微鏡写真であり、微細構造を特性評価する

のに用いられる、32の最も厚いフィブリル（バー24により示される）の同定を示している。

【0084】

図8Aは、どのようにINDを測定するかを示している。最初に、代表的なINDの線26により示されているように、顕微鏡写真中の30以上の隣接するノード間の最長距離の測定を行う。INDの長さは、ノードからノードまで測定される。それ故に、点線30に沿って矢印28a、28bにより示されているような、フィブリルがもう一つのフィブリルと交差する（ノード点を作っている）ところでは、交差の点を超えたIND測定は不適当である。例えば、図8Aにおいて、32の最長INDを測定すると、INDは、平均INDが約1.7マイクロメートル+/-0.6マイクロメートルの、0.94~3.80マイクロメートルの範囲であると測定された。同様の方法論を図6のSEM顕微鏡写真に適用すると、その32の最長INDは、平均INDが約2.95マイクロメートル+/-1.22マイクロメートルの、1.39~6.41マイクロメートルの範囲である。
10

【0085】

図8C及び8Dは、どのようにサンプルにおいてランダムに一連のノードを選択し、平均ノード間距離を測定するかを示している。この方法において、図8Cにおいて示されているように、第一の水平の及び垂直の十字の線が、図4のような10,000×SEM顕微鏡写真にわたって描かれており、それぞれが画像寸法の50%のところにあり、かつ画像の高さ及び幅にわたり広がっている。図8Cにおいて矢印で図解されているように、1本の十字の線がノードと交わるところで、それぞれの点をマークする。図8Dにおいて示されているように、それぞれのこのようないくつかのノードの間の距離は次に、図8Dの暗い線で図解しているように、1つのノード境界から次のノード境界までの距離を定義することによって、測定することができる。図8Dにおいて薄い線によって図解されているように、十字の線に沿った、2つのノードの間ではない距離は無視される。ひとたび少なくとも30の測定がこの方法で行われると、次に全てのノード間距離を測定し、平均距離を決定することができる。
20

【0086】

2本の十字の線に沿って少なくとも30の測定が集められない場合は、次に、画像の幅及び高さの10%のところで、もう一つの一連の十字の線が描かれ、そして第二の一連のノード間距離測定を集めることができる。少なくとも30の測定が集められるまで、10%の間隔で画像にわたって十字の線を描きながら、このプロセスを続けることができる。
30

【0087】

図7、8A、8C、及び8Dに関して上述のサンプリング方法を用いて、本出願において記載されているさまざまな発明の生体適合性表面の相対的特性を定義することができる。これらは、以下の表において要約されている。

【表1】

サンプル	図	最大の32のIND			ランダムの32のIND			X:Y IND*	フィブリル 配向
		平均 (μm)	標準偏差 (μm)	範囲 (μm)	平均 (μm)	標準偏差 (μm)	範囲 (μm)		
先行技術	11(第2列)	46.7	8.6	34.2~65.9	15.7	10.9	4.5~44.5	0.6(1.7)	15.0
先行技術	3	3.0	0.9	1.8~5.2	0.8	0.7	0.2~3.1	1.2	8.0
発明の表面	6	2.6	0.7	1.4~3.9	0.5	0.4	0.1~1.7	1.1	47.0
発明の表面	12(第2列)	2.5	0.9	1.4~5.3	0.6	0.4	0.1~1.9	1.0	55.0
発明の表面	5	1.7	0.6	0.9~3.8	0.9	0.9	0.1~3.8	0.93(1.1)	37.0
発明の表面	11(第5列)	1.2	0.3	0.7~1.8	0.4	0.3	0.04~1.1	0.6(1.7)	58.0
発明の表面	12(第3列)	1.2	0.3	1.6~1.9	0.3	0.3	0.05~1.2	0.9(1.1)	57.0

* <1の場合、逆数(すなわち、Y:X)を括弧内に示している。

【0088】

図8Bは、図4の顕微鏡写真などの、 $10,000\times$ SEM顕微鏡写真内の各ノードの最長寸法が測定される、ノード幅の代表的な測定を図解する。そこから分かるように、構造中のノードの大多数は、1マイクロメートルよりかなり小さいノード幅を有する。しかしながら、示されているように、時折一連の小さいノードは合体して、4マイクロメートル以上の顕著により大きいノード幅を有する構造になる可能性がある。平均ノード幅は、図7に関して上述のような、32の最も厚いノードの選択及びそれぞれの最大寸法の測定によって、又は図8Cに関して上述の十字のサンプリング方法によって、決定される。

【0089】

代表的な顕微鏡写真において上述のサンプリング方法から、多くの追加の測定を行うことができる。図9において、図7において同定された32の最も厚いフィブリルから、6つの代表的なフィブリル厚さ測定が示されている。32の最も厚いフィブリルのそれぞれの、およそ最も厚い部分を測定すると、最も厚いフィブリルの厚さは、平均厚さが約0.24マイクロメートル+/-0.05マイクロメートルの、0.17~0.40マイクロメートルの範囲であることを決定することができる。同様の方法論を図6のSEM顕微鏡写真に適用すると、その最も厚いフィブリルの厚さは、平均厚さが約0.12マイクロメートル+/-0.02マイクロメートルの、0.09~0.17マイクロメートルの範囲である。

【0090】

図7からの32の最も厚い同定されたフィブリルを再び採用すると、図10において、代表的なフィブリル配向を決定することができる。この場合、(以下の実施例セクションにおいて記載されているような、及び水平な線34によって示されているような)デバイスの軸配向からの32のフィブリルそれぞれの変動の程度が決定される。6つのこのような測定を図10に示している。32の最も厚いフィブリルのそれぞれを測定すると、軸方向からの配向度は、平均配向が約37度+/-20度の、約4~90度の範囲であることを決定することができる。同様の方法論を図6のSEM顕微鏡写真に適用すると、その軸方向からの配向度は、平均配向が約47度+/-19度の、約7~87度の範囲である。シート又はパッチデバイスなどの、デバイスのはっきりした軸配向がないデバイスにおいては、本発明に係るフィブリル配向を決定する目的で、任意の軸方向を選ぶことができる。

【0091】

本発明において採用されている生体材料の、これらの及び他の特性評価が、以下により詳細に記載されている。

【0092】

図13A、13B、13C、及び13Dは、それぞれ $200\times$ で撮影された、本発明の生体適合性表面を作るのに用いられる4つの延伸PTFEフィルムのSEM顕微鏡写真である。この倍率レベルでは、これらの材料の微細構造を識別することはできない。それに反して、図1において示されているような血管グラフトなどの、先行技術デバイスにおいて用いられるePTFE材料の微細構造は、この倍率レベルで識別することができる。このことは、本発明の独自の微細構造をさらに説明する。

【0093】

$10,000\times$ では、図14A、14B、14C、及び14Dにおいて示されているように、本発明のこれらの4つの生体適合性表面のそれぞれの微細構造は、明確に見ることができ、そして区別することができる。これらの微細構造のそれぞれが、その独自の特有の形状によって区別される一方で、それらはすべて、非常に短いINDを有する、x方向及びy方向におけるノード間距離が比較的似ている(すなわち、形態的に「バランスのとれた」ものである)、及びフィブリル長さに比べて比較的小さいノードを有することを含む、多くの特徴を共有している。実際に、図14A、14B、及び14Cの微細構造は、極めて小さいノードを示しており、ここでこのノードは本質的に、フィブリルの交差点にあるノード点である。

10

20

30

40

50

【0094】

本発明のこれらの変更の作成及び試験が、下記の実施例において説明されている。

【0095】

本発明において用いられる延伸 P T F E 材料は、下記表において要約されている特性の一般的な範囲及び好ましい範囲を有する。

【表2】

発明の生体適合性表面を作るのに用いるePTFEチューブ又はフィルム	一般的な範囲	好ましい範囲
厚さ	0.0001~0.1 mm	0.001~0.05 mm
面積当たりの質量	0.1~40 g/m ²	0.3~20 g/m ²
表面積／質量	10~50 m ² /g (>10 m ² /g)	15~35 m ² /g (>15 m ² /g)
バブルポイント	200~1500 kPa	350~700 kPa
気流量	0.01~30 フラジール	0.1~10 フラジール
少なくとも1方向におけるマトリクス引張強度(MTS)	150~700 MPa	350~600 MPa
MTSバランス比	4:1~1:1	1.5:1~1:1
平均ノード間距離	0.001~5 μm	1~5 μm, より好ましくは1~3 μm
フィブリル幅	0.02~0.3 μm	0.05~0.2 μm
ノード幅	0.1~1.5 μm	0.2~1.0 μm
フィブリル配向	20~70°	30~60°

10

20

30

【表3】

本発明の生体適合性表面を提供するフィルムチューブ	一般的な範囲	好ましい範囲
壁厚さ	0.001~5 mm	0.02~1.3 mm
内径(ID)ノード間距離	0.001~5 μm	1~5 μm, より好ましくは1~3 μm
IDフィブリル幅	0.02~0.3 μm	0.05~0.2 μm
強度バランス比	4:1~1:1	1.5:1~1:1
ノード幅	0.1~1.5 μm	0.2~1.0 μm
IDフィブリル配向	20~70°	30~60°

40

【0096】

本発明の生体適合性表面の機能性を明らかにする目的で、腔内ステントグラフト制御デバイス(e P T F E グラフトに付着したニチノール金属フレームを含み、共有結合したヘパリンコーティングを採用し、G O R E V I A B A H N(登録商標)の商標でW . L .

ゴア & アソシエイツ社から市販されている)をイヌの頸動脈内に60日間埋め込む研究を実施した。この商品は、平均I N D が約47マイクロメートルである微細構造、及び主に一軸にのみ延伸された(非対称に配向された)微細構造によって特徴づけられる。この点において、このデバイスの発明の生体適合性表面は、本願の図11の列2(「I D用の、高度に配向され、押出された延伸チューブ」という見出しがついている)において示されている微細構造に類似している。

【0097】

50

同様に、下記の実施例 3 に従い作成され、共有結合したヘパリンコーティングを同様に含む、本発明の血管ステントグラフトの実施形態を、同一の条件下及び同じ継続期間の間、イヌ頸動脈内に埋め込んだ。このデバイスの微細構造は、約 1.7 マイクロメートルの平均 IN D、及びその x 方向及び y 方向において本質的にバランスのとれた微細構造によって特徴づけられる。この生体適合性表面は、本願の図 4 及び 5 において示されている微細構造と類似している。

【0098】

埋め込みの 60 日間の後、これらのデバイスをそれぞれ摘出し、SEM 下で調べた。商業用の制御デバイスは、図 15、16、及び 17 に示されているように、嫌な異物反応を示さず、血液接触表面の典型的な内皮化の初期兆候を示し、歴史的な性能と一致して機能した。同様に、本発明のステントグラフトは、図 18、19、及び 20 に示されているように、非常に類似した異物及び細胞応答を示した。本発明のステントグラフトの微細構造が、制御デバイスにおけるものよりもかなり密な微細構造を含んでいるため、このことは注目に値する。これらの小さい細孔が、細胞核の内方成長を直接に妨げるため、内皮細胞は見たところ、自然のフィブリン基質に対する内皮細胞の応答に非常に類似した様式で、発明の血液接触表面に対して応答した。

【0099】

図 15 は、250 \times で撮影された、イヌ頸動脈内に 60 日間埋め込まれた商業用の制御デバイスの管腔表面の SEM 顕微鏡写真であり、顕微鏡写真の左側に、散在性細胞及びフィブリル間のスペースを満たすタンパク質で覆われた、ePTFE のノード及びフィブリル構造を示している。顕微鏡写真の右にあるプロック矢印は、表面を覆う融合性細胞組織を同定している。

【0100】

図 16 は、1,000 \times で撮影された、制御デバイスの管腔表面の SEM 顕微鏡写真であり、ePTFE のノード及びフィブリル構造を示しており、代表的な ePTFE ノードを同定するプロック矢印を備えている。線矢印は、ノードを相互接続させる代表的なフィブリルを同定する。再び、融合性細胞組織は、右側の表面を覆っている。

【0101】

図 17 は、667 \times で撮影された、制御デバイスの管腔表面の SEM 顕微鏡写真であり、ePTFE のノード 10 及びフィブリル 12 構造を示している。顕微鏡写真の右にあるプロック矢印は、ePTFE 生体材料表面を覆う融合性細胞組織を同定している。大部分はタンパク質で満たされているが、いくらかの目に見える空のフィブリル間のスペースを備える、ePTFE 生体材料の形態が左側に示されている。線矢印は、ePTFE の表面を覆う細胞を同定している。制御デバイス管腔表面の微細構造におけるノードの間の大きい距離に比べて、細胞のサイズが小さいことに注目されたい。

【0102】

それに反して、図 18 は、500 \times で撮影された、イヌ頸動脈内に 60 日間埋め込まれた発明の試験デバイスの管腔表面の SEM 顕微鏡写真である。プロック矢印は、画像の左の、生体材料表面を覆う代表的な融合性細胞組織を同定している。画像の右下には、内皮細胞が、遊走性の表現型と一致して、広がっており、発明の血液接触表面の密な微細構造に付着しているのを見ることができる。線矢印は、ベースの発明の生体材料表面を覆う、類似の細胞核の形態の代表的な個別細胞を同定する。

【0103】

図 19 は、1,000 \times で撮影された、発明の試験デバイスの管腔表面の SEM 顕微鏡写真である。再び、プロック矢印は、画像の上端でポリマー生体材料表面を覆う融合性細胞組織を同定し、線矢印は、画像の下部で表面を覆う同様の細胞核の形態の代表的な個別細胞を同定する。発明の生体材料の密な微細構造に起因して、細胞核の浸潤を許すであろうということが同定されたフィブリル間のスペースが存在しない。

【0104】

図 20 は、2,000 \times で撮影された、発明の試験デバイスの管腔表面の SEM 顕微鏡

10

20

30

40

50

写真であり、生体材料表面を覆う同様の形態の代表的な個別細胞を同定する線矢印が描かれている。そこから分かるように、細胞は容易に下層の発明の生体材料に直接付着したように見える。細胞が、細胞の二方向性の配向をもって広がっていること、及び長い纖維状突起が人工装具の表面に付着していることに再び注目されたい。これは、遊走性の表現型と一致している。無極性の配向をもつ円形細胞の兆候は見られない。さらに、細胞核の浸潤を許すであろうフィブリル間のスペースが存在しない。

【0105】

用語「密接な（intimate）」又は「密接に（intimately）」が本発明の生体材料への細胞付着に関して採用されているとき、それらは、 $2,000\times$ 以下の顕微鏡写真下で、細胞が、体が最初に他の材料の目に見える介在層を、他の細胞、フィブリン、などの基質生体材料に適用することなく、下層の生体材料に接近して付着しているように見える、ということを伝えることを意図している。体が、さまざまなタンパク質及び分子レベルで同類のものなどの、他の材料を基質生体材料に適用して細胞付着を容易にしている可能性があると疑われている。しかし、フィブリンなどの、良好な内皮化より前に既存の人工血液接触表面に典型的に見られる、より大きい介在材料とは異なり、これらは、この倍率（すなわち、 $500\sim2000\times$ ）の顕微鏡写真下では、容易に区別することができない。内皮細胞の付着及び遊走の促進において、発明の微細構造と共に用いられる共有結合したヘパリン成分の役割は、まだ分かっていないということに注目すべきである。

10

【0106】

本発明の表面と、内皮細胞の付着を育成することのできる、哺乳類の体内で生じる自然のフィブリン表面との間に、いくらかの形態上の類似点があることに気が付くのは興味深い。図21Aは、Pretoriusらの、「Comparative Scanning Electron Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals」、Int. J. Morphol. [オンライン]、2009、vol. 27、n. 1、pp. 69-76、ISSN 0717-9502において公開されているような、ヒトの動脈の管腔（流動）表面において見ることのできる、自然のフィブリンマットを示している。このフィブリンは、ノード間距離が約5マイクロメートル未満で、本質的に小さいノード点のところで交差する、本質的に短フィブリルの形態を示している。さらに、この微細構造は、x方向及びy方向において本質的にバランスのとれたものである。フィブリンフィブリルの幅は、 $23\sim441\text{ nm}$ の範囲であると報告されている。

20

30

【0107】

本発明の生体適合性表面が、図21Bの顕微鏡写真において、同様の倍率下で示されている。そこから分かるように、本発明の人工微細構造は、（5マイクロメートル未満のノード間距離を有する）短フィブリルを有すること、フィブリルが小さいノード点で交差していること、及び微細構造がx方向及びy方向においておおむねバランスのとれたものであること、を含む、自然のフィブリンの形態に極めて類似した形態を示している。これらのフィブリルの幅は $90\sim320\text{ nm}$ の範囲である。

40

【0108】

本発明で得られた相対的細胞応答がまた、文献で報告されている望ましい内皮細胞応答を反映するということは、さらに興味深い。図22は、 $2,000\times$ で撮影されたSEM顕微鏡写真であり、Bruncelらの「Endothelial Cell Spreading on Fibrin Requires Fibrinopeptide B Cleavage and Amno Acid Residues 15-42 of the Chain」、1992年3月、vol. 89、J. Clin. Invest.、pp. 842-850において報告されているような、自然のトロンビンで作られたフィブリンマットに付着した内皮細胞を示している。この顕微鏡写真は、著者らによって、望ましい内皮細胞付着を表していると同定されており、その細胞は二方向性の配向及びフィブリルのバックグラウンドに付着している長い纖維状突起を示している。

50

そこから分かるように、この細胞の形態は、図18～20に示されている発明の材料への細胞の付着に類似している。

【0109】

図23は、GORE VIABAHN（登録商標）の商標でW.L.ゴア&アソシエイツ社から市販されているような、共有結合したヘパリンを備える従来の延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）血管ステントグラフトであって、イヌの頸動脈内に60日間埋め込まれたもの、から得た壁の横断面を示している。この商品は、約47マイクロメートルの平均フィブリル長さを有する微細構造、及び主に一軸にのみ延伸された微細構造によって特徴づけられる。この点において、デバイスの血液接触表面は、本願の図11の列2（「IND用の、高度に配向され、押出されたチューブ」という見出しがついている）において示されている微細構造に類似している。10

【0110】

図23は、図の上端に位置する流動管腔と接觸している組織を示している。ブロック矢印は、管腔のグラフト生体材料を覆い浸潤している、代表的な細胞の纖維筋性の新生内膜を示している。線矢印は、ePTFE材料の隙間にある細胞核、赤血球及びタンパク質を示している。

【0111】

図24は、下記の実施例3に従って作られた本発明の血液接触表面を組み込んでいる血管ステントグラフトから得た壁の横断面を示しており、この血管ステントグラフトは、図23のデバイスと同一の条件下及び同じ継続期間の間、イヌ頸動脈内に埋め込まれる。この発明のデバイスの微細構造は、約1.7マイクロメートルの平均IND、及びそのx方向及びy方向において本質的にバランスのとれた微細構造、によって特徴づけられる。この血液接触表面は、本願の図5に類似している。20

【0112】

図24は、画像の上端にある流動管腔と接觸している細胞のマトリクスを示している。ブロック矢印は、代表的な細胞の纖維筋性の新生内膜を示しており、これは管腔のグラフト生体材料を覆ってはいるが浸潤はしていない。この生体材料には細胞核がない。図24において示される細胞応答は、細胞が発明の材料の微細構造を貫通していないことを示している。しかしながら、細胞は人工基質の表面に首尾よく付着しており、健全な内皮細胞層がデバイスの流動表面上に定着しているように見える。30

【0113】

これまでに指摘してきたように、さまざまな材料を採用して本発明の利益を得ることができると考えられる。確かにPTFE及びFEPなどのフルオロポリマー材料は、それらが立証された生体適合性を有するために望ましいが、本発明の教示に従って作られた他の材料も同等の性能を提供することができる。例として、図25は、10,000×で撮影された、本発明の生体適合性表面を含むポリカプロラクタムポリマー（「ナイロン6」）の電界紡糸纖維のSEM顕微鏡写真である。示されているように、これらの纖維はノード点で交差する材料のストランドを含む。ノード点の間の部分はそれぞれ、長さ約5マイクロメートル未満の長さを含む。再び、この微細構造は、x方向及びy方向において比較的バランスのとれたものである。40

【0114】

熱可塑性フルオロポリマーもまた、本発明の生体適合性表面に形成することができる。図26において示されているように、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）の電界紡糸纖維を、交差している小さいノード点の間に、長さ5マイクロメートル未満の短いストランド部分を含んで製造することができる。この微細構造は、x方向及びy方向において、比較的バランスのとれたものである。この場合、電界紡糸PVDF纖維の凝集マットを、NanoSpider NS Lab 500 unit（モリスビル、ノースカロライナ州所在のエルマルコ社）を用いて作った。このPVDF材料は、4:1のジメチルホルムアミド（DMF）：アセトン混合物中の、KYNAR 710 PVDF（キングオブプロシア、ペンシルベニア州所在のアルケマ社）の14%溶液を紡糸することによって形成し50

た。また、溶液中には溶液の導電性を高める 90 ppm 臭化テトラエチルアンモニウムが入っていた。紡糸条件は、47.5 kV で、電極分離距離が 135 mm で、23° で 35% の湿度であった。ポリエステル、エラストマー、フルオロエラストマー、ヒドロゲル、フィブロイン、などのさまざまな他の材料もまた、同様のやり方で電界紡糸することができる。

【0115】

本発明の生体適合性表面のもう一つの例が、図 27 の SEM 顕微鏡写真において図示されている。この例において、発明の表面は、本明細書において記載されているような、ノード 36 及びフィブリル 38 の密な微細構造を備えた ePTFE と、フッ素化工チレンプロピレン (FEP) の不連続コーティング 40 との組み合わせを含んでいる。

10

【0116】

本発明の生体適合性表面は、一時的に体内に導入されるデバイス、体内に埋め込まれるデバイス、及び体外で血液に接触するデバイスを含む、幅広い種類の製品に組み込むことができる。本発明をデバイスのいかなる特定の形に限定することを意図するものではないが、これらの使用のそれぞれの例は、以下図 28 ~ 51 に明記されている。

20

【0117】

図 28A は、少なくとも 1 つのステント要素 44 及び本発明の生体適合性表面を組み込むグラフト要素 46 を含む、ステントグラフトデバイス 42 を示している。この形において、ステントグラフト 42 は、血管内の閉塞性の容態又は動脈瘤の容態を治療するために、脚又は腕の動脈などの末梢血管へ挿入するように設計されている。発明の生体適合性表面は、この種のデバイスにおいて、ステント要素 44 の内側、外側、又は両側に設けてよい。

20

【0118】

本発明の表面は、材料の非常に少ない層から構成された非常に薄い血液接触デバイスに構成することができ、発明の材料の多くの層から及び / 又は本発明のポリマーと他の材料との組み合わせから構成される比較的厚いデバイスにまで形成することができる、並外れて頑丈な材料を含むことができる。発明の材料で作られたデバイスそれ自体は、<0.1 mm、<0.05 mm、<0.01 mm、<0.005 mm、などの厚さを含む表面を含む、0.1 マイクロメートルよりもかなり薄い厚さから、5 mm 以上の厚さに及ぶ厚さを含んでよい。

30

【0119】

図 28B は、図 28A のステントグラフトデバイス 42 の 1 つの末端の拡大図を示している。この図は、デバイスの一方又は両方の末端上の一連の穿孔 48 の任意の追加を示しており、この穿孔は発明の材料の少なくとも一部分を貫通しており、その厚さを完全に通り抜けて延在していてよい。以下の例においてさらに説明されるように、このような穿孔 48 は、細胞のデバイスへの付着を補助すると考えられている。この形の穿孔 48 は、針によるもの、又はレーザー若しくは熱を適用する装置の使用によるものなどのさまざまな方法を介して作ることができる。示された形において、穿孔 48 は直径がおよそ 100 マイクロメートルであり、レーザーを用いて作られている。

40

【0120】

図 29 は、胸部大動脈の修復用などの、大きい直徑の血管内へ挿入するように構成されている、本発明の血液接触表面を組み込んでいるステントグラフトデバイス 50 を示している。このデバイスは、発明の表面を組み込むグラフト 52 及び血管壁と接触してグラフト要素を送達し及び保持するように設計された 1 又は複数のステント要素 54 を含む。

【0121】

図 30 ~ 32 は、腹部大動脈などの、より大きい分岐血管を修復するように構成された、本発明の血液接触表面を組み込んでいるステントグラフトデバイス 56 を示している。このデバイスは、設計及び構成において、Thornton らの米国特許 7,682,380 号に記載されているものと同様のものである。このデバイスは、1 又は複数のグラフト要素 58 及び 1 又は複数のステント要素 60 を含む。図 32 は、腹部大動脈 62 におい

50

て、その中の動脈瘤 64 を修復するために展開されたデバイスを示している。発明の表面は、Thornton らの特許において記載されているものと同様のやり方で、追加のチューブ要素の使用を伴って又は併わずに、デバイスに適用してよい。

【0122】

図 33 は、本発明の血液接触表面を組み込んでいる血管グラフトデバイス 66 の上面図である。このデバイス 66 は、切取内部図において、動脈 68 と静脈 70 との間のシャントとして患者の前腕 72 に埋め込まれて示されている（通常 A-V アクセスグラフトと呼ばれる）。血管グラフト 66 には、通常さまざまな血管グラフトデバイスに設けられているような、補強材 74、リング、ストレインリリーフ、エラストマー成分、外部及び/又は内部ステント、などを設けてよい。再び、発明の表面は 1 又は複数の他の材料と共に用いてよく、又はこの血管グラフトは、完全に血液接触表面材料から構成されてよい。同様の血管グラフト構造物は、幅広い種類の他の目的のために用いることができ、その目的にはバイパス術、血管動脈瘤の修復、血管閉塞の修復、などがあるが、これらに限定されない。

10

【0123】

発明の材料のもう一つの予定される使用は、血管又は臓器における欠損を修復するのに用いられるデバイスにおけるものである。例えば、図 34 及び 35 は、心臓の中隔にある開口を修復するための閉塞デバイスなどの、閉鎖デバイス 74 を示している。この閉鎖デバイスは、拡張フレーム 76（ニチノール又はスチールから作られたものなど）、及びカバー 78（これは本発明の生体適合性材料から構成されてよいか、本発明の生体適合性材料を含んでよい）を含む。図 35 に示されているように、デバイス 74 は、カテーテル 82 を用いて心臓 80 に送達され、展開されて心腔 86、88 の間に開口 84 を閉塞する。この目的のための発明の表面の使用は、生体内原位置でのデバイスの嫌な異物反応を緩和するのに有益だと考えられている。当業者にとっては当然のことながら、本発明の生体適合性表面の包含によって利益を得る可能性のある、幅広い種類の他のオクルーダー、埋め込み型プラグ、又は塞栓デバイスが存在する。

20

【0124】

本発明の生体適合性表面のもう一つの使用は、図 40 に示されているような、シート 90 としての使用である。シート 90 は、完全に発明の材料から構成されてよく、又はシート 90 は、シート 90（及び/又はシートの中間層）の一方又は両方の表面上に設けられた発明の材料を有する複合材料を含んでよい。この形のシートは、血管又は臓器の穴又は裂け目を修復するため、弱くなった血管又は臓器を補強するため、弁などの解剖学的構造を生体内原位置で作り出すため、又はこのようなシート材料について現在知られている若しくは後に提案される任意の他の使用向けを含む、多くの異なる目的のために用いてよい。さらに、シート材料はまた、チューブに丸められる又は別のやり方でチューブに形成されるなど、他の形に作り出されてもよく、及び/又は他の材料と組み合わされてステントグラフト、オクルーダー、心臓弁、などの他のデバイスを形成してもよい。

30

【0125】

これまでに指摘してきたように、本発明の生体適合性材料は、図 37 に示された人工心臓弁 92 などのさまざまな弁デバイスの弁膜に形成されてよい。示されている心臓弁 92 は、カテーテルを介して送達され、心臓内で遠隔展開されるように設計されている。この弁それ自体は、拡張可能フレーム 94 及び本発明の生体適合性材料から形成された又は本発明の生体適合性材料を含む 1 又は複数の弁膜 96A、96B、96C を含む。発明の材料を組み込んでいる弁はまた、外科手術によって埋め込むことのできる弁、及び静脈系などの、体内の他の部分、で用いてよい弁を含んでよい。

40

【0126】

図 38 は、本発明の生体適合性表面をチューピングの流動表面として組み込む、体外血液チューピング 98 の略図を示している。この類のチューピングは、透析のために、血液又は血清の送達のために、人工心肺装置において、又は血液を体外で扱う任意の他の用途において、用いてよい。このチューピングは、完全に発明の材料から構成されてよく、又

50

はこの発明の材料は、血液接触材料を P T F E 、ナイロン、ポリウレタン、又はシリコンなどの従来の血液チューピング材料用のライナーとして採用するなど、他の材料と組み合わせてよい。

【 0 1 2 7 】

本発明の生体適合性材料はまた、カテーテル、バルーン、血液フィルターデバイス、イントロデューサーシース、ガイドワイヤーなどの、一時的にのみ患者の体内に導入されるデバイスに組み込んでもよい。このような使用の 2 つの例が、図 3 9 及び 4 0 に示されている。図 3 9 は、発明の材料をカテーテルバルーン上のバルーンカバー 1 0 2 として組み込む腔内のバルーン 1 0 0 を図解している。カバー 1 0 2 はこの場合、発明の材料をその外部（血液に面した）表面として採用する。分離した流体密封のバルーン 1 0 4 又は他の可膨張性 / 拡張可能要素は、カバー 1 0 2 内に設けられ、要求される機能性を提供する。

10

【 0 1 2 8 】

図 4 0 は、本発明の生体適合性材料をカテーテルバルーンの外側表面 1 0 8 として組み込む、腔内のバルーン 1 0 6 のもう一つの形を示している。この形において、発明の材料はバルーンの圧力含有要素と一体的に組み合わせられている。

【 0 1 2 9 】

前述の例が示しているように、本発明の生体適合性材料は、幅広い種類のデバイスに採用されてよい。これらの例は、本発明が使われ得る、可能な方法の単なるサンプリングであると意図され、本発明がどのように将来の医療デバイスの進歩の利益になり得るのかを限定することは意図されていない。当業者にとっては当然のことながら、本発明の生体材料は、血液接触用途に特によく適しているが、それらはまた、直接の血液接触を伴わない埋め込み型又は非埋め込み型医療用途において実用性を見出すこともできる。

20

【 0 1 3 0 】

そこから分かるように、本発明の生体適合性材料の使用の多くは、さまざまな 3 次元の構成に材料を成形することを伴う。異なる発明のチューブ状のデバイスが発明の材料からどのように成形され得るのかということの多くの例が、図 4 1 ~ 5 1 を参照して以下に記載されている。これらの例は、本発明の生体適合性表面が用いられる可能性のある多くの方法の実例となることを意図しており、他の可能な利用を制限するものではない。

【 0 1 3 1 】

図 4 1 、 4 2 、及び 4 3 は、発明の材料のシート、フィルム、又はテープ（全て一般に「フィルム」と呼ばれている）を用いて、それをチューブに形成するための 3 つの基本的な方法を示している。図 4 1 は、チューブ 1 1 0 が、発明の材料の幅の狭いフィルム 1 1 2 をマンドレルの周りにらせん状に巻き付け、チューブをレイアップすることにより形成できることを示している。フィルムは縁 1 1 4 a 、 1 1 4 b を含む。

30

【 0 1 3 2 】

あるいは、図 4 2 は、チューブ 1 1 0 が、 1 又は複数のフィルム材料 1 1 2 のストリップをチューブ 1 1 0 の最終的な軸に沿って縦方向に適用することによって形成できることを示している。

【 0 1 3 3 】

さらに、図 4 3 は、チューブ 1 1 0 が、フィルム 1 1 2 を円周方向に巻き付けることによって（すなわち、通常「たばこ巻き（cigarette wrap）」と呼ばれるやり方で）形成できることを示している。

40

【 0 1 3 4 】

図 4 1 ~ 4 3 の上述のチューブ状の構成それぞれに関して、当然のことながら、巻き付け物（wrapping）は材料の単一層又はお互いに重なって適用された多くの層を含むことができる。このような巻き付け物（wrapping）は、各巻き付け（wrap）においてフィルム材料の縁を重ね合わせることによって達成してよく、又はこの材料は縁がお互いに隣接するように整列させてよく、又は複数の層の適用の場合は、任意の所与の層において、フィルムの縁の間にスペースを残してよい。チューブの層は、熱及び / 又は圧力を、巻き付けられたチューブに適用することによって、及び / 又は縫製、仮縫い、

50

接着剤又は他の結合剤を巻き付けられたチューブに含めてそれを一つにまとめる補助をすることによって、一緒に結合してよい。これらの場合のそれぞれにおいて、このように形成されたフィルムチューブは、フィルムチューブ要素の厚さにおいて埋設された少なくとも1つのシームを含む。当然のことながら、方法はそれぞれ個別に採用されてもよく、又はそれらはお互いに組み合わせてもよく、及び／若しくは他のチューブ状のデバイスと共に用いてもよい（それらを別個の巻き付けられたチューブ又はシームレスのチューブと共に用いるなど）。さらに、以下により詳細に記載されるように、発明の材料はチューブにおいて他の材料と組み合わせ、追加の利益をもたらすことができる。

【0135】

図44は、血液を運ぶのに適した、発明のフィルムの複数の層から構成されるチューブ114の略図である。およそ0.0005mmの厚さのフィルムを適用すると、チューブは、（フィルムの単一層で）0.0005mmから（お互いに重なって適用されたフィルムの多くの層で）5mmまで又はそれ以上の厚さを有することができる。チューブの内側管腔116は、5マイクロメートル未満のノード間距離を有する微細構造を備えた本発明の生体適合性表面を示す。フィルムの層は、熱及び圧力のみを用い、別個の接着剤を使わず、共に接着してよい。

【0136】

図45に示されているのは、チューブ114に付着した1又は複数のステント118a、118b又は他の拡張要素又は補強材要素の追加を伴う、図44において図解されたチューブ114である。ステント118は、接着剤、縫合、テープ、熱結合又はレーザー結合、もう一つのチューブ状の構造内へサンドイッチすること、などによるものを含む、任意の適した手段を通して付着されてよい。図解された例において、ステント118はフィルム／接着剤複合テープ120を用いて付着されている。

【0137】

図46は、本発明の生体適合性材料から作られたチューブ122のもう一つの例の略図である。この構成において、本発明のフィルム124の複数の層は、いくつかのフィルム層又は全てのフィルム層の間に採用されて層を共に保持するのを補助する、接着剤の連続した又は不連続した層126を備え、お互いに重なって適用されている。この使用に適した接着剤は、FEP、EFE、THV、フルオロエラストマー（TFE/PAVEコポリマーなど）、ナイロン、ポリエチレン、ポリウレタン、などを含んでよい。チューブ122は、本発明に係る血液接触表面を備える内側管腔128を含む。

【0138】

図47に示されているのは、チューブ122に付着した1又は複数のステント130a、130b又は他の拡張要素若しくは補強材要素の追加を伴う、図46に図解されたチューブ122である。再び、ステント130は、任意の適した手段を通してチューブに付着されてよい。図解された例において、ステント130はフィルム／接着剤複合テープ132を用いて付着されている。

【0139】

図48は、発明の材料で作られたチューブ134のもう一つの例の略図である。この例において、チューブ134は、本発明の生体適合性表面を含む内側チューブ成分136、及び、例えば、6マイクロメートルよりも大きいノード間距離の微細構造を備える従来のシームレス血液導管チューブ（例えば、従来の延伸PTFE血管グラフトチューブ）などの、異なる材料又は微細構造を含む、外側チューブ成分138を含む。内側チューブ成分136及び外側チューブ成分138は、前述のように、熱及び圧力を通して並びに／又は接着剤層140の使用により、共に保持されてよい。チューブ134は、本発明に係る生体適合性表面を備える内側管腔142を含む。

【0140】

図49に示されているのは、チューブ134に付着した1又は複数のステント144a、144b又は他の拡張要素若しくは補強材要素の追加を伴う、図48に図解されたチューブ134である。再び、ステント144は、任意の適した手段を通してチューブに付着

10

20

30

40

50

されてよい。図解された例において、ステント 144 はフィルム / 接着剤複合テープ 146 を用いて付着されている。

【0141】

図 50 は、発明の材料で作られたチューブ 148 のさらなる例の略図である。この例において、チューブ 148 は、本発明の表面を含む内側チューブ成分 150、及び、例えば、6 マイクロメートルよりも大きいノード間距離の微細構造を備える従来のシームレス血液導管チューブ（例えば、従来の延伸 PTFE 血管グラフトチューブ）などの、異なる材料又は微細構造を含む、外側チューブ成分 152 を含む。材料の 1 又は複数の追加の層が、内側成分と外側成分との間にサンドイッチされてよく、その層としては、連続した又は不連続した接着剤層 154、及びチューブを通した流体漏出に抵抗する非多孔性材料、薬物送達材料、エラストマー、エラストマー材料、構造要素及び / 又は支持要素、高密度化された延伸フルオロポリマー、不浸透性の又は部分的に不浸透性の材料のコーティング、接着剤のコーティング、薬物及び他の生物活性物質、などの他の材料層 156、がある。チューブ 148 は、本発明に係る表面を備えた内側管腔 158 を含む。

10

【0142】

図 51 に示されているのは、チューブ 148 に付着した 1 又は複数のステント 160a、160b 又は他の拡張要素若しくは補強材要素の追加を伴う、図 50 に図解されたチューブ 148 である。再び、ステント 160 は、任意の適した手段を通してチューブに付着されてよく、内側、外側、及び / 又はチューブ内に付着されてよい。図解された例において、ステント 160 はフィルム / 接着剤複合テープ 162 を用いて付着されている。

20

【0143】

これまでに指摘してきたように、本発明のフィルム及び表面においてバランスのとれた微細構造を提供することが望ましいと考えられている。フィルムの強度のバランスは、2 つの直交する方向におけるフィルムのマトリクス引張強度の比率がどれくらい 1 に近いかによって示される。バランスのとれたフィルムは、典型的には約 4 対 1 以下の比率、及びより好ましくは 2 対 1 以下、及びさらにより好ましくは 1.5 対 1 以下、又は最も好ましくはおよそ 1 対 1 の比率を示す。

【0144】

試験方法及び例：

本発明は、以下の試験方法及び本発明の例によってよりよく理解することができる。以下の例は、単に例示を目的としており、本発明の範囲を限定することを意図していないということを理解されたい。

30

【0145】

フルオロポリマーのフィルム、特にテトラフルオロエチレン (TFE) のコポリマーのフィルム及び延伸ポリテトラフルオロエチレンのフィルムは、それらのバランスのとれた微細構造に起因する多くの利益を有し、より均一な構造及びバランスのとれた強度を提供することを含む。いくらかの用途にとってさらにより望ましいのは、非常に高い強度を持つバランスのとれた微細構造フィルムであり、これは、血管内で送達されるステントグラフトなどの、薄型 (low profile) であることが必要とされる用途にとって、特に有益である。より高い強度はまた、より薄いフィルムの使用を提供し、このより薄いフィルムの使用は、デバイスの目立ち具合 (profile) を減少させる、高度に望ましい能力を助ける。その上、頑丈なフィルムは、デバイスが高い圧力、圧力のパルス、摩耗などにさらされる状況において、よりよく破壊に抵抗する。

40

【0146】

いくらかの使用にとって、その機能を補助することのできる 1 又は複数のコーティングを備えた生体適合性表面を提供することもまた望ましい。例えば、この表面が人工血管としての役割を果たす場合、ヘパリン、パクリタキセル (paclitaxol)、シロリムス、デキサメタゾン、ラバマイシン、又は他の治療薬若しくは生物活性剤などのコーティングを含むことが望ましい可能性がある。特に望ましいのは、Sholander の米国特許第 6,461,665 号、及び Holmér の米国特許第 6,559,132 号（

50

両方ともカルメダ A B . 、スウェーデンに譲渡された) に記載されているような、血液接触表面に共有結合した又は別のやり方で付着したヘパリンコーティングである。本発明と共に用いることのできる幅広い種類の用途の他の治療薬としては、抗血栓剤、抗凝固剤、抗血小板剤、血栓溶解剤、抗増殖剤、抗炎症剤、過形成及び再狭窄抑制剤、平滑筋細胞抑制剤、抗生物質、抗菌剤、鎮痛剤、麻酔剤、成長因子、成長因子抑制剤、細胞接着抑制剤、細胞接着促進剤、及び内皮細胞の成長などの新生内膜の形成を増強することのできる薬物があり得るが、これらに限定されない。

【 0 1 4 7 】

例において利用された試験方法 :

フィルム透過性

10

透過性は、ガーレー秒又はフラジール数により特性評価される。透過性の増加は、より低いガーレー秒（すなわち、所与の体積の空気が所与の圧力でフィルムを通り抜けるための時間がより少ない）又はより高いフラジール数（すなわち、所与の圧力損失及びサンプル面積についてのフィルムを通る空気の流量）により示される。

【 0 1 4 8 】

ガーレー測定

ガーレー空気流動試験は、12.7 cm の水圧で 100 cm³ の空気が 6.45 cm² のサンプルを通って流れのにかかる時間を秒で測定する。サンプルは、ガーレーデンソーメーターモデル 4340 自動デンソーメーター、又は同等の装置で測定する。約 2 秒未満のガーレー値を持つ物品は、フラジール数試験に供する、なぜならば、この試験は高度に透過性の物品の特性評価についてより信頼性のある値を与えるからである。少なくとも 3 つの測定の平均を用いる。

20

【 0 1 4 9 】

フラジール測定

フラジール透過性の測定値は、試験サンプルをはさむ差分圧力損失が 12.7 mm 水柱という条件での、立方フィート毎サンプル面積の平方フィート毎分で表される空気の流速である。空気透過性は、試験サンプルを 17.2 cm 直径の環状の開口を与える、環状のガスケットのついたフランジ形固定具内にクランプすることにより測定する。サンプル固定具の上流側は、乾燥圧縮空気の源を備えたラインにおいて、流量計に接続されている。サンプル固定具の下流側は大気に開口している。サンプルを通る流量を測定し、フラジール数として記録する。少なくとも 3 つの測定の平均を用いる。フラジール数データは、以下の方程式を用いてガーレー数に変換することができる。：ガーレー = 3.126 / フラジール（この式において、ガーレー数は秒の単位で表される。）

30

【 0 1 5 0 】

破裂強度測定

破裂強度試験は、チューブを機械的に破壊するのに要求される水の圧力を測定する。8 mm フィルムチューブサンプルは、0.8 mm の厚いラテックスチューブによって、サンプルを 8.0 mm O D (外側直径) にライニングすることにより調製する。5 mm フィルムチューブサンプルは、0.4 mm ラテックスチューブによって、サンプルを 4.8 mm O D にライニングすることにより調製する。このライニングされたサンプルをおよそ 140 cm に切断する。小さい金属ホースをライニングされたサンプルの 1 つの末端内に挿入し、クランプで適所に保って水密のシールを形成する。同様のクランプをサンプルの他の末端に取り付ける。チューブサンプルの機械的破壊の前に到達した最大圧力を記録する自動センサーに接続された金属ホースを通して、サンプル内に 69 kPa / s の速度で室温の水を送り込む。破裂強度について示された値は、3 つの測定の平均である。

40

【 0 1 5 1 】

バブルポイント測定

細孔サイズは、バブルポイント (B P) 値により特性評価する。より高いバブルポイント値（空気のバブルが濡れたフィルムのサンプルを通過するのに必要な圧力）は、より小さい細孔サイズを示す。バブルポイント及び平均流動細孔サイズは、毛細管流動ポロメー

50

ター（イサカ、ニューヨーク州所在のポーラスマテリアルズ社のモデル C F P 1500 A E X C）、又は同等の手順及び／又は装置を用い、A S T M F 31 6 - 0 3 の一般的な教示に従って測定する。サンプルフィルムを、サンプルチャンバー内に取り付け、およそ 20 ダイン / cm の表面張力を有する S i l W i c k S i l i c o n e F l u i d (ポーラスマテリアルズ社より入手可能) で濡らす。サンプルチャンバーの下部クランプは、2.5 cm の直径、3.2 mm の厚さの 40 マイクロメートル多孔質金属ディスクインサート (ファーミントン、コネティカット州所在の M o t t M e t a l l u r g i c a l)、又は同等の装置を有し、サンプルチャンバーの上端クランプは 3.175 mm 直径の穴を有する。C a p w i n ソフトウェア、又は同等のソフトウェアを用いて、以下のパラメーターを、すぐ下の表に明記されたように設定する。バブルポイント及び平均流動細孔サイズについて示された値は、2 つの測定の平均である。

【表 4】

パラメーター	設定点	パラメーター	設定点
maxflow(cc/m)	200000	mineqtime(s)	30
bublflow(cc/m)	100	presslew(cts)	10
F/PT (oldbubltime)	50	flowslew(cts)	50
minbppres(PSI)	0	eqiter	3
zerotime(s)	1	aveiter	20
v2incr(cts)	10	maxpdiff(PSI)	0.1
preginc(cts)	1	maxfdif(cc/m)	50
pulse_delay(s)	2	sartp(PSI)	1
maxpre(PSI)	500	sartf(cc/m)	500
pulse_width(s)	0.2		

【0152】

厚さ測定

フィルム厚さは、フィルムを K a f e r F Z 1 0 0 0 / 3 0 厚さスナップゲージ (フイリング - シュヴェニンゲン、ドイツ所在の K a f e r M e s s u h r e n f a b r i k G m b H) 又は任意の他の適したゲージの 2 つのプレートの間に配置することにより、又は他の許容できる測定技法により測定する。少なくとも 3 つの測定の平均を用いる。

【0153】

引張破断荷重測定及びマトリクス引張強度 (M T S) 計算

フィルム及びチューブの引張破断荷重は、表面の平らな (flat-faced) グリップ及び 0.45 kN ロードセルを備えた I N S T R O N 5564 引張試験機、又は任意の同等の引張試験装置を用いて測定する。ゲージ長さは 5.1 cm であり、クロスヘッドスピードは 51 cm / min である。サンプル長さは 12.7 ~ 15.2 cm である。フィルムサンプル幅は 2.5 cm である。1 g / m² 未満の重さのフィルムを、1 サンプルにつき 4 プライを用いて試験し、測定分解能を向上させる。各サンプルの重さは M e t t l e r T o l e d o S c a l e モデル A G 2 0 4、又は同等の装置を用いて測定し、次にサンプルの厚さを、K a f e r F Z 1 0 0 0 / 3 0 厚さスナップゲージ、又は同等の装置を用いて測る。サンプルは、次に引張試験機で個別に試験する。少なくとも 3 つの最大荷重 (すなわち、ピーク力) 測定の平均を用いる。縦方向及び横方向のマトリクス引張強度 (M T S) を、以下の方程式を用いて計算する：

M T S = (最大荷重 / 横断面面積) * (P T F E のかさ密度) / 多孔質フィルムの密度)
式中、P T F E 及び F E P のかさ密度は、2.2 g / cc とみなす。

【0154】

10

20

30

40

50

走査型電子顕微鏡(SEM)の顕微鏡写真

サンプルを、それらを 12.7 mm 直径のアルミニウムマウントの上に、導電性炭素接着剤を用いてマウントすることによって、SEMのために調製する。マウントされたサンプルは、微細構造におけるたるみを最小限にするために、マウントするときにぴんと張る。サンプル表面を銅テープでマウントにアースし、Emitech K575X システム、又は同等の装置内でイリジウムスパッタコーティングを受けさせる。Leo Supra 35 VP、又は同等の装置で、2.0 kV の電子ビームエネルギーを用いて、SEM 画像を収集する。10,000 X の倍率のとき、最終絞り及び作動距離を、被写界深度を 5 μm 未満に制限するように選択する。チューブサンプルの軸方向(又はフィルムサンプルの縦方向)は、画像の垂直な方向か水平な方向のどちらかと一致する。画像は、少なくとも 1 ピクセル / 10 nm の分解能、 512×512 ピクセルの最小サイズ、及び重ね合わせたキャリブレートされたスケールバーを備えて、TIFF 形式で保存する。ノード間距離、ノード幅、フィブリル幅及びフィブリル配向測定に用いられるイメージングされた微細構造は、サンプルが取られるフィルム表面又はデバイス表面の大多数の至る所で見つかる微細構造を代表するものであるべきである。

10

【 0155 】

ノード間距離(IND)

ノード間距離は、ベセスダ、メリーランド州所在のメディアサイバネティクス社によるパソコンベースの Image-Pro (登録商標) Plus バージョン 6.3 ソフトウェア又は同等の装置を用いて測定する。10,000 X の倍率で得られた SEM 画像の TIFF ファイルをインポートし、画像内の重ね合わせたスケールバーに従ってキャリブレートする。隣接するノード対の隣接する境界の間の直線距離を測定する。測定は、微細構造のまさしく表面(もし識別できるならば構造の最上部分)で行う。まさしく表面上には現れていない微細構造の部分は、測定から除外される。任意の他の間に置かれたノードの境界と交差する測定の線は不合格とする。示されたノード間距離の値は、各画像からの測定の 30 以上(例えば、32) の最長線の平均である。

20

【 0156 】

フィブリル幅

フィブリル幅は、メディアサイバネティクス社によるパソコンベースの Image-Pro (登録商標) Plus バージョン 6.3 ソフトウェア、又は同等の装置を用いて測定する。10,000 X の倍率で得られた SEM 画像の TIFF ファイルをインポートし、画像内の重ね合わせたスケールバーに従ってキャリブレートする。測定は、微細構造のまさしく表面(もし識別できるならば構造の最上部分)で行う。まさしく表面上には現れていない微細構造のフィブリルは、測定から除外される。フィブリル幅の直線距離であって、フィブリル配向に直交しているものを測定する。測定の線を、各フィブリルの最大幅の点で測る。示されたフィブリル幅の値は、各画像からの測定の少なくとも 30 の最大幅の線の平均である。

30

【 0157 】

x 方向及び y 方向におけるノード間距離の比率

これまでに指摘されてきたように、本発明の血液接触表面の微細構造のバランスの程度を、垂直の方向における微細構造のノード間距離を比較することによって決定することができる。これは、ノード間距離を上述のように、微細構造の第一の軸に沿って決定し、そして次に微細構造のノード間距離を第一の軸に垂直の軸に沿って決定することによって、達成することができる。2つの垂直のノード間距離を割ると比率が出る。もし IND の比率が < 1 であれば、この比率は Y : X の比率に逆転してよいということを理解されたい。

40

【 0158 】

ノードの幅

これまでに述べてきたように、本発明の生体適合性表面の微細構造のノードの幅は、およそ 2000 V EHT での生体材料の代表的な 10,000 X 拡大 SEM 顕微鏡写真を利用することによって決定することができる。この顕微鏡写真から、少なくとも 30 の最

50

も厚いノードの代表的なサンプリングを選択する。この最も厚いノードのそれぞれのおよそ最も厚い部分を測定して、ノード幅を決定する。示された値は、各画像からの32の最大幅のノードの平均である。あるいは、ノード幅測定はまた、INDを決定することに関して前述の、十字の選択方法を利用することによって行っててもよい。

【0159】

フィブリル配向

フィブリル配向は、メディアサイバネティクス社によるパソコンベースのImage-Pro（登録商標）Plusバージョン6.3ソフトウェア、又は同等の装置を用いて測定した。フィブリル幅測定から得られるキャリブレートされた画像を用いる。チューブの軸方向（又はフィルムの「縦方向」（すなわち、ポリマーが延伸された方向））に、直線の点線で印をつける。測定の角度を、フィブリル幅測定と同じフィブリルについて、フィブリル幅測定と同じ場所で測る。直線の実線を、フィブリルに沿って、それらの配向と平行に引く。測定の角度は、直線の実線と直線の点線との間の鋭角で測る。示されたフィブリル配向値は、各画像からの測定の32角度の平均である。

10

【実施例】

【0160】

例1：

高分子量PTFEポリマーの微粉（その1つの例はMalhotraの米国特許第4,576,869号に記載されている）を、微粉のgあたり0.160gという割合でIsopar K（Fairfax、VA所在のExxon Mobil Corp.）とブレンドする。この潤滑された粉末をシリンダー内で圧縮してペレットを形成し、70に設定されたオーブン内におよそ12時間置く。圧縮及び加熱されたペレットをラム押し出し、0.73mmの厚さでおよそ15.2cm幅のテープを作り出す。テープの2つの別個のロールを作り出し、カレンダーロールの間で共に層状にして0.51mmの厚さにする。このテープを次に56cmにまで（すなわち、3.7:1の比率で）横方向に伸張し、拘束する。このテープを同時に縦方向に延伸し、ローラーのバンクの間で250で乾燥させる。ロールの第二のバンクとロールの第一のバンクとの間のスピード比率、及びそれ故に延伸比率、は4:1である。縦方向に延伸されたテープを次に、およそ350の温度で27:1の比率に横方向に延伸し、そして次に380に設定されたオーブン内でおよそ25秒間拘束し加熱する。このプロセスは、高度にフィブリル化された密な微細構造を備える薄いフィルムを作り出す。この例のフィルムの特性は、図11の表の「発明のフィルム、第1の実施形態」という見出しがついている列に現れている。

20

【0161】

8.2mm円筒形（round）ステンレス鋼マンドレルに、6.4mmの幅にスリットされた犠牲0.03mm厚ポリイミドを、6.0mm/revのピッチを用いてらせん状に巻き付ける。上述のフィルムを、6.4mmの幅にスリットし、2つの方形直交の（cross-plied）らせん状の巻き付けを、2.8及び2.5mm/revの個別のピッチで、ポリイミドを覆って適用する。サンプルを、440に設定された32mm内径の石英/炭素誘導ヒーターオーブン内でおよそ50秒間、拘束し加熱する。室温に冷却した後、このサンプルをマンドレルから取り除き、犠牲ポリイミドをePTFEグラフトの内径から取り除く。このフィルムチューブの例の特性は、図12の表の「4層の、発明のフィルムの第1の実施形態、方形直交（cross-plied）」という見出しがついている列に現れている。

30

【0162】

例2：

PTFEポリマーの微粉（Bailieの米国特許第6,541,589号において記載され教示されているような）を、微粉のgあたり0.209gという割合でIsopar K（Fairfax、VA所在のExxon Mobil Corp.）とブレンドする。この潤滑された粉末をシリンダー内で圧縮してペレットを形成し、49に設定されたオーブン内におよそ12時間置く。圧縮及び加熱されたペレットをラム押し出し、0

40

50

.73 mmの厚さでおよそ15.2 cm幅のテープを作り出す。テープの2つの別個のロールを作り出し、カレンダーロールの間で共に層状にして0.40 mmの厚さにする。このテープを次に32 cmにまで(すなわち、4.7:1の比率で)横方向に伸張し、次に230 の温度で乾燥させる。この乾燥テープを、345 の温度に設定された加熱プレートにわたって、ロールのバンクの間で縦方向に延伸する。第二のロールのバンクと第一のロールのバンクとの間のスピード比率は22:1である。縦方向に延伸されたテープを次に、およそ350 の温度で、41:1の比率に横方向に延伸し、そして次に380 に設定されたオープン内でおよそ45秒間拘束し加熱する。このプロセスは、Bacina らの米国特許第7,306,729号において教示されているものと同様の高度にフィブリル化された密な微細構造を備える、極めて頑丈で薄い、バランスのとれたフィルムを作り出す。この例のフィルムの特性は、図11の表の「発明のフィルム、第2の実施形態」という見出しがついている列に現れている。

10

【0163】

犠牲0.10 mm(壁)厚e P T F Eチューブを、8.0 mm円筒形(round)ステンレス鋼マンドレルを覆って伸張させ、そして次に12.7 mmの幅にスリットされた犠牲0.03 mm厚ポリイミドをおよそ12.0 mm / revのピッチを用いてらせん状に巻き付ける。上述のフィルムを、14.0 cmの幅にスリットし、60の円周巻き付けを、このポリイミドを覆って適用する。サンプルを370 に設定されたGreieve NT-1000オープン内でおよそ10分間拘束し加熱する。室温に冷却した後、マンドレル及び犠牲材料をe P T F Eグラフトの内径から取り除く。このフィルムチューブの特性は、図12の表の「60層の、発明のフィルムの第2の実施形態、円周巻き付け」という見出しがついている列に現れている。

20

【0164】

例3:

高分子量P T F Eポリマーの微粉(その1つの例はMalhotraの米国特許第4,576,869号に記載されている)を、微粉のgあたり0.160 gという割合でIsopar K(Fairfax、VA所在のExxon Mobil Corp.)とブレンドする。この潤滑された粉末をシリンダー内で圧縮してペレットを形成し、70 に設定されたオープン内におよそ12時間置く。圧縮及び加熱されたペレットをラム押し出し、0.73 mmの厚さでおよそ15.2 cm幅のテープを作り出す。2つの別個のテープのロールを作り出し、カレンダーロールの間で共に層状にして0.51 mmの厚さにする。このテープを次に56 cmにまで(すなわち、3.7:1の比率)横方向に伸張し、拘束する。このテープを同時に縦方向に延伸し、ローラーのバンクの間で250 で乾燥させる。第二のロールのバンクと第一のロールのバンクとの間のスピード比率、及びそれ故に延伸比率、は4:1である。縦方向に延伸されたテープを次に、およそ350 の温度で、27:1の比率に横方向に延伸し、そして次に380 に設定されたオープン内でおよそ25秒間拘束し加熱する。このプロセスは、高度に延伸された密な微細構造を備える薄いフィルムを作り出す。

30

【0165】

5 mm円筒形(round)ステンレス鋼マンドレルに、6.4 mmの幅にスリットされた犠牲0.03 mm厚ポリイミドを、およそ6.4 mm / revのピッチを用いてらせん状に巻き付ける。上述のフィルムを、6.4 mmの幅にスリットし、2つの方形直交の(cross-poled)らせん状の巻き付けを、5.6及び5.5 mm / revの個別のピッチで、ポリイミドを覆って適用する。このサンプルを、380 に設定された32 mm内径SS誘導ヒーターオープン内でおよそ40秒間拘束及び余熱し、その後におよそ20秒間の、575 に設定された強制空気加熱オープンが続く。室温に冷却した後、マンドレル及び犠牲ポリイミドをe P T F Eグラフトの内径から取り除く。

40

【0166】

Martinらの米国特許第6,042,605号に記載の一般的なプロセスを用いて、上述のグラフトを、らせん状に巻き付けられた0.15 mm直径ニチノールワイヤー及

50

び0.02mm厚のFEP/EPTEFEグラフト付着フィルムを備える、5cm長で5mm直径の自己拡張ステントグラフトに変形する。このステントグラフトの1つの末端において、このグラフトは、ニチノールワイヤーの巻き付けられたパターンに合うように成形される。

【0167】

結果として得られるステントグラフトの成形されていない末端を次に、グラフト材料の壁を貫通する穴で穿孔する。回転つまみ付きの25WCO₂レーザーを用いて、穿孔を作る。ステントグラフトを、レーザーエネルギー拡散を補助するために軽くグリットプラストされたステンレス鋼マンドレル上にマウントする。穿孔は、細胞に貫壁性の通路を提供し、それ故にグラフトの穴を通って急速な内方成長を容易にすると考えられている、なぜなら、微細構造を貫通することができるものは何もないと予期されているからである。この貫通穴は直径がおよそ100μmであり、ステントフレーム先端内で三角形のパターンに配列されている。このパターンは、レーザービームが確実にニチノールステントにダメージを与えないようにするために、サイズが制限される。その設計の理由で、このステントフレームはさまざまなサイズの先端を含む。なお、成形された末端は直線の末尾より少ない穿孔パターンを必要とする。より大きい先端においておよそ33穴がレーザーをあてられる；より小さい先端において、およそ18穴がレーザーをあてられる。レーザーをあてた後、デバイスを洗浄し検査を行う。10

【0168】

Sholanderの米国特許第6,461,665号及びHolmerの米国特許第6,559,132号に記載の一般的なプロセスを用いて、上述のステントグラフトは共有結合したヘパリンコーティングを受ける。それを次に、従来のプロセスを用いるGORE VIABAHN（登録商標）体内プロテーゼ（フラッグスタッフ、アリゾナ州所在のW.L.ゴア&アソシエイツ社）商業用送達システムに搭載する。20

【0169】

上述の、ヘパリンでコーティングされたステントグラフトを、イヌ被検体の右頸動脈内で血管内に埋め込む。この被検体が埋め込み後に与えられる唯一の薬物は、1日当たり81mgのアスピリン及び50mgのジピリダモールである。60日間の後、この動物を安樂死させ、デバイスを回収する。プラスチック包埋試料の表面SEM及び組織構造は、デバイスの全長に沿って、管腔のグラフト材料の細胞の貫通がないことを明らかにする。この手順の代表的な組織構造スライドは、本明細書中に図26及び27として含まれている。30

【0170】

本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明においてさまざまな改変及び変更を行うことができるということは、当業者にとって明らかだろう。それ故に、添付の請求項及びそれらの均等物の範囲内に入るという条件で、本発明は本発明の改変及び変更をバーするということが意図されている。

【図4】

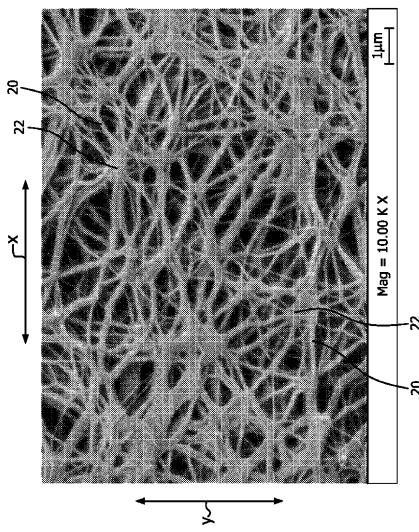


FIG. 4

【図5】

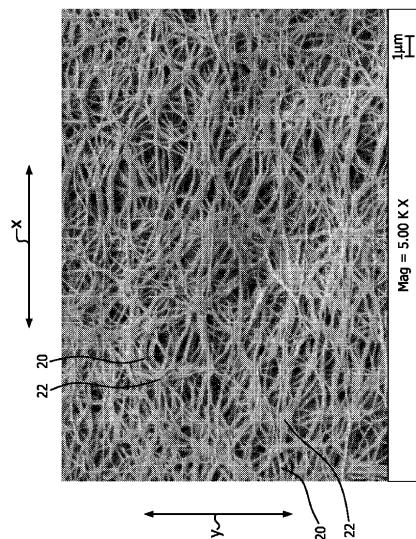


FIG. 5

【図6】

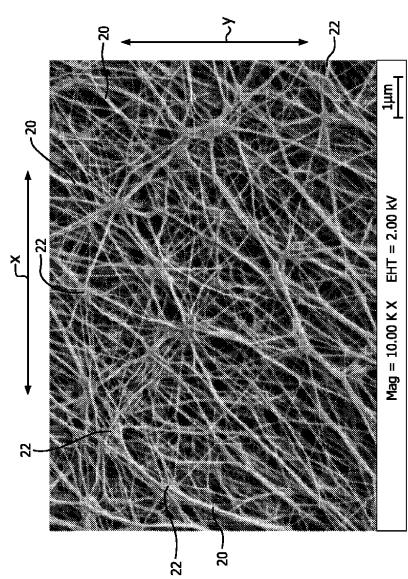


FIG. 6

【図7】

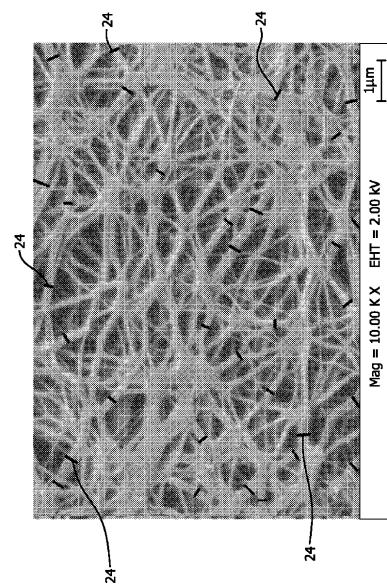


FIG. 7

【図 8 A】

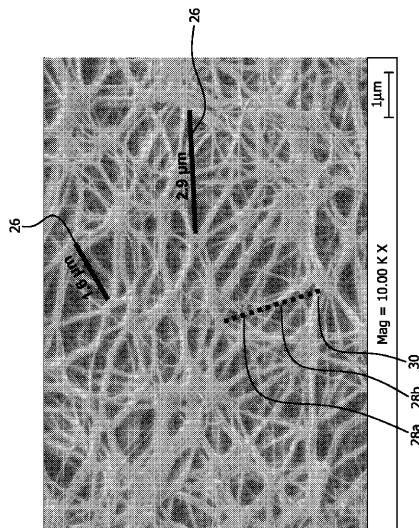


FIG. 8A

【図 8 B】

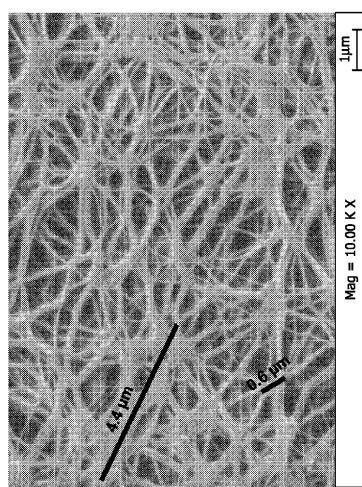


FIG. 8B

【図 8 C】

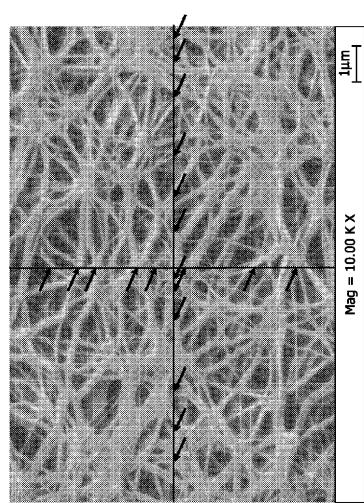


FIG. 8C

【図 8 D】

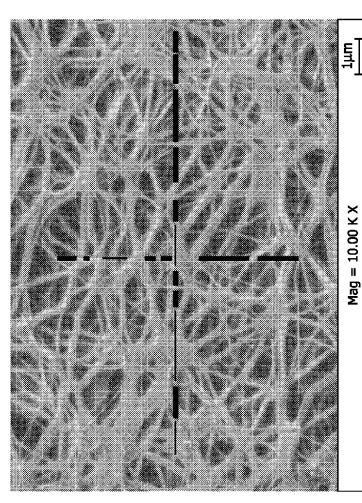


FIG. 8D

【図9】

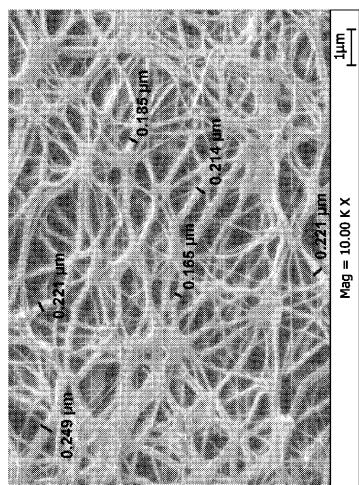


FIG. 9

【図15】

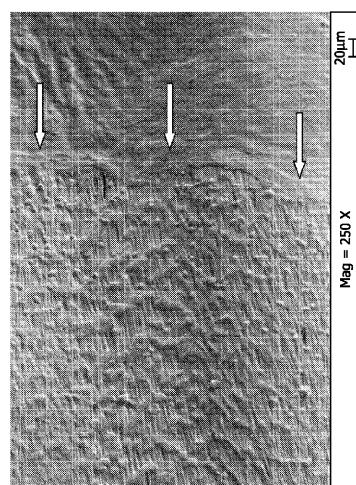


FIG. 15

【図16】

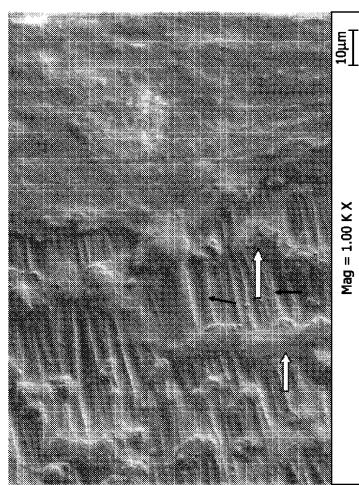


FIG. 16

【図17】

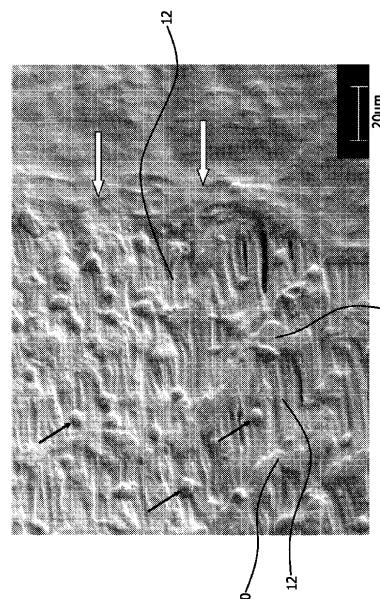


FIG. 17

【図 18】

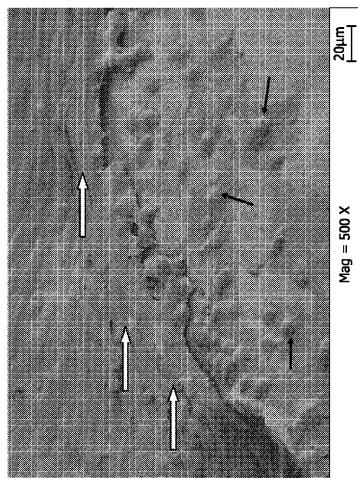


FIG. 18

【図 19】

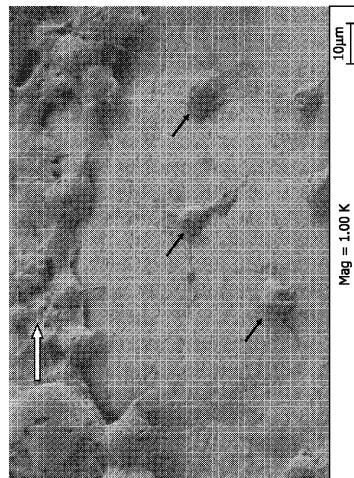


FIG. 19

【図 20】

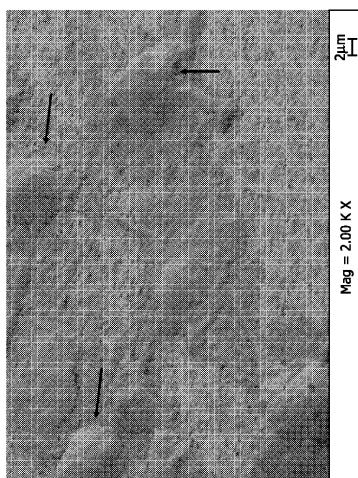


FIG. 20

【図 21B】

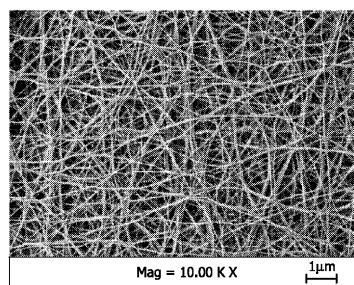


FIG. 21B

【図 21A】

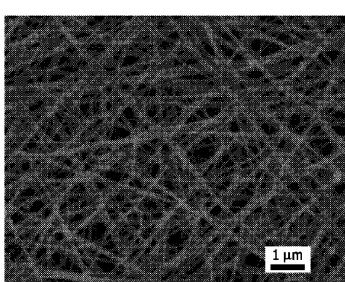


FIG. 21A

【図 2 2】

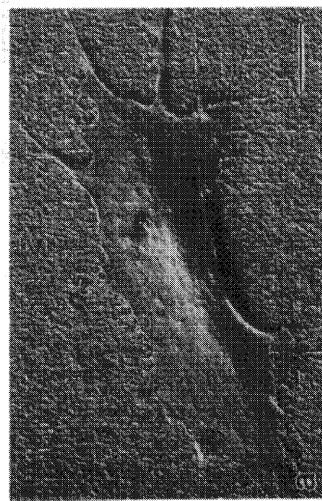


FIG. 22

【図 2 3】

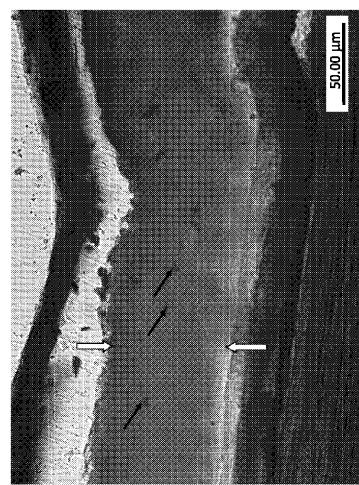


FIG. 23

【図 2 4】

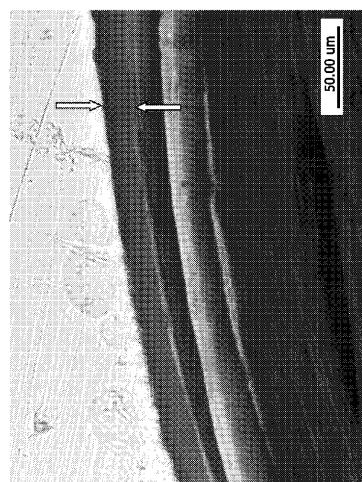


FIG. 24

【図 2 5】

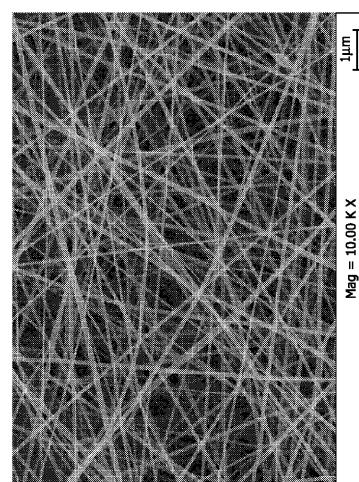


FIG. 25

【図 26】

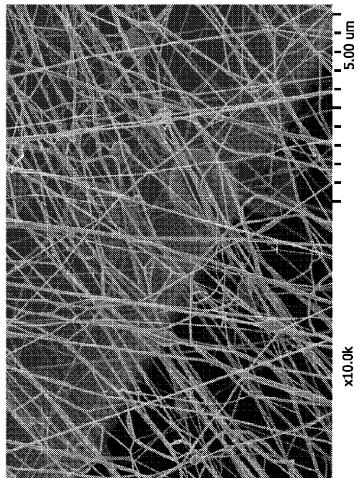


FIG. 26

【図 27】

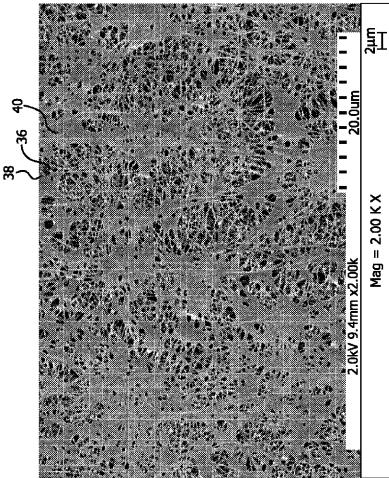


FIG. 27

【図 28A】

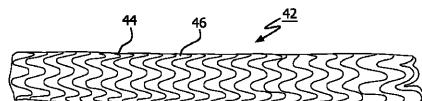


FIG. 28A

【図 28B】

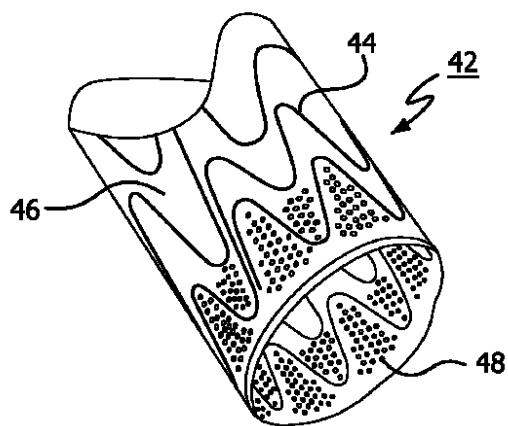


FIG. 28B

【図 29】

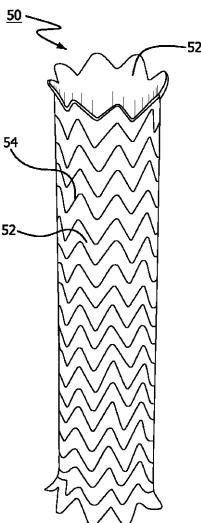


FIG. 29

【図 3 0】

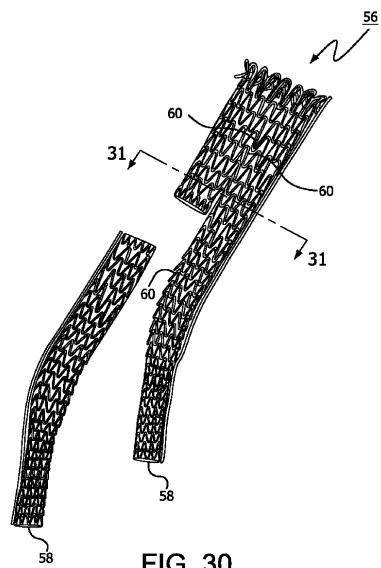


FIG. 30

【図 3 1】

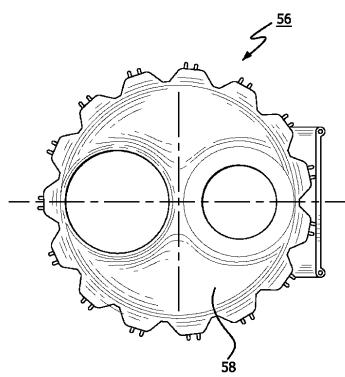


FIG. 31

【図 3 2】

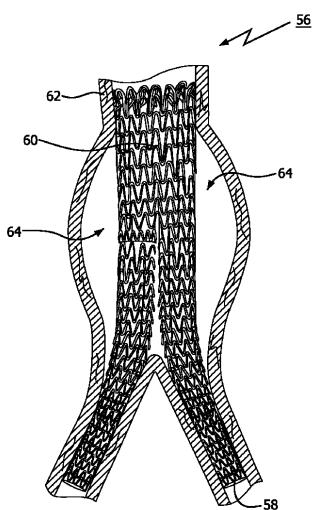


FIG. 32

【図 3 3】

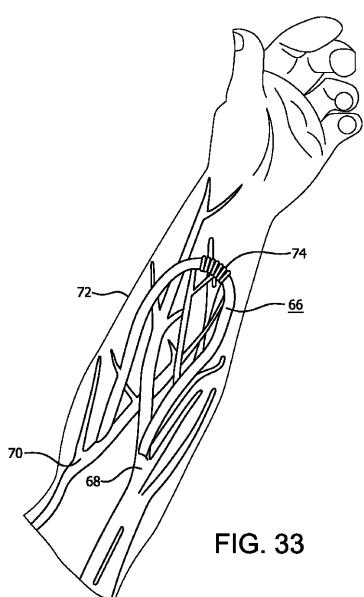
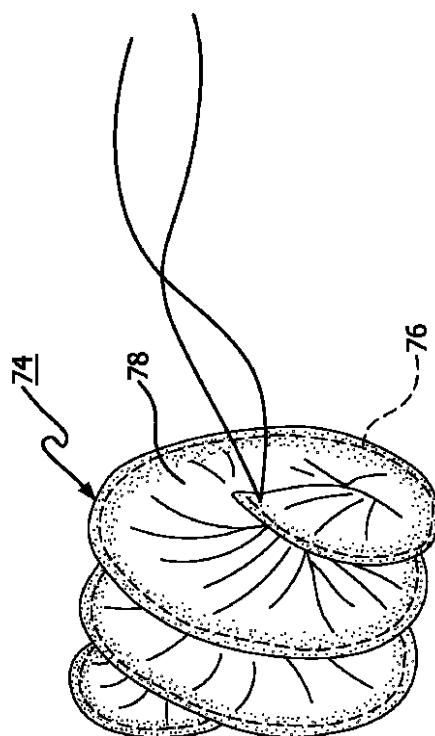


FIG. 33

【図 3 4】



【図 3 5】

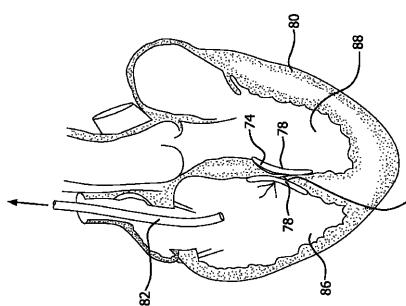


FIG. 35

FIG. 34

【図 3 6】

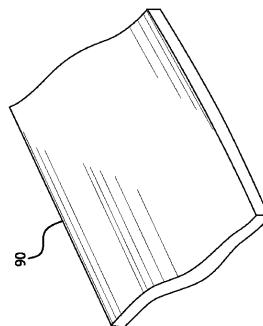


FIG. 36

【図 3 7】

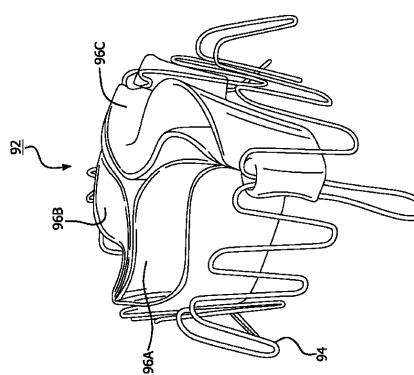


FIG. 37

【図 3 9】

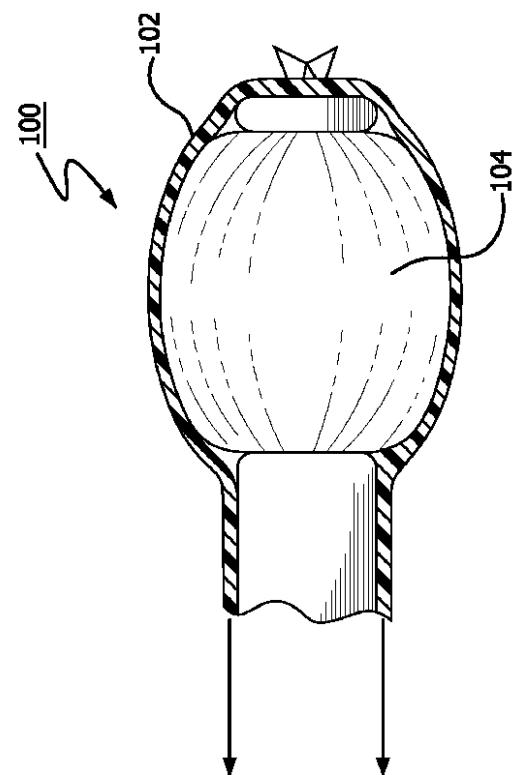


FIG. 39

【図 3 8】

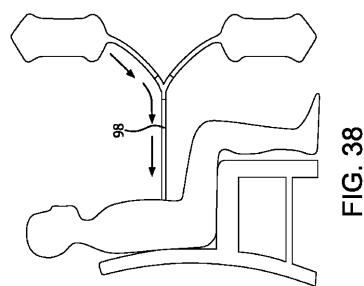


FIG. 38

【図 4 0】

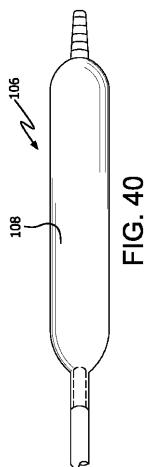


FIG. 40

【図 4 2】

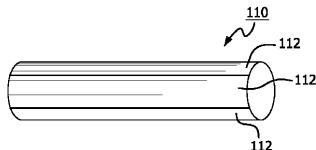


FIG. 42

【図 4 3】

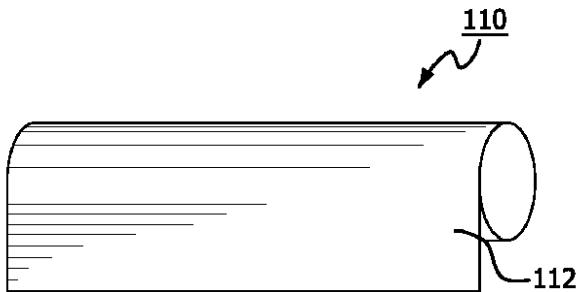


FIG. 43

【図 4 1】

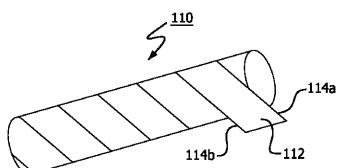


FIG. 41

【図 4 4】

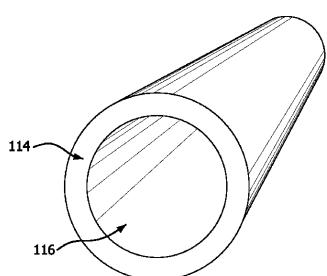


FIG. 44

【図 4 6】

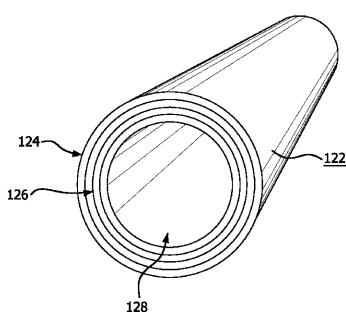


FIG. 46

【図 4 5】

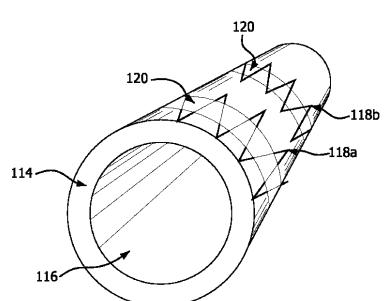


FIG. 45

【図 4 7】

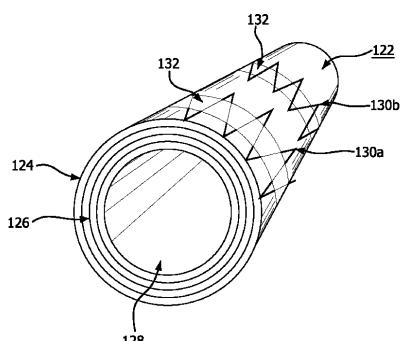


FIG. 47

【図 4 8】

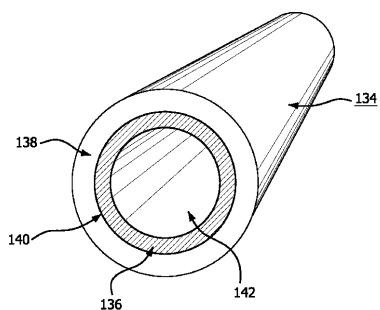


FIG. 48

【図 5 0】

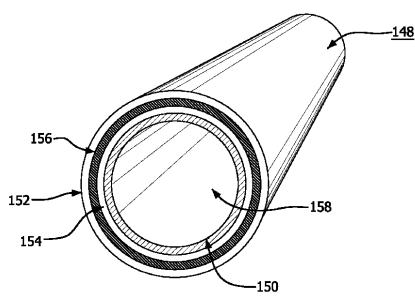


FIG. 50

【図 4 9】

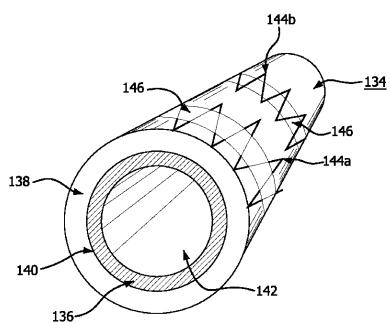


FIG. 49

【図 5 1】

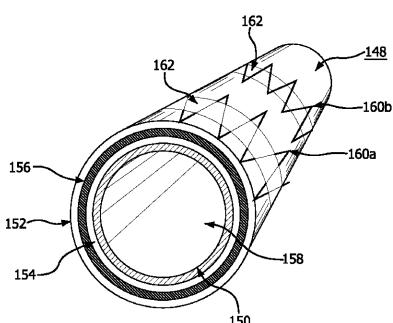


FIG. 51

【図 1】

先行技術
オリジナル250x

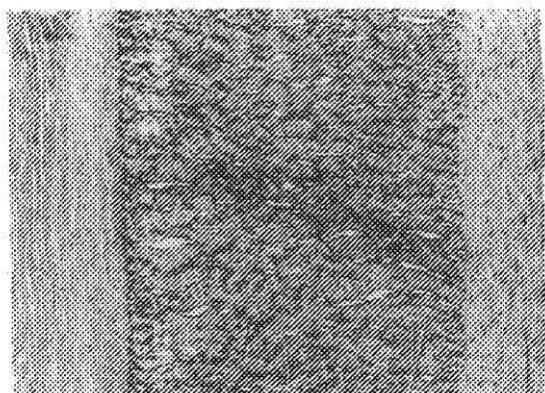


FIG. 1

【図2】

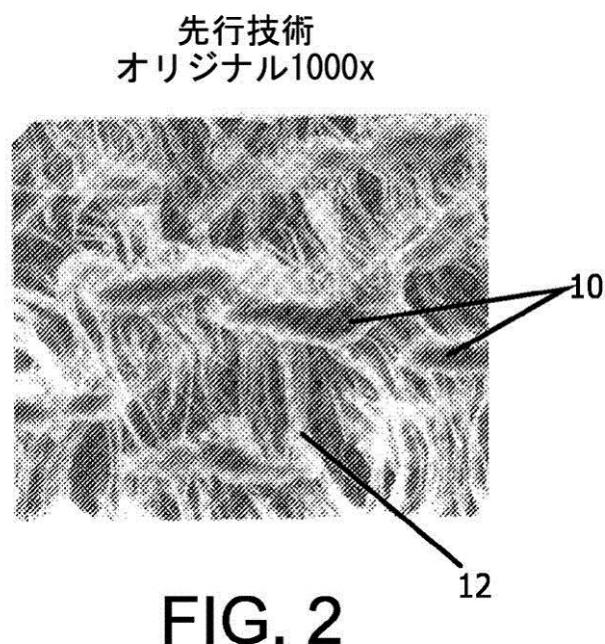


FIG. 2

【図3】

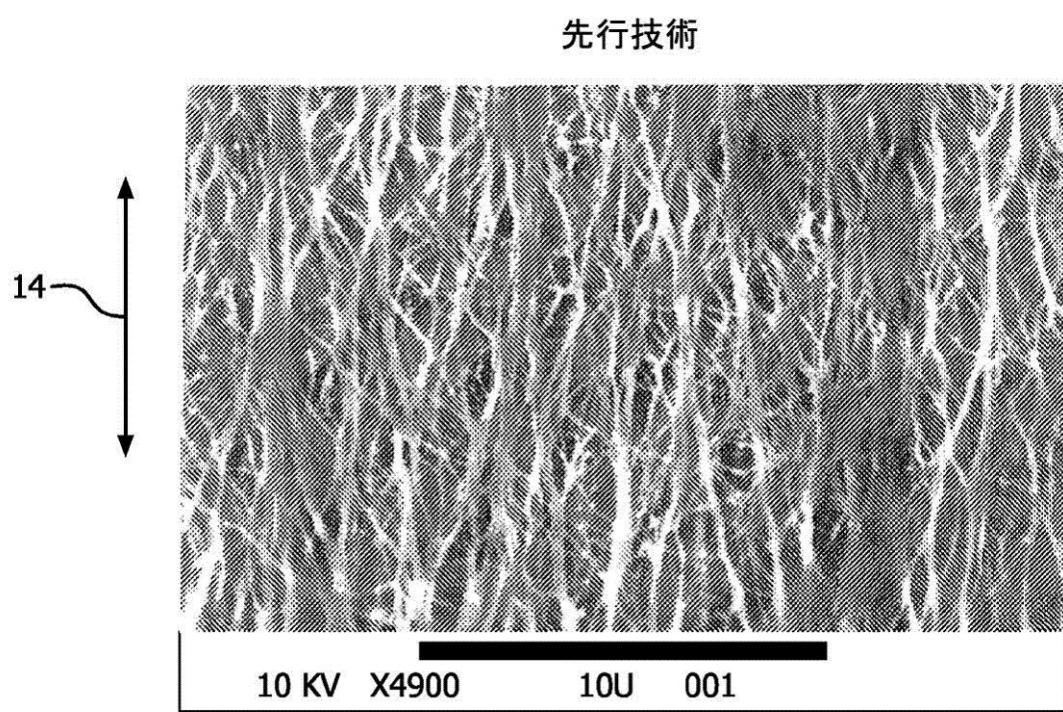


FIG. 3

【図 10】

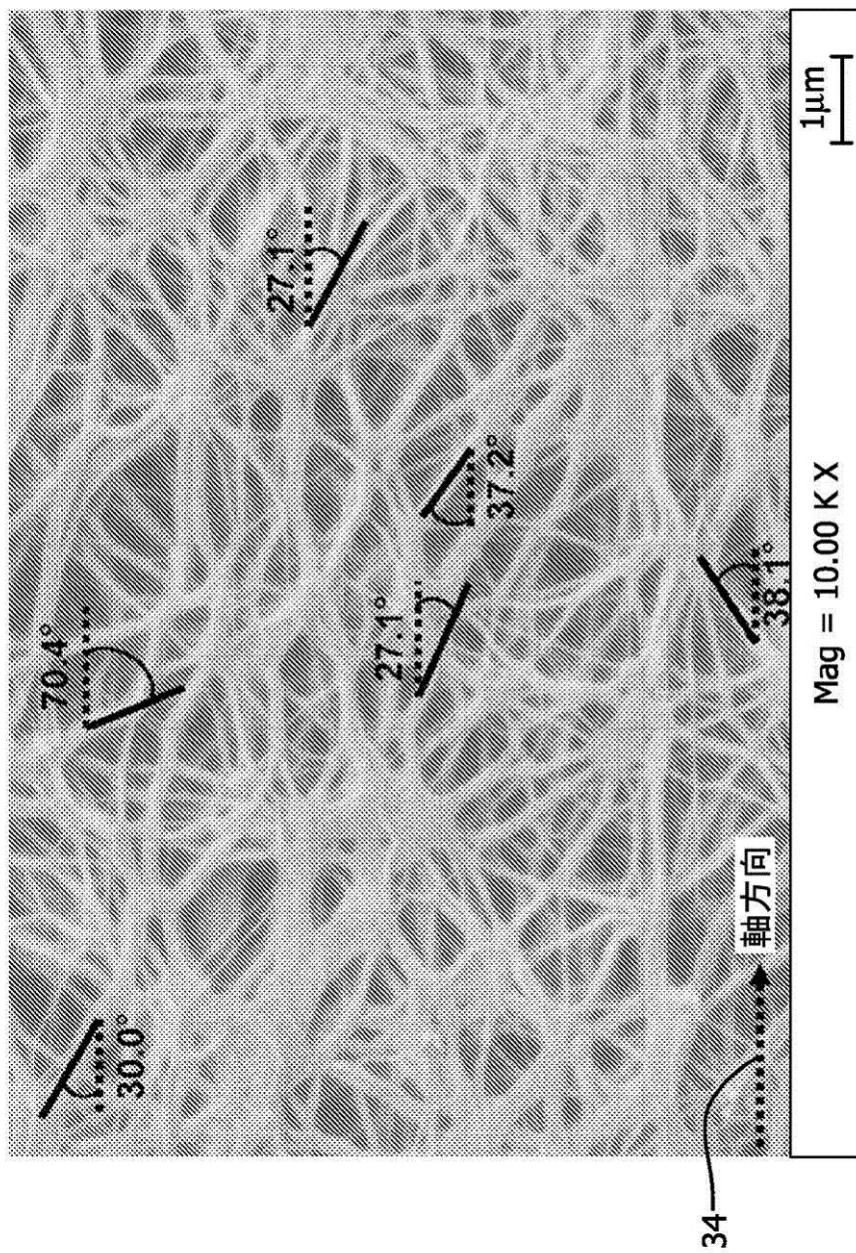


FIG. 10

【図 11】

先行技術		発明のフィルム	
	米国特許第6,517,571号の例3の管腔表面上のフィルム	第1の実施形態	第2の実施形態
ePTFEチューブ 又はフィルム	ID用の、高密度に配向され、押出されたチューブ延伸	0.003-0.005 mm	0.030 mm
厚さ	0.051 mm	-	0.001 mm
面積当たりの質量	34 g/m ²	12 g/m ²	0.3 g/m ²
表面積	-	18 m ² /g	25 m ² /g
バブルポイント	-	170 kPa	372 kPa
透過性	-	-	16ガーレー秒
LD MTS	328 MPa(軸方向)	900 MPa	538 kPa
TD MTS	-	-	3 フラジール
ノード間距離	>6 μm	3.0 μm	172 MPa
フィブリル幅	0.31 μm	0.3 μm	586 MPa
フィブリル配向	15°	8°	552 MPa
ノード幅	>20 μm	1.7 μm	1.2 μm
SEM LD 軸	→	↑	↑
表面の低倍率SEM	200 μm	5 μm	5 μm

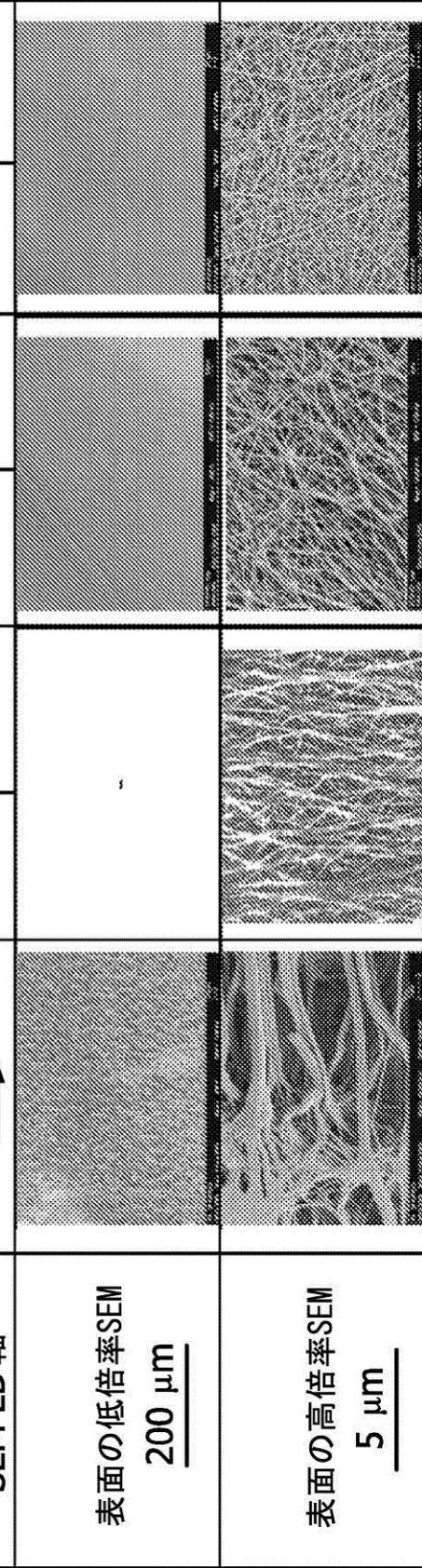


FIG. 11

【図12】

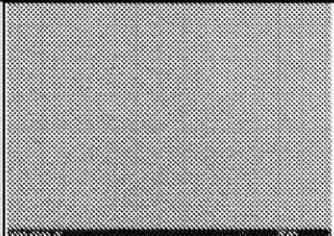
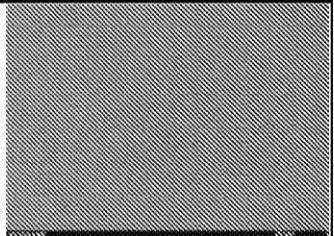
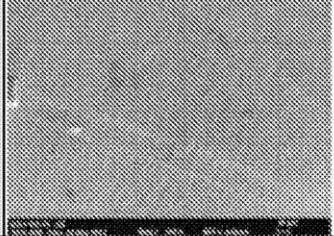
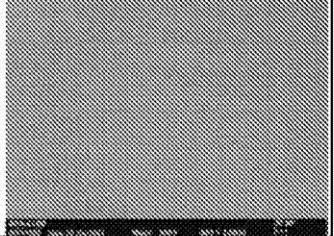
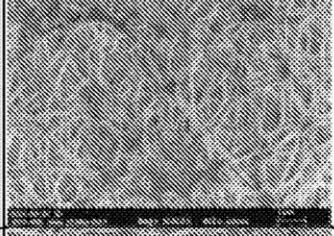
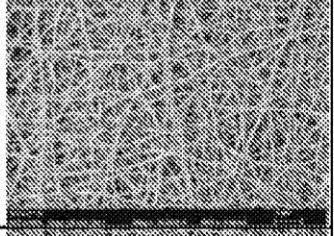
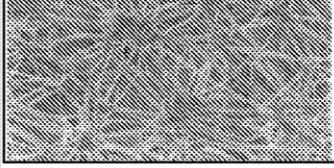
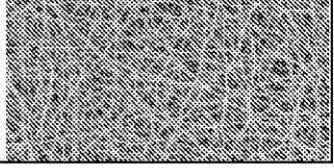
8mmの巻きつけられた フィルムチューブ 構成物	4層の、発明のフィルム の第1の実施形態、 方形直交(cross-plied)	60層の、発明のフィルム の第2の実施形態、 円周巻き付け
壁厚さ	0.069 mm	0.029 mm
軸方向破断荷重	8.6 kg	5.3 kg
破裂強度	717 kPa	1386 kPa
IDノード間距離	2.5 μm	1.2 μm
IDフィブリル幅	0.21 μm	0.14 μm
IDフィブリル配向	55°	57°
IDノード幅	1.0 μm	0.41 μm
SEM軸方向軸	→	→
IDの低倍率SEM <u>200 μm</u>		
ODの低倍率SEM <u>200 μm</u>		
IDの高倍率SEM <u>5 μm</u>		
ODの高倍率SEM <u>5 μm</u>		

FIG. 12

【図 13A - 13D】

200xでのオリジナル

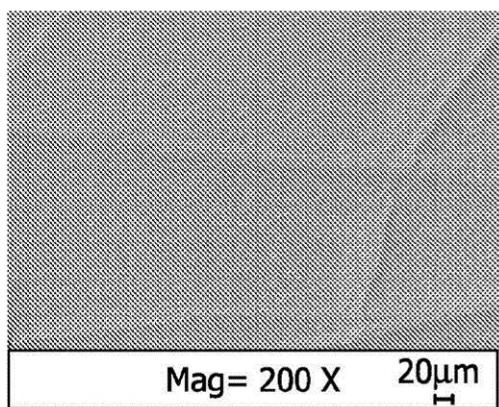


FIG. 13A

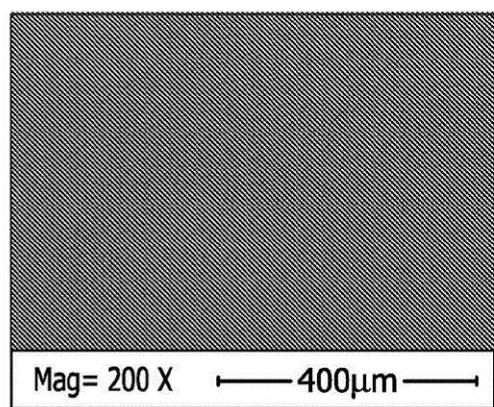


FIG. 13B

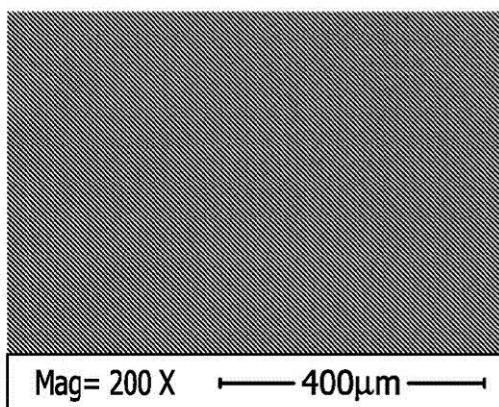


FIG. 13C

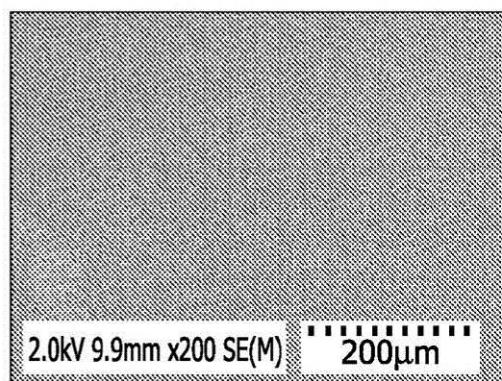


FIG. 13D

【図 14 A - 14 D】

10,000xでのオリジナル

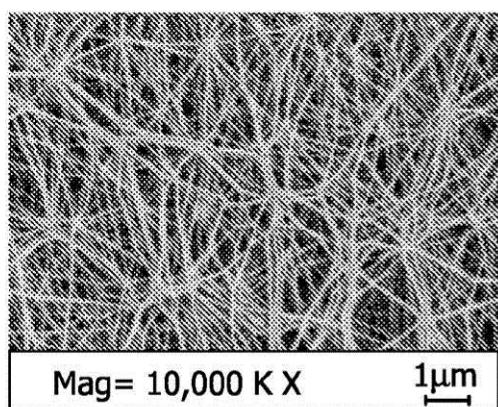


FIG. 14A

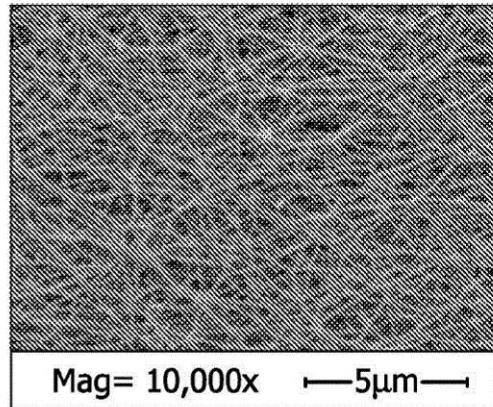


FIG. 14B

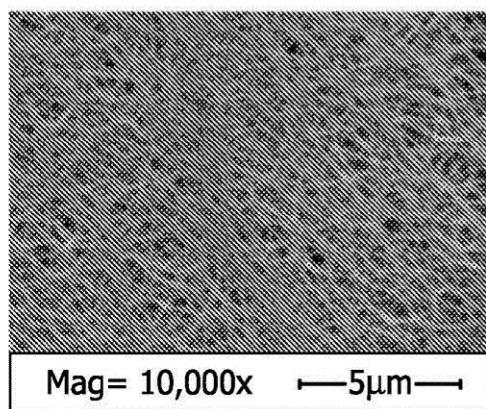


FIG. 14C

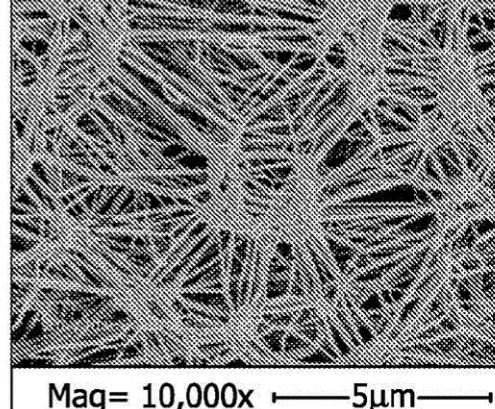


FIG. 14D

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/027566

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L31/04 A61L31/10 A61L31/14 ADD.

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) A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
--

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 993 489 A (LEWIS JAMES D [US] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) column 2, line 33 - line 42 column 5, line 57 - line 65 -----	1-74
A	US 6 517 571 B1 (BRAUKER JAMES HOWARD [US] ET AL) 11 February 2003 (2003-02-11) column 4, line 17 - line 24 column 4, line 51 - column 5, line 15 column 9, line 21 - line 65 -----	1-74
A	US 4 208 745 A (OKITA KOICHI [JP]) 24 June 1980 (1980-06-24) column 2, line 34 - line 50 column 2, line 65 - column 3, line 10 column 2, line 36 - line 57 -----	1-74

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.

<input checked="" type="checkbox"/> 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

Date of mailing of the international search report
--

20 June 2013

27/06/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer

Dudás, Eszter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2013/027566

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5993489	A 30-11-1999	AU 6987594 A		14-03-1995
		CA 2169549 A1		23-02-1995
		DE 69431302 D1		10-10-2002
		DE 69431302 T2		15-05-2003
		EP 0714270 A1		05-06-1996
		JP H09501583 A		18-02-1997
		US 5718973 A		17-02-1998
		US 5993489 A		30-11-1999
		WO 9505131 A1		23-02-1995
<hr/>				
US 6517571	B1 11-02-2003	AT 299718 T		15-08-2005
		AU 766188 B2		09-10-2003
		AU 2503600 A		07-08-2000
		CA 2329219 A1		27-07-2000
		DE 60021309 D1		25-08-2005
		DE 60021309 T2		20-04-2006
		EP 1064034 A1		03-01-2001
		US 6517571 B1		11-02-2003
		WO 0043052 A1		27-07-2000
<hr/>				
US 4208745	A 24-06-1980	NONE		
<hr/>				

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,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100146466

弁理士 高橋 正俊

(74)代理人 100186370

弁理士 小久保 菜里

(72)発明者 キース エー. クニスリー

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

(72)発明者 ビシュヌ ティー. マーラ

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

(72)発明者 レイチェル ラドスピナー

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

(72)発明者 ポール エー. シルバニ

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

(72)発明者 ジェイソン ジェイ. ストリッド

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

(72)発明者 マイケル ジェイ. ボネッシュ

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

F ターム(参考) 4C081 AB13 AB17 AB32 AC07 AC08 AC09 AC10 BA01 CA132 CD062

CE02 DA04 DB06 DB07 DC03

4C097 AA15 BB01 CC01 CC11 EE06