



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104203300 B

(45)授权公告日 2017. 07. 07

(21)申请号 201380011789.4

(22)申请日 2013.02.25

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104203300 A

(43)申请公布日 2014.12.10

(30)优先权数据

61/606,020 2012.03.02 US

13/773,937 2013.02.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.08.29

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/027566 2013.02.25

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02013/130377 EN 2013.09.06

(73)专利权人 W.L.戈尔及同仁股份有限公司  
地址 美国特拉华州

(72)发明人 K·A·尼斯利 V·T·玛拉  
R·拉德斯宾纳  
P·A·希尔瓦格尼  
J·J·斯特里德 M·J·弗内什

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

代理人 胡嘉倩

(51)Int.Cl.

A61L 31/04(2006.01)

A61L 31/10(2006.01)

A61L 31/14(2006.01)

审查员 郭翔

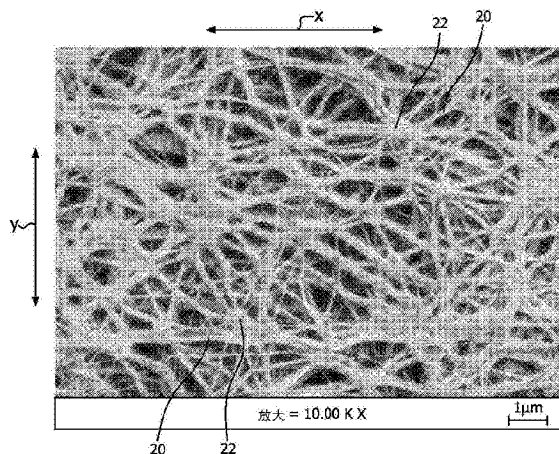
权利要求书1页 说明书22页 附图43页

### (54)发明名称

改良的生物相容性表面及含有这类表面的  
装置

### (57)摘要

本发明是一种用于多种医疗目的的改良的生物相容性表面。所述生物相容性表面采用独特的紧微结构,尤其当与血液接触时,这种结构在体内证明有增强的细胞响应。作为血液接触表面,本发明可以有益地用于多种可植入装置和许多与血液接触的其他装置和设备。



1. 一种血液接触表面,所述表面包括  
在x方向和垂直的y方向上双轴向分布的结和原纤维的聚四氟乙烯微结构;  
其中,所述的结和原纤维具有5微米或更小的相邻结间的平均距离;并且  
其中,在代表性的10000倍SEM显微图中32个最大的结的平均宽度小于1.5微米。
2. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述结和原纤维在所述x和y方向上相邻结间的平均距离之比为2:1-1:1。
3. 如权利要求2所述的血液接触表面,其特征在于,所述x和y方向上相邻结间的平均距离之比为1:1。
4. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述聚四氟乙烯包含多轴向膨胀的聚四氟乙烯。
5. 如权利要求4所述的血液接触表面,其特征在于,所述多轴向膨胀的聚四氟乙烯包含双轴向膨胀的聚四氟乙烯。
6. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述聚四氟乙烯包含从垂直的方向上的结向外延伸的原纤维。
7. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述结的平均宽度小于1.25微米。
8. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述结的平均宽度小于1微米。
9. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述x和y方向上相邻结间的平均距离之比小于1.5:1。
10. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述微结构阻止细胞内生长。
11. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述血液接触表面包含于可植入医疗装置。
12. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述血液接触表面包含于非可植入医疗装置。
13. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,所述相邻结间的平均距离小于4微米。
14. 如权利要求13所述的血液接触表面,其特征在于,所述相邻结间的平均距离小于3微米。
15. 如权利要求11所述的血液接触表面,其特征在于,所述可植入医疗装置包括支架。
16. 如权利要求1所述的血液接触表面,其特征在于,内皮细胞紧密地粘附于所述结和原纤维微结构。

## 改良的生物相容性表面及含有这类表面的装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2012年3月2日提交的美国临时专利申请序列号61/606,020的优先权,通过引用将该申请全文纳入本文。

[0003] 发明背景

### 技术领域

[0004] 本发明涉及适用于多种医疗装置的材料,尤其适用于运输或接触血液的医疗装置,包括植入或暂时用于体内的装置和体外运输或接触血液的装置。

[0005] 相关领域说明

[0006] 使用多种装置在哺乳动物体内和体外运输血液或以其他方式与血液接触。这类装置包括人造血管、支架和支架移植物以及其他内腔装置、导管、血管贴片、缺口闭合装置、血液试管等。通常,所有这些装置必须实现它们设计的功能而不会产生不需要的血块,闭塞物质的聚集或其他来自血管或各种血液组分的副反应。

[0007] 一些研究人员相信需要某些可植入的医疗装置(如人造血管)足够多孔以使得某些血液组分粘附其上并且在装置中生长,但是又不过于多孔以至于血液和/或血清会漏过该装置。例如,Goldfarb的美国专利6,436,135描述了膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)移植物,其具有结和原纤维的微结构以及特定的壁厚度,其中“……沿着膨胀轴12测量时,(人造血管的)平均结间距离必须落入相对狭窄的数值范围内,即大约6-80微米。”第5栏,第31-34行。该专利说明:“在平均结间距离低于一般红细胞的主要尺寸或大约6微米的情况中,观察到不充分的细胞内生长。在这类情况下,结/原纤维超结构紧密堆积以阻碍活的新内膜的建立或持续营养。”第5栏,第48-53行。

[0008] Goldfarb的专利的特征在于需要特定参数来提供合适的可外科植入的人造血管,具体如下:“……人造血管装置形成自聚四氟乙烯的小口径管,其经过加热、膨胀和烧结以具有通过原纤维互相连接的均匀分布的结的微观超结构,并且特征在于:(a)平均结间距离(i)足够大以允许一般红细胞和成纤维细胞[原文如此]的透壁迁移,并且(ii)足够小以抑制正常压力下的透壁血液流动和过量的组织内生长;以及(b)平均壁厚度,其(i)足够小以向相邻的心血管结构提供合适的机械一致性,并且(ii)足够大,当与相应的结间距离联用时,以防止泄漏和过量的组织内生长,允许自由且均匀的输送[原文如此]营养流,并且确保机械强度和植入的容易性。”第3栏,第40-55行。

[0009] 其他研究人员表示在Goldfarb的专利中所述的这些血管性质的理论在具体应用于人时可能是错误的。例如,Brauker等的美国专利6,517,571教导了可以通过提供极端平滑的血液接触表面来改善人造血管或支架-移植物的性能。Brauker等推荐采用具有5-90微米的结间距离的基础移植物,但是向该基础管上施加非常平滑的膜以提供抵抗或阻止闭塞性血液组分粘附的管腔表面。参见例如,第4栏,第18-24行;第6栏,第1-5行。Brauker等揭示了:“表面平滑度被认为避免或减少包括血小板(其通常为2-4微米直径)的闭塞性血液组分的粘附。小孔径(通常表征为ePTFE微结构的平均原纤维长度)优选低于约5微米并且更优选

低于约3微米。原纤维长度或孔径被认为可以降低至平滑表面是无孔的,基本无孔的或者甚至完全无孔的。”第4栏,第47-55行。

[0010] Brauker等如下定义“平滑度”：“本发明关于管腔表面平滑度的参数(表面值)是 $R_q$ ,其是均方根粗糙度,定义为由在样品长度内测量的平均线的粗糙度分布曲线的几何平均值,表示为微米单位RMS。本发明的人造血管的管腔表面(即,血液接触表面)具有至少约1.80微米RMS的平滑的表面……”第4栏,第25-33行。

[0011] 通过提供这种例外的平滑血液接触(管腔)表面,Brauker等寻求避免闭塞性组分的聚集同时仍然保持人造血管的功能。该专利说明:“该管腔表面内层倾向于向人造血管提供平滑表面,其被认为基本不粘附诸如血小板、血纤蛋白和凝血酶的闭塞性血液组分并且不可从血液中透过细胞,从而避免形成闭塞性涂层,其可能最终随着时间增加厚度并最终导致移植物堵塞。已知这些增加的厚涂层在人造血管的远端接合处是特别有问题的,其中经常有文献表明在该位置处出现的内膜增生会导致堵塞和移植物通畅性的丧失。虽然这些闭塞性血液组分基本不会粘在本发明的移植物的表面,但是各种其他血液组分,诸如各种蛋白和/或内皮细胞被认为可能仍然粘附于表面而不导致闭塞性血液组分的覆盖,这造成新内膜随时间增厚。”第4栏,第64行至第5栏,第15行。

[0012] 虽然Brauker等的专利在可植入血液接触装置性能上提供了显著的改良,我们已经发现可以通过显著修饰血液接触表面的微结构来实现好得多的血液-血管-装置相互作用。

## 发明内容

[0013] 本发明提供了优选用作改良的血液接触表面的新型生物材料,特征在于特殊的结和原纤维微结构以及本发明提供了含有这类表面的血液接触装置。本发明的生物相容性表面包含几个特征的组合,包括具有约5微米或更小的平均结间距离(“IND”)和相对小的结的微结构(有时称为“紧结构”),并且在x和y方向上IND分布相对平衡。任选地,本发明的表面可以包括生物活性涂层以进一步增强血液接触表面的性能。含有这类本发明表面的装置的具体优势在于它们可以制得非常薄,通常小于100微米。这使得能够产生更小或更低轮廓(profile)的装置,其可以被植入或使用而对患者带来较少的创伤,并且对于宿主的解剖结构有更好的相容性。

[0014] 本文使用的术语“生物相容性表面”包括设计或用于与宿主的生物体相互作用的合成材料的一个或多个暴露的表面。在本发明的生物材料与宿主的血流相互作用的程度上,本发明的生物相容性表面可以更具体地被称为“血管接触表面”。

[0015] 本发明的生物相容性表面可包含于多种医疗装置,包括永久性植入装置,如人造血管、支架-移植物、瓣膜、贴片等;暂时导入身体的装置,如导管、气囊、血液过滤器等;体外装置,如用于透析的血液试管、心-肺机器和相似的应用。本领域技术人员也会理解本发明的材料也可用于多种非血液接触医疗应用,包括用于修复各种身体损伤和缺陷的可植入装置,以及接触和/或运输非血液流体的可植入装置或体外装置。

## [0016] 附图简要说明

[0017] 附图提供了对本发明的进一步理解并且展示了本发明的实施方式:

[0018] 图1是已经作为股动脉段植入犬中8个月的现有技术人造血管的一部分血管壁的

250倍放大显微照片。这是Goldfarb的美国专利6,436,135中的图1;

[0019] 图2是通过扫描电子显微镜 (SEM) 拍摄的1000倍放大的显微图,显示了表征现有技术膨胀的聚四氟乙烯 (ePTFE) 血管假体管腔表面的结和原纤维超结构。这是Goldfarb的美国专利6,436,135中的图2;

[0020] 图3是现有技术的平滑管腔表面ePTFE人造血管纵向截面的4900倍放大的SEM显微图。这是Brauker等的美国专利6,517,571中的图4C;

[0021] 图4是显示本发明的实施方式的生物相容性表面的微结构的10000倍SEM显微图,并且包括1微米的比例尺;

[0022] 图5是显示图4的生物相容性表面的微结构的5000倍放大的SEM显微图,并且包括1微米的比例尺;

[0023] 图6是显示本发明的实施方式的生物相容性表面的微结构的10000倍SEM显微图;

[0024] 图7是图4的SEM显微图,其标示出32根最粗的原纤维;

[0025] 图8A是图4的SEM显微图,其表示代表性的相邻的结对之间的结间距离测量值;

[0026] 图8B是图4的SEM显微图,其表示代表性的结宽度的测量值;

[0027] 图8C和8D是图4的SEM显微图,其表示随机选择结的结间距离的测量值;

[0028] 图9是图4的SEM显微图,其表示在图7中标示的原纤维中六个的代表性原纤维宽度测量值;

[0029] 图10是图4的SEM显微图,其表示在图7中标示的原纤维中六个的代表性原纤维取向测量值;

[0030] 图11是总结用于形成现有技术生物相容性表面的聚合物生物材料和用于本发明的实施方式的膜之间的平均特征差异的比较表;

[0031] 图12是总结本发明的管状实施方式的生物相容性表面的平均特征的比较表;

[0032] 图13A、13B、13C和13D是具有本发明的实施方式的生物相容性表面的四种膜的200倍的SEM显微图;

[0033] 图14A、14B、14C和14D分别是图13A、13B、13C和13D的四种膜的10000倍SEM显微图;

[0034] 图15是膨胀的聚四氟乙烯 (ePTFE) 对照装置的管腔表面的250倍SEM显微图,在由零散的细胞覆盖的显微图的左侧显示ePTFE结和原纤维结构和填充了原纤维间间隙的蛋白的薄膜。实心箭头指示覆盖右侧表面的融合细胞组织;

[0035] 图16是ePTFE对照装置的管腔表面的1000倍SEM显微图,显示了ePTFE结和原纤维结构,实心箭头指示代表性的ePTFE结并且箭头线指示代表性的相互连接结的原纤维。融合的细胞组织覆盖右侧表面;

[0036] 图17是ePTFE对照装置管腔的667倍SEM显微图,显示了ePTFE结和原纤维结构。显微图右侧的实心箭头指示覆盖ePTFE生物材料表面的融合细胞组织。ePTFE生物材料的形态显示于左侧,其大部分由蛋白填充但是可看到一些空的纤维间间隙。箭头线指示覆盖ePTFE表面的细胞;

[0037] 图18是本发明的实施方式的管腔表面的500倍SEM显微图,实心箭头指示覆盖左侧ePTFE生物材料表面的代表性融合细胞组织,并且箭头线指示覆盖右侧生物材料表面的代表性的相似核形态的单个细胞;

[0038] 图19是本发明的测试装置的管腔表面的1000倍SEM显微图,实心箭头指示覆盖图

像顶部的生物材料表面的代表性融合细胞组织,并且箭头线指示覆盖图像底部的代表性的相似核形态的单个细胞。没有指示允许细胞核浸润的原纤维间间隙;

[0039] 图20是本发明的一个实施方式的管腔表面的2000倍SEM显微图,箭头线指示覆盖生物材料表面的相似形态的代表性的单个细胞。没有允许细胞核浸润的原纤维间间隙;

[0040] 图21A是可在人动脉的管腔(流动)表面上发现的天然血纤蛋白垫的SEM显微图,显示1.0微米的比例尺,如Pretorius等,“Comparative Scanning Electron Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals(人和不同动物的血小板和纤维网络的比较性扫描电子显微镜)”Int.J.Morphol.[在线],2009,第27卷,第1期,第69-76页,ISSN 0717-9502所公开;

[0041] 图21B是显示按照本发明的实施例2生产的本发明的生物相容性表面的微结构的10000倍SEM显微图,并且包括1.0微米的比例尺。

[0042] 图22是显示与天然凝血酶形成血纤蛋白垫粘附的内皮细胞,并且进一步显示该细胞随着长丝状突出物和原纤维背景双向取向的2000倍SEM显微图并且显示10微米比例尺,如Brunce等,“Endothelial Cell Spreading on Fibrin Requires Fibrinopeptide B Cleavage and Amno Acid Residues 15-42 of the  $\beta$  Chain(内皮细胞在血纤蛋白上的铺展需要血纤维蛋白肽B缺个和 $\beta$ 链的氨基酸残基15-42)”J.Clin.Invest.,1992年3月,卷89,第842-850页中的报道;

[0043] 图23是展示对照ePTFE人造血管装置壁的苏木精和曙红(H&E)染色的光学显微镜组织学图像,展示50微米比例尺,在图像的顶部显示流动腔。实心箭头表示覆盖并且浸润管腔移植物生物材料的代表性细胞纤维肌性新内膜。箭头线表示在ePTFE生物材料的空隙中的细胞核、红细胞和蛋白;

[0044] 图24是用H&E染色的具有本发明的实施方式的生物相容性材料的人造血管装置的光学显微镜组织学图像的截面图,展示50微米比例尺,图像顶部显示了管腔表面。实心箭头表示覆盖但不浸润管腔移植物生物材料的代表性细胞纤维肌性新内膜。该生物材料不含细胞核;

[0045] 图25是显示包含本发明的另一个实施方式的生物相容性表面的聚己内酰胺聚合物(“尼龙6”)的静电纺丝纤维的10000倍SEM显微图,并且包括1微米的比例尺;

[0046] 图26是显示包含本发明的另一个实施方式的生物相容性表面的聚偏二氟乙烯(PVDF)热塑性聚合物的静电纺丝纤维的10000倍SEM显微图,并且包括5微米的比例尺;

[0047] 图27是包含ePTFE和氟化乙烯丙烯(FEP)的不连续涂层的本发明的另一个实施方式的生物相容性表面的2000倍SEM显微图;

[0048] 图28A是包括本发明的实施方式的支架移植物装置的俯视图;

[0049] 图28B是图31A中所示的支架移植物装置的一端的放大透视图,表示在其一个末端加入100微米直径的激光穿孔;

[0050] 图29是包括本发明的实施方式的支架移植物装置的侧视图。该装置被构建用于修复胸主动脉瘤;

[0051] 图30是包括本发明的实施方式的支架移植物装置的侧视图。该装置被构建用于修复腹主动脉瘤;

[0052] 图31是图30所示设备沿线31-31截取的截面图;

- [0053] 图32是显示在腹主动脉瘤中展开的图30和31的支架移植物的正视图。
- [0054] 图33是剖视显示的包括本发明的实施方式的人造血管装置的俯视图,作为动脉-静脉(A-V)通口移植植物植入患者的前臂;
- [0055] 图34是包括本发明的实施方式的导管递送的隔膜缺陷修复装置的四分之三透视图;
- [0056] 图35是植入图34的隔膜缺陷修复装置以修复心脏隔膜上的开口的心脏的截面图;
- [0057] 图36是包括本发明的实施方式的片状装置的四分之三透视图;
- [0058] 图37是包括本发明的实施方式的内腔-展开的心脏瓣膜假体的瓣膜瓣叶的四分之三透视图;
- [0059] 图38是包含本发明的实施方式作为管流动表面的体外血液管的示意图;
- [0060] 图39是包含本发明的实施方式的内腔气囊的气囊盖的截面图;
- [0061] 图40是包含本发明的实施方式的内腔气囊的气囊外表面的俯视图;
- [0062] 图41是表征本发明的由螺旋缠绕的膜构建的管的示意图;
- [0063] 图42是表征本发明的由纵向施加的膜构建管的方法的示意图;
- [0064] 图43是表征本发明的由环状施加的膜(“卷烟缠绕”)构建管的方法的示意图;
- [0065] 图44是由一种或多种本发明的膜组成的本发明的实施方式的四分之三透视示意图;
- [0066] 图45是包含图44的管和与管相连的支架结构的本发明的实施方式的四分之三透视示意图;
- [0067] 图46是包含多层管的本发明的实施方式的四分之三透视示意图,管上的层通过连续或不连续粘合剂结合在一起;
- [0068] 图47是进一步包括与管相连的支架结构的图46的装置的四分之三透视示意图;
- [0069] 图48是包含多层管的本发明的实施方式的四分之三透视示意图,其具有包含本发明的生物相容性表面的内管组件和包含不同的材料或微结构的外管组件;
- [0070] 图49是进一步包括与管相连的支架结构的图48的装置的四分之三透视示意图;
- [0071] 图50是包含多层管的本发明的实施方式的四分之三透视示意图,其具有包含本发明的生物相容性表面的内管组件和包含不同的材料或微结构的外管组件,以及内管组件和外管组件之间的另外的多层;和
- [0072] 图51是进一步包括与管相连的支架结构的图50的装置的四分之三透视示意图。
- [0073] 发明实施方式的详述
- [0074] 本发明涉及最优选用作多种医疗装置中新型血液接触表面的独特生物材料。该生物材料包括提供患者血液和身体之间更好相互作用的微结构,这种相互作用导致改善的患者愈后。
- [0075] 如本发明的背景所述,先前提供可植入人造血液导管的尝试是在几个理论的前提下。图1和2分别是Goldfarb的美国专利6,436,135所示的现有技术的人造血管的壁截面的250倍和1000倍显微照片。Goldfarb专利描述了采用结10和原纤维12的微结构的膨胀聚四氟乙烯(ePTFE)血管假体。Goldfarb专利教导了微结构的平均“结间距离”“必须落在相对狭窄的数值范围内,即大约6-80微米。”第5栏,第31-34行。当结间距离小于6微米时,Goldfarb教导“结/原纤维超结构紧密堆积以阻碍活新内膜的建立或持续营养。”第5栏,第51-53行。

[0076] Brauker等的美国专利6,517,571教导了5微米或更小的更紧密堆积的血管接触结构,其展现出极佳的平滑血液表面。图3是Brauker等的专利中图4C所示的4900倍SEM显微照片。在这个SEM中,Brauker等表明微结构在一个方向上是高度取向的,取向的主要方向由箭头14表示。

[0077] 因此,Goldfarb的专利指导本领域技术人员寻找具有6-80微米的结间距离的微孔结构以使得细胞内生长。Brauker等的专利采用不同的方法教导使用具有低于5微米的结间距离的材料,但是其在一个方向上是高度取向的。如下所述,本发明采用了低于5微米的结间距离的微结构,这在其微结构上平衡。这提供了具有大量的非常小孔径的孔并且可以非常薄并非常强的材料,使其特别适用于低轮廓装置。

#### [0078] 定义

[0079] 在本申请中使用以下定义:

[0080] 本文使用的“细胞内生长”定义一种情况,其中,细胞,包括但不限于红细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞等浸润进入生物材料的微结构,使得基本上整个细胞体(包括细胞核)位于生物材料内并且在其表面下。

[0081] 本文使用的“结”定义微观量的聚合物材料,其可以包括在两个或更多个原纤维的交点或终止处存在的从聚合物的相对大的聚集到材料的小接触的任意量的材料。

[0082] 本文使用的“原纤维”定义为在两个或更多个聚合物结之间连接的聚合物材料的微观纤维。

[0083] 本文使用的“平衡的”或“双轴向分布的”定义聚合物微结构形态,其中在第一x方向上的结间距离(“IND”)与垂直y方向上的IND大概相同,在x和y方向上IND的优选比率为约4:1-1:1。这与图1-3中所示的现有技术装置的微结构不同,图1-3中结和原纤维沿显微图的x或y轴展现出不同的偏向。对于某些聚合物材料,诸如膨胀的氟聚合物(例如,ePTFE),平衡的微结构也可能在x和y方向上表现为大概相等的基质拉伸强度(MTS)。当采用x和y方向上的MTS比率来确定平衡的微结构时,该比率再次优选为约4:1-1:1。

[0084] 本发明的实施方式的生物相容性表面的微结构示于图4和5的SEM显微图。这些显微图分别是10000倍和5000倍,并且各自显示1微米比例尺,示出短原纤维20(以5微米或更小的尺度)以及相对小的、互连的结22的微结构。

[0085] 通过比较图4和5以及图1-3中所示的现有技术可以看到,在图4和5的本发明材料中的结和纤维在垂直方向上具有比图1-3所示的现有技术中的高度不对称或排列的结-原纤维取向更平衡的取向。

[0086] 在图6的SEM显微图中显示了本发明的另一个实施方式。也在10000倍下拍摄的该显微图显示了短原纤维20(5微米或更小)和更小的结22。同样,该微结构在垂直方向上是相对平衡的。

[0087] 如下详述,本发明采用具有诸如图5和6以及本申请的其他示例中所示的合适微结构的合成材料。优选的微结构是不引起过度不良外来物体响应的生物相容性材料。特别合适的材料包括氟聚合物(如聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀的PTFE、氟化乙烯丙烯(FEP)、TFE共聚物、含氟弹性体(如TFE/PAVE共聚物,包括TFE/PMVE共聚物)等)、聚乙烯(如超高分子量聚乙烯(UHMWPE)或聚对苯二甲酸乙二酯(PET))等)、可生物吸收的聚合物(如聚乳酸聚合物(PLA)、聚乙醇酸聚合物(PGA)、PGA/碳酸三亚甲基酯共聚物(PGA/TMC)、聚-L-丙交酯(PLLA)

等)等。

[0088] 已经证明图4、5和6所示和本文所述的膨胀的PTFE (ePTFE) 微结构提供了极佳的血液接触性能。本发明并不限于这种微结构的任意特定物理特征,这种微结构可以多种方式定量,诸如通过平均结间距离(“IND”)、平均原纤维厚度、平均结尺寸、相对原纤维和结尺寸、微结构的一般取向等。这类表征方法的定义和细节在下文和其中包括的实施例中更详细描述。

[0089] 作为本发明中使用的材料的表征的起点,我们采用含有大约2000V EHT的生物材料的代表性10000倍放大的SEM显微图。从该显微图中,选择至少30根最粗的原纤维的代表性样品。例如,图7是图4的SEM显微图,其显示了用于表征微结构的32根最粗的原纤维(由柱24表示)的鉴定。

[0090] 图8A显示如何测量IND。首先,测量在显微图中30或更多个相邻的结之间的最长距离,如示例性的IND线26所示。从结到结测量IND的长度。因此,在原纤维与另一根原纤维交叉(产生结点)中,如沿着虚线30的箭头28a、28b所示,IND的测量不适于超过交叉的点。例如,在图8A中,测量32个最长的IND,经测定IND的范围为0.94-3.80微米,平均IND为约1.7微米 $\pm$ 0.6微米。对图6的SEM显微图采用相似的方法,其最长的32个IND的范围为1.39-6.41微米,平均IND为约2.95微米 $\pm$ 1.22微米。

[0091] 图8C和8D显示如何在样品中随机选择一组结来测定平均结间距离。在该方法中,如图8C所示,在诸如图4的10000倍SEM显微图中画出了第一水平和垂直十字准线,各自在图像尺寸的50%并且延伸穿过图像的高度和宽度。在十字准线穿过结的地方标记各点,如图8C中的箭头所示。如图8D所示,则能够通过测量定义为一个结到与之交界的下一个结的距离来测量这种鉴定的结之间的距离,如图8D的暗线所示。忽略不在两个结之间的沿着十字准线的距离,如图8D中的细线所示。当以这种方式进行至少30次测量时,就可以测量所有的结间距离并且确定平均距离。

[0092] 如果沿着两条十字准线没有收集到至少30个测量值,则绘制另一组在图像的宽度和高度的10%处的十字准线并且收集第二组结间距离测量值。可以继续该方法,沿着图像以10%的间隔绘制十字准线,直至收集至少30个测量值。

[0093] 对图7、8A、8C和8D使用上述的取样方法,可以定义本申请中所述的各种本发明的生物相容性表面的相对性质。这些总结在下表中:

[0094]

| 样品     | 图             | 最大的 32 个的 IND           |                              |                     | 随机的 32 个的 IND           |                              |                     | X:Y<br>IND*  | 原纤维<br>取向 |
|--------|---------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|--------------|-----------|
|        |               | 平均<br>( $\mu\text{m}$ ) | 标准<br>差<br>( $\mu\text{m}$ ) | 范围( $\mu\text{m}$ ) | 平均<br>( $\mu\text{m}$ ) | 标准<br>差<br>( $\mu\text{m}$ ) | 范围( $\mu\text{m}$ ) |              |           |
| 现有技术   | 11<br>(第 2 栏) | 46.7                    | 8.6                          | 34.2-65.9           | 15.7                    | 10.9                         | 4.5-44.5            | 0.6<br>(1.7) | 15.0      |
| 现有技术   | 3             | 3.0                     | 0.9                          | 1.8-5.2             | 0.8                     | 0.7                          | 0.2-3.1             | 1.2          | 8.0       |
| 本发明的表面 | 6             | 2.6                     | 0.7                          | 1.4-3.9             | 0.5                     | 0.4                          | 0.1-1.7             | 1.1          | 47.0      |

[0095]

|        |               |     |     |         |     |     |          |               |      |
|--------|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|----------|---------------|------|
| 本发明的表面 | 12<br>(第 2 栏) | 2.5 | 0.9 | 1.4-5.3 | 0.6 | 0.4 | 0.1-1.9  | 1.0           | 55.0 |
| 本发明的表面 | 5             | 1.7 | 0.6 | 0.9-3.8 | 0.9 | 0.9 | 0.1-3.8  | 0.93<br>(1.1) | 37.0 |
| 本发明的表面 | 11<br>(第 5 栏) | 1.2 | 0.3 | 0.7-1.8 | 0.4 | 0.3 | 0.04-1.1 | 0.6<br>(1.7)  | 58.0 |
| 本发明的表面 | 12<br>(第 3 栏) | 1.2 | 0.3 | 1.6-1.9 | 0.3 | 0.3 | 0.05-1.2 | 0.9<br>(1.1)  | 57.0 |

[0096] \*如果&lt;1,括号内表示倒数(即Y:X)。

[0097] 图8B显示结宽度的代表性测量值,其中取在如图4的显微图的10000倍SEM显微图中各结的最长尺寸。可以看到,大多数该结构中的结具有远小于1微米的小的结宽度。然而,如图所示,有时一系列的小结能够聚结形成明显较大的具有4微米或更大结宽度的结构。如对于图7所述,通过选择32个最厚的结来确定平均结宽度,并且测量各自的最大尺寸,或通过上述图8C的十字准线取样方法进行测量。

[0098] 从上述示例性显微图中所述的取样方法中,可以进行几个另外的测量。在图9中,从图7中鉴定的32根最粗的原纤维中显示了6个代表性的原纤维厚度测量。测量这32根最粗原纤维的各自大约最粗的部分,可以确定最粗的原纤维的厚度范围为0.17-0.40微米,平均厚度为约0.24微米 $\pm$ 0.05微米。对图6的SEM显微图采用相似的方法,其最粗原纤维的厚度范围为0.09-0.17微米,平均厚度为约0.12微米 $\pm$ 0.02微米。

[0099] 再次采用来自图7的32根鉴定的最粗原纤维,在图10中可以确定代表性的原纤维取向。在该案例中,测定了32根原纤维各自偏离装置的轴向取向(如下面的实施例部分所述并且由水平线34所示)的变化程度。图10中显示了6次这类的测量。测量这32根最粗原纤维,可以确定偏离轴向方向的取向范围为约4-90度,平均取向为约37度 $\pm$ 20度。对图6的SEM显微图采用相似的方法,其偏离轴向方向的取向度数范围为约7-87度,平均取向为约47度 $\pm$ 19度。在没有清晰的轴向取向的装置中,诸如片或贴片装置中,可以选择任意的轴向方向来确定按照本发明的原纤维取向。

[0100] 在下文中更详细地描述了本发明中采用的生物材料的这些和其他表征。

[0101] 图13A、13B、13C和13D是用于产生本发明的生物相容性表面的四种膨胀PTFE膜的200倍的SEM显微图。在该放大水平,人们无法辨别这些材料的微结构。相反,可以在该放大水平下辨别用于如图1所示的人造血管的现有技术中的ePTFE材料的微结构。这进一步表明了本发明的独特微结构。

[0102] 如图14A、14B、14C和14D所示,在10000倍下,可以清晰地看到并区分这四种本发明的生物相容性表面的各自微结构。虽然可以根据其自身的具体形式区分这些微结构,但它们共有一些特征,包括非常短的IND,在x和y方向上结间距离相对相似(即,形态上“平衡的”),并且具有相对于原纤维长度相对小的结。事实上,图14A、14B和14C的微结构呈现出非常小的结,这些结基本是在原纤维交叉处的结点。

[0103] 在下面所述的实施例中描述了本发明的这些变化的产生和测试。

[0104] 用于本发明的膨胀的PTFE材料具有下表中总结的一般和优选的性质范围:

| [0105] | 用于产生本发明的生物相容性表面的ePTFE管或膜 | 一般范围                                            | 优选范围                                            |
|--------|--------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|        | 厚度                       | 0.0001-0.1 mm                                   | 0.001-0.05 mm                                   |
|        | 单位面积质量                   | 0.1-40 g/m <sup>2</sup>                         | 0.3-20 g/m <sup>2</sup>                         |
|        | 表面积/质量                   | 10-50 m <sup>2</sup> /g (>10 m <sup>2</sup> /g) | 15-35 m <sup>2</sup> /g (>15 m <sup>2</sup> /g) |
|        | 泡点                       | 200-1500 kPa                                    | 350-700 kPa                                     |

|        |                      |                        |                                             |
|--------|----------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| [0106] | 空气流量                 | 0.01-30 弗雷泽            | 0.1-10 弗雷泽                                  |
|        | 在至少一个方向上的基体拉伸强度(MTS) | 150-700 MPa            | 350-600 MPa                                 |
|        | MTS 平衡比              | 4:1-1:1                | 1.5:1-1:1                                   |
|        | 平均结间距离               | 0.001-5 $\mu\text{m}$  | 1-5 $\mu\text{m}$ , 并且更优选 1-3 $\mu\text{m}$ |
|        | 原纤维宽度                | 0.02-0.3 $\mu\text{m}$ | 0.05-0.2 $\mu\text{m}$                      |
|        | 结宽度                  | 0.1-1.5 $\mu\text{m}$  | 0.2-1.0 $\mu\text{m}$                       |
|        | 原纤维取向                | 20-70°                 | 30-60°                                      |

|        |                  |                        |                                             |
|--------|------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| [0107] | 提供本发明的生物相容性表面的膜管 | 一般范围                   | 优选范围                                        |
|        | 壁厚度              | 0.001-5 mm             | 0.02-1.3 mm                                 |
|        | 内径(ID) 结间距离      | 0.001-5 $\mu\text{m}$  | 1-5 $\mu\text{m}$ , 并且更优选 1-3 $\mu\text{m}$ |
|        | ID 原纤维宽度         | 0.02-0.3 $\mu\text{m}$ | 0.05-0.2 $\mu\text{m}$                      |
|        | 强度平衡比            | 4:1-1:1                | 1.5:1-1:1                                   |
|        | 结宽度              | 0.1-1.5 $\mu\text{m}$  | 0.2-1.0 $\mu\text{m}$                       |
|        | ID 原纤维取向         | 20-70°                 | 30-60°                                      |

[0108] 为了证明本发明的生物相容性表面的功能,进行了研究,其中购自W.L. 戈尔及同仁股份有限公司(W.L.Gore&Associates, Inc.)的商品名GORE VIABAHN®并采用共价结合的肝素涂层的内腔支架移植物对照装置(包括与ePTFE移植物相连的镍金属框架)被植入犬的动脉中持续60天。该商品的特征在于平均IND为约47微米的微结构和主要仅在一个轴上膨胀的微结构(不对称取向的)。在这个方面,该装置的本发明的生物相容性表面与本发明的图11的第2列(标题为“ID的高度取向、挤出的膨胀管”)中所示的微结构类似。

[0109] 相似地,按照下面的实施例3制成并且也包括共价结合的肝素涂层的本发明的血管支架移植物实施方式在相同条件下植入犬动脉中并持续相同的时间。该装置的微结构的特征在于约1.7微米的平均IND,和在其x和y方向上基本平衡的微结构。该生物相容性表面与本发明中图4和5所示的微结构相似。

[0110] 在植入60天后,各自收获这些装置并且在SEM下检测。商业对照装置与组织学性能

一致,证明没有负面的外来物体响应并且显示出血液接触表面的一般内皮化的初始信号,如图15、16和17所示。同样,本发明的支架移植物证明存在非常相似的外来物体和细胞响应,如图18、19和20所示。由于本发明的支架移植物的微结构包括比对照装置中紧得多的微结构,该效果是显著的。由于这些小孔直接阻止细胞核的内生长,内皮细胞明显以与内皮细胞对天然血纤蛋白基材的响应非常相似的方式对本发明的血液接触表面响应。

[0111] 图15是植入犬动脉中60天的商业对照装置的管腔表面的250倍SEM显微图,显示了在由零散的细胞和填充原纤维间间隙的蛋白覆盖的显微图左侧上的ePTFE结和原纤维结构。显微图右侧的实心箭头指示覆盖表面的融合细胞组织。

[0112] 图16是对照装置的管腔表面的1000倍SEM显微图,显示ePTFE结和原纤维结构,实心箭头指示代表性的ePTFE结。箭头线指示代表性的互连结的原纤维。同样,融合的细胞组织覆盖在右侧表面。

[0113] 图17是对照装置管腔表面的667倍SEM显微图,显示了ePTFE结10和原纤维12结构。显微图右侧的实心箭头指示覆盖ePTFE生物材料表面的融合细胞组织。ePTFE生物材料的形态显示于左侧,其大部分由蛋白填充但是可看到一些空的纤维间间隙。箭头线指示覆盖ePTFE表面的细胞。注意相对于对照装置管腔表面的微结构中结之间的大距离的小细胞尺寸。

[0114] 相反,图18是植入犬动脉中60天的本发明的测试装置的管腔表面的500倍SEM显微图。实心箭头指示覆盖图像左侧的生物材料表面的代表性融合细胞组织。在图的右下侧,可以看到内皮细胞在本发明的血液接触表面的紧微结构上铺展并粘附,与迁移表型相一致。箭头线指示覆盖本发明的生物材料表面基底的相似核形态的代表性单个细胞。

[0115] 图19是本发明的测试装置的管腔表面的1000倍SEM显微图。同样,实心箭头指示覆盖图像顶部的聚合物生物材料表面的融合细胞组织,并且箭头线指示覆盖图像底部的表面的相似核形态的代表性单个细胞。由于本发明生物材料的紧微结构,没有鉴定出可以允许细胞核浸润的原纤维间间隙。

[0116] 图20是本发明测试装置的管腔表面的2000倍SEM显微图,箭头线指示覆盖生物材料表面的相似形态的代表性的单个细胞。可以看到,细胞看上去易于直接粘附于下面的本发明的生物材料。再次注意到细胞在细胞的双向取向上铺展,并且长丝状突出物粘附于假体表面。这与迁移表型相一致。没有发现具有非极性取向的细胞变圆的证据。另外,没有允许细胞核浸润的原纤维间间隙。

[0117] 对于粘附于本发明的生物材料的细胞使用的术语“紧密”或“紧密地”是指在2000倍或更低的显微图下,细胞看似紧密粘附于下面的生物材料而细胞体没有首先向基底生物材料施加可见的间插层或其他材料,诸如其他细胞、血纤蛋白等。细胞体疑似可能向基底生物材料施加其他材料以促进细胞粘附,诸如分子水平上的各种蛋白等,但是与通常在成功的内皮化之前在现有的人造血液接触表面上通常发现的较大间插材料(如血纤蛋白)不同,这些并不在该放大倍数(即500-2000倍)的显微图下易于区分。应注意,与本发明的微结构联用的共价结合的肝素组分在促进内皮细胞粘附和迁移中的作用尚未知晓。

[0118] 有趣地注意到在本发明的表面和在哺乳动物体内存在的促进内皮细胞粘附的天然血纤蛋白表面之间在形态上存在一些相似性。图21A显示了可在人动脉的管腔(流动)表面上发现的天然血纤蛋白垫,如Pretorius等,“Comparative Scanning Electron

Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals(人和不同动物的血小板和血纤蛋白网络的比较性扫描电子显微镜)”Int.J.Morphol.[在线], 2009,第27卷,第1期,第69-76页,ISSN0717-9502所公开。该血纤蛋白呈现出基本上短原纤维的形态,结间距离小于5微米,其交叉处基本上是小的小的结点。此外,所述微结构基本上在x和y方向上是平衡的。血纤蛋白原纤维的宽度报道在23-441nm的范围内。

[0119] 图21B的显微图中显示了相似放大倍数下的本发明的生物相容性表面。可以看到,本发明的人造微结构呈现出与天然血纤蛋白明显相似的形态,包括具有短原纤维(小于5微米的结间距离)、在小结点上交叉的原纤维以及在x和y方向上大概平衡的微结构。这些原纤维的宽度范围是90-320nm。

[0120] 更有趣的是,本发明实现的相对细胞响应也反映出在文献中报道的希望的内皮细胞响应。图22是与天然凝血酶形成血纤蛋白垫粘附的内皮细胞的2000倍SEM显微图,如Brunce等,“Endothelial Cell Spreading on Fibrin Requires Fibrinopeptide B Cleavage and Amno Acid Residues 15-42 of the  $\beta$  Chain(内皮细胞在血纤蛋白上的铺展需要血纤维蛋白肽B缺个和 $\beta$ 链的氨基酸残基15-42)”1992年3月,卷89,J.Clin.Invest.,第842-850页中所报道。该显微图由作者鉴定为表示希望的内皮细胞粘附,细胞显示出双向取向和与纤维性背景粘附的长丝状突出物。可以看到,该细胞的形态与粘附于图18-20中所示的本发明材料的细胞相似。

[0121] 图23显示植入犬动脉60天的购自W.L.戈尔及同仁股份有限公司(W.L.Gore& Associates, Inc.)的商品名GORE VIABAHN®的共价结合肝素的常规膨胀聚四氟乙烯(ePTFE)血管支架移植物的壁的截面。该商品的特征在于平均原纤维长度为约47微米的微结构和主要仅在一个轴上膨胀的微结构。在这个方面,该装置的本发明的血液接触表面与本发明的图11的第2列(标题为“ID的高度取向、挤出的管”)中所示的微结构类似。

[0122] 图23显示了与图顶部取向的流动腔接触的组织。实心箭头表示覆盖并且浸润管腔移植生物材料的代表性细胞纤维肌性新内膜。箭头线表示在ePTFE材料的空隙中的细胞核、红细胞和蛋白。

[0123] 图24显示来自包括按照下面的实施例3制成的本发明的血液接触表面的血管支架移植物的壁的截面,其在与图23的装置相同条件下植入犬动脉中持续相同的时间。本发明装置的微结构的特征在于约1.7微米的平均IND,和在其x和y方向上基本平衡的微结构。该血液接触表面与本发明中的图5类似。

[0124] 图24显示了与图像顶部的流动腔接触的细胞基质。实心箭头表示覆盖但不浸润管腔移植生物材料的代表性细胞纤维肌性新内膜。生物材料不含细胞核。图24中显示的细胞响应证明该细胞并不穿透本发明的材料的微结构。然而,细胞看上去成功地粘附于人造基材的表面并且在该装置的流动表面上建立了健康的内皮细胞层。

[0125] 可以注意到,认为可以采用多种材料来实现本发明的益处。由于它们证实的生物相容性,当然需要诸如PTFE和FEP的含氟聚合物材料,但是按照本发明的教导制成的其他材料可提供相当的性能。例如,图25是包括本发明的生物相容性表面的聚己内酰胺聚合物(“尼龙6”)的静电纺丝纤维的10000倍SEM显微图。所示的这些纤维包括在结点处交叉的材料束。结点之间的各片段包括小于约5微米的长度。同样,微结构在x和y方向上是相对平衡的。

[0126] 热塑性含氟聚合物也可以形成本发明的生物相容性表面。如图26所示,可以制造包括在交叉小结点之间长度小于5微米的短链片段的聚偏二氟乙烯(PVDF)静电纺丝纤维。微结构在x和y方向上是相对平衡的。在这种情况下,使用NanoSpider NS Lab 500单位(北卡罗来纳州莫里斯维尔的Elmarco公司(Elmarco, Inc., Morrisville, NC))制备静电纺丝PVDF纤维的粘合垫。通过在4:1的二甲基甲酰胺(DMF):丙酮混合物中对KYNAR 710 PVDF(宾夕法尼亚州金戈夫普鲁西亚的阿科玛公司(Arkema Inc., King of Prussia, PA))的14%溶液进行纺丝形成PVDF材料。同时溶液中有90ppm的四乙基溴化铵以增强溶液电导率。纺丝条件为47.5kV, 135mm电极间距和23℃下35%的湿度。多种其他材料也可以是相似方式的静电纺丝,如聚酯、弹性体、含氟弹性体、水凝胶、丝心蛋白等。

[0127] 本发明的生物相容性表面的另一个示例如图27的SEM显微图所示。在该示例中,本发明的表面包括本文所述的结36和原纤维38的紧密微结构与ePTFE的组合,和氟化乙烯丙烯(FEP)的不连续涂层40。

[0128] 本发明的生物相容性表面可包含于多种产品,包括暂时导入体内的装置、植入体内的装置和体外接触血液的装置。并不旨在将本发明限于任意特定形式的装置,这些用途的各自示例示于下面的图28-51。

[0129] 图28A显示了包括至少一个包含本发明的生物相容性表面的支架元件44和移植物元件46的支架移植物装置42。在这个形式中,支架移植物42设计用于插入外周血管,如腿和手臂的动脉中,以治疗血管中的闭塞性或动脉瘤病症。可以在这种装置的支架元件44的内侧、外侧或内外两侧同时提供本发明的生物相容性表面。

[0130] 本发明的表面可以包括极强的材料,所述材料可以构建成由很少的几层材料构成的非常薄的血液接触装置,甚至是由许多层本发明的材料和/或本发明的聚合物与其他材料的组合构成的相对厚的装置。如此,用本发明的材料制成的装置可以包括的厚度范围为远小于0.1微米至5mm或更大,包括厚度<0.1mm、<0.05mm、<0.01mm、<0.005mm等的表面。

[0131] 图28B显示了图28A的支架移植物装置42的一端的放大图。这张图显示了在该装置的一个或两个末端上任选地添加一系列穿孔48,其穿过本发明的材料的至少一部分并且可以完全延伸穿过其厚度。如下面的实施例中进一步解释,这种穿孔48被认为辅助细胞粘附于该装置。可以通过多种方法制备这种形式的穿孔48,如用针或通过使用激光或加热设备。在所示的形式中,穿孔48的直径大约为100微米并且使用激光产生。

[0132] 图29显示了包含本发明的血液接触表面的支架移植物装置50,其配置用于插入大直径血管,如用于修复胸主动脉。该装置包括包含本发明的表面的移植物52和一种或多种设计用来递送和保持与血管壁接触的移植物元件的支架元件54。

[0133] 图30-32显示了包含本发明的血液接触表面的支架移植物装置56,其配置用来修复较大的、分叉状的血管,如腹主动脉。该装置在设计 and 构造上与Thornton等的美国专利7,682,380中所述的相似。该装置包括一个或多个移植物元件58和一个或多个支架元件60。图32显示了在腹主动脉62中展开的装置以修复其中的动脉瘤64。本发明的表面可以与Thornton等的专利中所述的相似方式应用于装置(有或没有使用额外的管元件)。

[0134] 图33是包含本发明的血液接触表面的血管移植物装置66的俯视图。该装置66以剖视显示,作为动脉68和静脉70之间的旁路植入患者前臂72(通常称为A-V通口移植物)。血管移植物66可以设置有强化材料74、环、应变消除器、弹性组分、外部和/或内部支架等,如在

各种血管移植物装置中通常设置的那样。同样,本发明的表面可以与一种或多种其他材料联用或者该血管移植物可以完全由血液接触表面材料构成。相似的血管移植物构建体可以用于多种其他目的,包括但不限于旁路手术、血管动脉瘤的修复、血管闭塞的修复等。

[0135] 本发明的材料的另一个考虑的用途是在装置中用于修复血管或器官中的缺陷。例如,图34和35显示了闭合装置74,如用于修复心脏隔膜上的开口的闭塞装置。该闭合装置包括扩张的框架76,如由镍和钢形成的框架,和可以包括或由本发明的生物相容性材料构成的覆盖物78。如图35所示,使用导管82将装置74递送到心脏80并且展开以堵塞心室86、88之间的开口84。用于该目的的本发明的表面的用途被认为有益于在原位上减轻对该装置的负面外来物体响应。本领域技术人员应理解存在多种其他的封堵器、可植入堵塞物或栓塞装置,其可以受益于包括本发明的生物相容性表面。

[0136] 本发明的生物相容性表面的另一个用途是片90,如图40所示。片90可以完全由本发明的材料构成,或者其可以包括在片90的一个或两个表面(和/或片的中间层)上设置有本发明的材料的复合材料。这种形式的片可以用于许多不同的目的,包括修复血管或器官中的洞或裂口、强化脆弱的血管或器官、原位制作解剖结构(如瓣膜)或用于这种片材料的现在已知和以后提出的任意其他用途。另外,片材料也可以制成其他形状,如卷起或另外形成管,和/或其他材料结合以形成其他装置,如支架移植物、封堵器、心脏瓣膜等。

[0137] 已经注意到,本发明的生物相容性材料可以形成各种瓣膜装置的瓣叶,如图37中所示的心脏瓣膜假体92。所示的心脏瓣膜92设计为通过导管递送并且在心脏内远端展开。同样,该瓣膜包含可扩张框架94和一种或多种由本发明的生物相容性材料形成或含有本发明的生物相容性材料的瓣膜瓣叶96A、96B、96C。包含本发明的材料的瓣膜也可包括能通过外科手术植入的瓣膜,以及可用于体内其他地方(如静脉系统中)的瓣膜。

[0138] 图38是包含本发明的生物相容性表面作为管的流动表面的体外血液管98的示意图。这种性质的管可用于透析、血液或血清递送、心肺器械或体外处理血液的任意其他应用中。可以完全由本发明的材料构成管或本发明的材料可以与其他材料结合,如血液接触材料用作常规血液管材料(如PTFE、尼龙、聚氨酯或硅氧烷)的内衬。

[0139] 本发明的生物相容性材料也可包含于仅暂时导入患者身体的装置中,如导管、气囊、血液过滤器装置、导引鞘管、导丝等。这类用途的两个示例示于图39和40。图39表示包含本发明的材料作为导管气囊上的气囊盖102的内腔气囊100。在这种情况下盖102采用本发明的材料作为其外(面对血液的)表面。在盖102中设置有单独的液密气囊104或其他可膨胀/可扩张元件以提供需要的功能。

[0140] 图40显示了另一个形式的包含本发明的生物相容性材料作为导管气囊的外表面108的内腔气囊106。在这种形式下,本发明的材料与气囊的承压元件整体结合。

[0141] 如上述示例所证明,本发明的生物相容性材料可以用于多种装置。这些示例只是本发明可以使用的可能方式的取样,并不旨在限制本发明可能如何受益于未来的医疗装置进展。本领域技术人员应理解虽然本发明的生物材料特别适用于血液接触应用,但是它们也可以用于没有直接血液接触的可植入或非可植入医疗应用中。

[0142] 可以看到,本发明的生物相容性材料的许多用途包括将材料成形为各种三维结构。下文参考图41-51所述的是如何从本发明的材料形成不同的本发明的管状装置的几个示例。这些示例旨在说明可以使用本发明的生物相容性表面的许多方式并且不限制其他可

能的用途。

[0143] 图41、42和43显示了将本发明的材料形成片、膜或带(通常全部称为“膜”)并将其形成管的三种基本方法。图41证明了可以通过围绕心轴螺旋缠绕本发明材料的窄膜112来铺叠管而形成管110。所述膜包括边缘114a、114b。

[0144] 或者,图42证明可以通过纵向沿着管110的最终轴施加一种或多种膜材料112的条来形成管110。

[0145] 另外,图43证明可以通过环绕膜112(即,以通常称为“卷烟缠绕”的方式)形成管110。

[0146] 对于图41-43的上述各管状构建,应理解缠绕可以包括单层材料或在另一层上施加的许多层。这种缠绕可以通过以下方式实现:在各缠绕上重叠膜材料的边缘或可以排列材料使得边缘与另一个边缘毗连,或者,在多层应用的情况中,可以在任意给定的层中的膜边缘之间留下空间。可以通过向缠绕的管施加热和/或压力来将管的各层结合在一起,和/或通过向缠绕的管施加缝合、紧钉、粘合剂或其他结合试剂以助于将其结合在一起。在各种这些情况中,由此形成的膜管包括至少一种包埋于膜管元件的厚度中的接缝。应理解所述方法各自可以单独或互相组合使用和/或与其他管状装置联用(如与单独缠绕或无缝管联用)。另外,如下文详述,本发明的材料可以与管中的其他材料组合以得到另外的益处。

[0147] 图44是适于运载血液的由多层本发明的膜构成的管114的示意图。施加约0.0005mm厚度的膜,管的厚度可以是0.0005mm(单层膜)到5mm或更大(在一个其他的膜上施加许多层膜)。管的内腔116表示具有小于5微米的结间距离的微结构的本发明的生物相容性表面。可以仅使用热和压力,而不需要单独的粘合剂将各层膜粘合在一起。

[0148] 图45显示的是加入一个或多个支架118a,118b或其他与管114相连的可膨胀元件或增强元件的图44中所示的管114。支架118可以通过任意合适的方式连接,包括通过粘合剂、缝线、带、热或激光结合、与另一种管状结构的夹心等。在所示的示例中,使用膜/粘合剂复合物带120来连接支架118。

[0149] 图46是由本发明的生物相容性材料制成的管122的另一个示例的示意图。在该构建体中,多层本发明的膜124施加在另一层膜上,同时在一些或全部的膜之间采用连续或不连续的粘合剂层126以帮助将这些层保持在一起。该用途的合适粘合剂可以包括FEP、EFEP、THV、含氟弹性体(如TFE/PAVE共聚物)、尼龙、聚酯、聚氨酯等。管122包括具有按照本发明的血液接触表面的内腔128。

[0150] 图47显示的是加入一个或多个支架130a,130b或其他与管122相连的可膨胀元件或增强元件的图46中所示的管122。同样,支架130可通过任意合适的方式与管相连。在所示的示例中,使用膜/粘合剂复合物带132来连接支架130。

[0151] 图48是由本发明的材料制成的管134的另一个示例的示意图。在该示例中,管134包括包含本发明的生物相容性表面的内管组件136和包含,例如不同的材料或微结构(如具有大于6微米结间距离的微结构的常规无缝血液导管(例如,常规膨胀的PTFE人造血管))的外管组件138。如先前所述,可以通过热和压力和/或通过使用粘合剂层140将内管组件136和外管组件138保持在一起。管134包括具有本发明的生物相容性表面的内腔142。

[0152] 图49显示的是加入一个或多个支架144a,144b或其他与管134相连的可膨胀元件或增强元件的图48中所示的管134。同样,支架144可通过任意合适的方式与管相连。在所示

的示例中,使用膜/粘合剂复合物带146来连接支架144。

[0153] 图50是由本发明的材料制成的管148的另一个示例的示意图。在该示例中,管148包括包含本发明的表面的内管组件150和包含,例如不同的材料或微结构(如具有大于6微米结间距离的微结构的常规无缝血液导管(例如,常规膨胀的PTFE人造血管))的外管组件152。可以在内组件和外组件之间夹心一种或多种另外的材料层,如连续或不连续粘合剂层154、和其他材料层156(如无孔材料以防止流体透过管)、药物递送材料、弹性体、弹性体材料、结构和/或支持元件、致密的膨胀的含氟聚合物、不透性或部分不透性的涂层、粘合剂的涂层、药物和其他生物活性物质等。管148包括具有本发明的表面的内腔158。

[0154] 图51显示的是加入一个或多个支架160a,160b或其他与管148相连的膨胀元件或增强元件的图50中所示的管148。同样,支架160可以通过任意合适的方式与管相连,并且可以与管的内部、外部和/或管内相连。在所示的示例中,使用膜/粘合剂复合物带162来连接支架160。

[0155] 已经注意到,在本发明的膜和表面中提供平衡的微结构被认为是需要的。通过基质拉伸强度在两个正交方向上的比率接近一的程度来表示膜强度的平衡。平衡的膜通常展现出约4:1或更低的比率,并且更优选2:1或更低,甚至更优选1.5:1或更低,最优选约1:1的比率。

[0156] 测试方法和实施例:

[0157] 通过本发明的下面的测试方法和实施例可以更好地理解本发明。应理解,以下的实施例仅用于说明的目的,并不用来构成对本发明范围的限制。

[0158] 由于它们平衡的微结构,含氟聚合物的膜,尤其是四氟乙烯(TFE)的共聚物和膨胀聚四氟乙烯的膜具有几大益处,包括提供更均匀的结构和平衡的强度。对于一些应用甚至更需要拥有非常高强度的平衡的微结构膜,这对于具有低轮廓要求的应用(如脉管内递送的支架移植物等)具有特别的价值。较高的强度也可以使用较薄的膜,其有助于高度需要的降低装置轮廓的能力。此外,强膜更好地在装置经受高压、压力脉冲、磨损等的情况下耐受断裂。

[0159] 对于一些用途,需要提供可以有助于其功能的一个或多个涂层的生物相容性表面。例如,表面用作血管假体时,可能需要包括如肝素、紫杉醇(paclitaxel)、西罗莫司、地塞米松、雷帕霉素或其他治疗剂或生物活性剂的涂层。特别希望的是与血液接触表面共价结合或者以其它方式粘附的肝素涂层,如Sholander的美国专利6,461,665,以及Holmer的美国专利6,559,132,两者都转让给瑞典的卡梅达公司(Carmeda AB)。其他可以与本发明一起使用的广泛应用的治疗剂包括,但不限于抗血栓药、抗凝血剂、抗血小板药、溶栓剂、抗增殖剂、抗炎药、增生和再狭窄抑制剂、平滑肌细胞抑制剂、抗生素、抗微生物剂、镇痛药、麻醉剂、生长因子、生长因子抑制剂、细胞粘附抑制剂、细胞粘附促进剂和可以增强新内膜形成(如内皮细胞生长)的药物。

[0160] 在实施例中采用的测试方法:

[0161] 膜渗透性

[0162] 由格里秒(Gurley second)或弗雷泽数(Frazier number)来表征渗透性。由较低的格里秒(即,在给定的压力下给定体积的空气穿过膜所需时间较少)或较高的弗雷泽数(即,给定的压力降和样品面积下空气穿过膜的流速)证实渗透性增加。

[0163] 格里测试

[0164] 格里空气流量测试测量在12.4cm水压下100cm<sup>3</sup>空气流动通过6.45cm<sup>2</sup>样品的时间(以秒计)。样品在透气度测试计型号为4340的格里自动透气度测试计(Gurley Densometer Model 4340 Automatic Densometer)或相当的设备中进行测试。对格里值小于约2秒的制品进行弗雷泽数测试,因为该测试为高度可透过制品的表征提供更可靠的数值。取至少三次测量的平均值。

[0165] 弗雷泽测量

[0166] 弗雷泽渗透率读数是穿过测试样品的压力降差为12.7mm水柱时空气的流动速率,单位是立方英尺每平方米样品面积每分钟。通过以下方式测量空气渗透率:把测试样品夹入有圆形垫圈凸缘的固定装置,其提供17.2cm直径的圆形开口。样品固定装置的上游侧与流量计连接,该流量计与干燥压缩空气源对接。样品固定装置的下游侧是对大气开放的。测量穿过样品的流速,并记录为弗雷泽数。取至少三次测量的平均值。弗雷泽数的数据可以通过以下等式转化为格里数:格里=3.126/弗雷泽,其中格里数以秒为单位表示。

[0167] 爆破强度测量

[0168] 爆破强度测试测量使管机械断裂所需的水压。通过将0.8mm厚胶乳管层叠衬垫至8.0mm OD(外径)来制备8mm膜管样品。通过将0.4mm胶乳管层叠衬垫至4.8mm OD来制备5mm膜管样品。衬垫的样品被切至约140cm。小金属软管被插入到衬垫的样品的一端并且用夹具保持位置以产生不透水的密封。相似的夹具放置在样品的另一端。通过与自动传感器相连的金属软管以69kPa/s的速率将室温水泵入样品中,该传感器记录在管样品机械断裂之前所达到的最大压力。取三次测量的平均值作为爆破强度的值。

[0169] 泡点测试

[0170] 由泡点(BP)值来表征孔径。较高的泡点值(空气气泡穿过湿润的膜样品所需的压力)表示较小的孔径。使用毛细管流动气孔计(型号CFP 1500AEXC,购自纽约州伊萨卡的多孔材料公司(Porous Materials Inc., Ithaca, NY)),根据ASTM F316-03所述的一般方法或相当的过程和/或设备测试泡点和平均流量孔径。将样品膜放置于样品室并用表面张力为约20达因/cm的SilWick聚硅氧烷流体(购自多孔材料公司(Porous Materials Inc.))润湿。样品室的底部夹具具有直径2.5cm,厚3.2mm的40微米多孔金属盘插入件(康涅狄格州法明顿的莫特冶金公司(Mott Metallurgical, Farmington, CT))或相当的设备,样品室的顶部夹具具有直径为3.175mm的洞。使用Capwin软件或相当的软件,按照下表所示设定以下参数。所示泡点和平均流量孔径的数值是两次测量的平均值。

[0171]

| 参数               | 设定点    | 参数              | 设定点 |
|------------------|--------|-----------------|-----|
| 最大流量<br>(cc/m)   | 200000 | 最小当量时间<br>(s)   | 30  |
| 气泡流量<br>(cc/m)   | 100    | 压力摆幅(cts)       | 10  |
| F/PT (旧气泡<br>时间) | 50     | 流量摆幅(cts)       | 50  |
| 最小气泡压力<br>(PSI)  | 0      | 平衡器             | 3   |
| 零点(s)            | 1      | 平均器             | 20  |
| 阀 2 增量(cts)      | 10     | 最大压差(PSI)       | 0.1 |
| 压力调节器增<br>量(cts) | 1      | 最大流量差<br>(cc/m) | 50  |
| 脉冲延迟(s)          | 2      | 起始压力(PSI)       | 1   |
| 最大压力(PSI)        | 500    | 起始流量<br>(cc/m)  | 500 |
| 脉冲宽度(s)          | 0.2    |                 |     |

#### [0172] 厚度测量

[0173] 将膜放置于Kafer FZ1000/30厚度卡规(德国,巴登-符腾堡州的凯发量表公司(Käfer Messuhrenfabrik GmbH,Villingen-Schwenningen,Germany))的两块平板之间或任意其他合适的卡规或其他可接受的测量技术对隔膜厚度进行测量。取至少三次测量的平均值。

#### [0174] 拉伸断裂负荷测量和基质拉伸强度(MTS)计算

[0175] 使用装配有平面夹具(flat-faced grip)和0.45kN负载单元的INSTRON5564拉伸测试仪或任意相当的拉伸测试设备测量膜和管的拉伸断裂负荷。量规长度为5.1cm并且十字头速度为51cm/分钟。样品长度为12.7-15.2cm。膜样品宽度为2.5cm。使用每个样品4层来测试重量小于1g/m<sup>2</sup>的膜以增加测量的分辨率。使用梅特勒-托伦脱AG204型号天平(Mettler Toledo Scale Model AG204)或相当的设备对各样品称重,再使用Kafer FZ1000/30厚度量规或相当的设备测量样品的厚度。然后样品在拉伸测试仪上单独进行测试。取测得的至少三次最大负荷(即峰值力)的平均值。采用以下等式计算纵向和横向的基质拉伸强度(MTS):

[0176]  $MTS = (\text{最大负荷} / \text{横截面积}) \times (\text{PTFE的堆积密度}) / \text{多孔隔膜密度}$ ,

[0177] 其中PTFE和FEP的堆积密度为2.2g/cc。

[0178] 扫描电子显微镜 (SEM) 显微图

[0179] 通过用导电碳粘合剂将样品安装在12.7mm直径的铝封片上制备SEM的样品。当安装时, 安装的样品是绷紧的以最小化微结构中的松弛。样品表面放置在带有铜带的封片上并且在Emitech K575X系统或相当的设备中接受铱溅射镀膜。使用2.0kV的电子束能量由Leo Supra 35 VP或相当的设备收集SEM图像。当放大10000倍时, 选择最终的夹缝和工作距离来将电场(field)的深度限制在小于5 $\mu$ m。管样品的轴向(或膜样品的纵向)对应于图像的垂直或水平方向。这些图像以TIF形式保存, 分辨率为至少1像素/10nm, 512 x 512的最小尺寸和重叠校准的比例尺。用于结间距离、结宽度、原纤维宽度和原纤维取向测量的成像的微结构应该是发现在取样的大多数膜表面或装置表面中分布的微结构。

[0180] 结间距离 (IND)

[0181] 使用马里兰州贝塞斯达的MediaCybernetics公司(MediaCybernetics Inc., Bethesda, MD)的基于PC的Image-Pro® Plus 6.3版软件或相当的设备测量结间距离。输入10000倍放大下得到的SEM图像的TIF文件并按照图像中的重叠比例尺校准。测量了相邻的一对结的相邻边界之间的直线距离。在微结构的特定表面(very surface)(结构的最顶层部分, 如果可辨别的话)上进行测量。并不在特定表面上出现的微结构的部分从测量中排除。丢弃与任意其他插入的结的边界交叉的测量的线。所示的结间距离是各图像中30或更多(例如32)根最长线的测量平均值。

[0182] 原纤维宽度

[0183] 使用MediaCybernetics公司(MediaCybernetics Inc.)的基于PC的Image-Pro® Plus 6.3版软件或相当的设备测量原纤维宽度。输入10000倍放大下得到的SEM图像的TIF文件并按照图像中的重叠比例尺校准。在微结构的特定表面(结构的最顶层部分, 如果可辨别的话)上进行测量。并不在特定表面上出现的微结构中的原纤维从测量中排除。测量与原纤维取向正交的原纤维宽度的直线距离。在各原纤维的最宽点处测量线。所示的原纤维宽度值是各图像中至少30个最宽线的测量平均值。

[0184] 在X和Y方向上结间距离的比率

[0185] 已经注意到, 可以通过比较垂直方向上微结构的结间距离来确定本发明的血液接触表面的微结构的平衡度。这可以通过如上述沿着微结构的第一条轴测定结间距离, 然后沿着与第一条轴垂直的轴测定微结构的结间距离来完成。将两个垂直的结间距离相除得到比率。应理解如果IND的比率 $<1$ , 则该比率可以颠倒为Y:X的比率。

[0186] 结的宽度

[0187] 如上所述, 可以通过采用使用大约2000V EHT的生物材料的代表性10000倍放大的SEM显微图来测定本发明的生物相容性表面的微结构的结宽度。从该显微图中, 选择至少30个最粗的结的代表性样品。测量各最粗的结的大约最厚的部分, 测定结宽度。所示的数值是各图像中32个最宽的结的平均值。或者, 也可以通过采用之前测定IND所述的十字准线选择方法进行结宽度的测量。

[0188] 原纤维取向

[0189] 使用MediaCybernetics公司(MediaCybernetics Inc.)的基于PC的Image-Pro® Plus 6.3版软件或相当的设备测量原纤维取向。使用来自原纤维宽度测量的经校准的图

像。用虚直线标记管的轴向(或膜的“纵向”(即聚合物膨胀的方向))。对与原纤维宽度测量相同的原纤维进行角度测量并在相同的位置上取测量的角度。沿着原纤维与它们的取向平行绘制粗直线。测量的角度为粗直线和虚直线之间的锐角。所示的原纤维取向是各图像中32个角度的测量平均值。

## 实施例

### [0190] 实施例1:

[0191] Malhotra的美国专利4,576,869中所述的一个实施例的高分子量PTFE粉末的细粉末与Isopar K(弗吉尼亚州费尔法克斯市埃克森美孚公司(Exxon Mobil Corp., Fairfax, VA))以0.160g/g细粉末的比例掺混。将经过润滑的粉末压入圆筒以形成球粒,并放入设定为70℃的烘箱中约12小时。对经压制并加热的球粒进行柱塞式挤出以产生约15.2cm宽×0.73mm厚的带。在将卷压延至0.51mm的厚度之间,产生了两个分开的带卷并且层叠在一起。然后将带横向拉伸至56cm(即,3.7:1的比率)并再次绷紧。在辊之间,带同时在纵向上延伸并且在250℃下干燥。第二组辊和第一组辊之间的速度比(即扩展比)为4:1。然后在约350℃的温度下使得经过纵向膨胀的带进行横向膨胀到27:1的比率,之后在设定为约380℃的烘箱中绷紧并加热约25秒。该过程产生了具有高度原纤化的紧微结构的薄膜。该实施例的膜的性质示于图11的表中标题为“本发明的膜,第1个实施方式”的列中。

[0192] 用牺牲性的0.03mm厚的聚酰亚胺螺旋状缠绕8.2mm圆形不锈钢心轴,使用6.0mm/转的节距使聚酰亚胺分开6.4mm的宽度。上述的膜分开至6.4mm的宽度并且以2.8和2.5mm/转的单独节距在聚酰亚胺上施加两个交叉层的螺旋包卷。样品在设定为440℃的32mm内径石英/碳感应加热烘箱中绷紧并加热约50秒。在冷却至室温后,从心轴上移下样品并且从ePTFE移植物的内径上去除牺牲性的聚酰亚胺。在图12的表中标题为“4层第1个实施方式的本发明的膜,交叉层(Cross-Plied)”的列中示出这种膜管实施例的性质。

### [0193] 实施例2:

[0194] 将Baillie的美国专利号6,541,589中所示并揭示的PTFE聚合物的细粉末与Isopar K(美国弗吉尼亚州费尔法克斯市埃克森美孚公司)以0.209g/g细粉末的比例掺混。将经过润滑的粉末压入圆筒以形成球粒并放入设定在49℃的烘箱内处理大约12小时。对经压制并加热的球粒进行柱塞式挤出以产生约15.2cm宽×0.73mm厚的带。在将卷压延至0.40mm的厚度之间产生了两个分开的带卷并且层叠在一起。然后将该带横向拉伸至宽度约为32cm(即以4.7:1的比例拉伸),在230℃的温度下干燥。干燥的带在温度设定为345℃的加热板上的一组辊之间纵向膨胀。第二组辊和第一组辊之间的速度比为22:1。然后使纵向膨胀的带在大约350℃的温度下横向膨胀至41:1的比例,然后再次绷紧并在设定为380℃的烘箱内加热大约45秒。该过程产生了具有与Bacino等的美国专利号7,306,729中所揭示的那些非常相似的高原纤化紧微结构的极强和薄的平衡的膜。该实施例膜的性质列于图11的表中标题为“本发明的膜,第2个实施方式”的列中。

[0195] 牺牲性的0.10mm(壁)厚ePTFE管在8.0mm圆形不锈钢心轴上拉伸并且然后螺旋缠绕牺牲性的0.03mm厚的聚酰亚胺,使用约12.0mm/转的节距以12.7mm的宽度分开该聚酰亚胺。上述膜分开至14.0cm的宽度并且在聚酰亚胺上施加60圈圆周缠绕。样品被绷紧并在设定为370℃的Greive NT-1000烘箱中加热约10分钟。在冷却至室温后,从ePTFE移植物的内

径中去除心轴和牺牲性材料。在图12的表中标题为“60层第2个实施方式的本发明的膜，圆周缠绕”的列中示出这种膜管实施例的性质。

**[0196] 实施例3:**

**[0197]** Malhotra的美国专利4,576,869中所述的一个实施例的高分子量PTFE聚合物的细粉末与Isopar K(弗吉尼亚州费尔法克斯市埃克森美孚公司(Exxon Mobil Corp., Fairfax, VA))以0.160g/g细粉末的比例掺混。将经过润滑的粉末压入圆筒以形成球粒,并放入设定为70℃的烘箱中约12小时。对经压制并加热的球粒进行柱塞式挤出以产生约15.2cm宽×0.73mm厚的带。在将卷压延至0.51mm的厚度之间产生了两个分开的带卷并且层叠在一起。然后将带横向拉伸至56cm(即,3.7:1的比率)并再绷紧。在辊之间,带同时在纵向上延伸并且在250℃下干燥。第二组辊和第一组辊之间的速度比(即扩展比)为4:1。然后在约350℃的温度下使得经过纵向膨胀的带进行横向膨胀到27:1的比率,之后在设定为约380℃的烘箱中绷紧并加热约25秒。该过程产生了具有高度膨胀的紧微结构的薄膜。

**[0198]** 用牺牲性的0.03mm厚的聚酰亚胺螺旋缠绕5mm圆形不锈钢心轴,使用约6.4mm/转的节距将该聚酰亚胺分开至6.4mm的宽度。上述的膜分开至6.4mm的宽度并且以5.6和5.5mm/转的单独节距在聚酰亚胺上施加两个交叉层的螺旋包卷。样品被绷紧并且在设定为380℃的32mm内径的SS感应加热烘箱中预热约40秒,之后在设定为575℃的强制通风加热烘箱中加热约20秒。在冷却至室温后,从ePTFE移植物的内径中去除心轴和牺牲性聚酰亚胺。

**[0199]** 使用Martin等的美国专利号6,042,605中所述的一般过程,通过5cm长的自扩张型支架(其上具有螺旋缠绕的0.15mm直径镍导线以及0.02mm厚的FEP/ePTFE移植物粘附膜)将上述的移植物转化为5mm直径。在支架移植物的一端,移植物的轮廓设置为与导线的缠绕纹路相匹配。

**[0200]** 然后对所得的支架移植物的无轮廓端进行穿孔,其具有穿过移植物材料的壁的洞。使用具有旋转控制的25 W CO<sub>2</sub>激光来产生穿孔。支架移植物安装在不锈钢心轴上,该心轴已经轻微喷砂以有助于激光能量扩散。由于预期没有细胞能够渗透通过微结构,穿孔被认为提供了细胞的穿壁通道,并且因此促进了通过移植物中的洞的快速内生长。通孔直径大约为100μm并且以三角形图案排列在支架框架顶端中。该图案的大小受限以确保激光束不会破坏镍支架。随着其设计,支架框架含有各种尺寸的顶端。同样,有轮廓的末端相比直末端需要较少的穿孔图案。在较大的顶端激光产生大约33个洞;在较小的顶端激光产生大约18个洞。在激光照射之后,清洁并检查该装置。

**[0201]** 使用Sholander的美国专利6,461,665和Holmer的美国专利6,559,132中所述的一般过程,上述支架移植物接受共价结合的肝素涂层。其然后加载在使用常规过程的GORE VIABAHN®内置假体(亚利桑那州弗拉格斯塔夫的W.L.戈尔及同仁股份有限公司)商业递送系统中。

**[0202]** 上述肝素涂覆的支架移植物脉管内植入犬类对象的右颈动脉中。对象在植入后所接受的唯一药物是每天81mg阿司匹林和50mg潘生丁。在60天后,无痛处死该动物并且取出该装置。对塑料包埋的样品的表面SEM和组织学研究揭示了沿着该装置的全长的管腔移植物材料没有细胞穿透。这一过程的代表性的组织学切片如本文中图26和27所示。

**[0203]** 对本领域技术人员而言显而易见的是,可以在不偏离本发明的精神或范围的情况下对本发明进行各种修改和变动。因此,本发明应涵盖对本发明的这些修改和变动,只要这

些修改和变动在所附权利要求及其等同方案的范围之内。

现有技术  
原始 250x

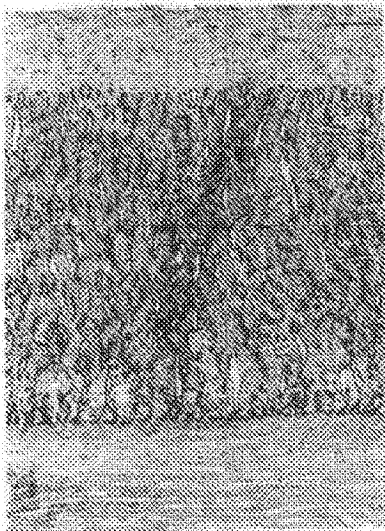


图1

现有技术  
原始 1000x

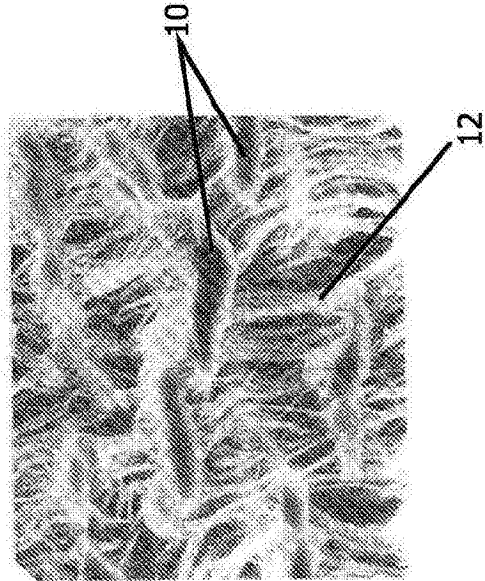


图2

现有技术

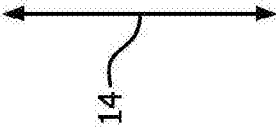
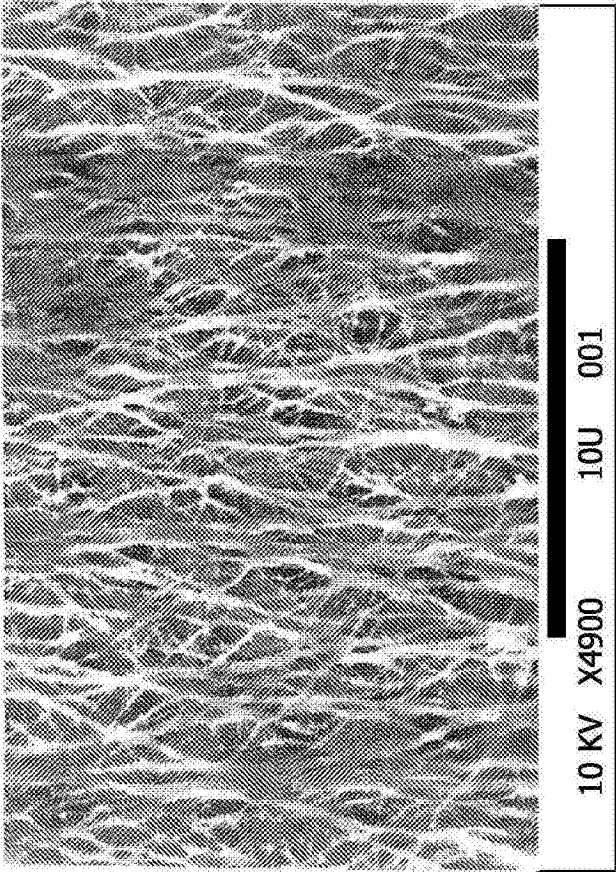


图3

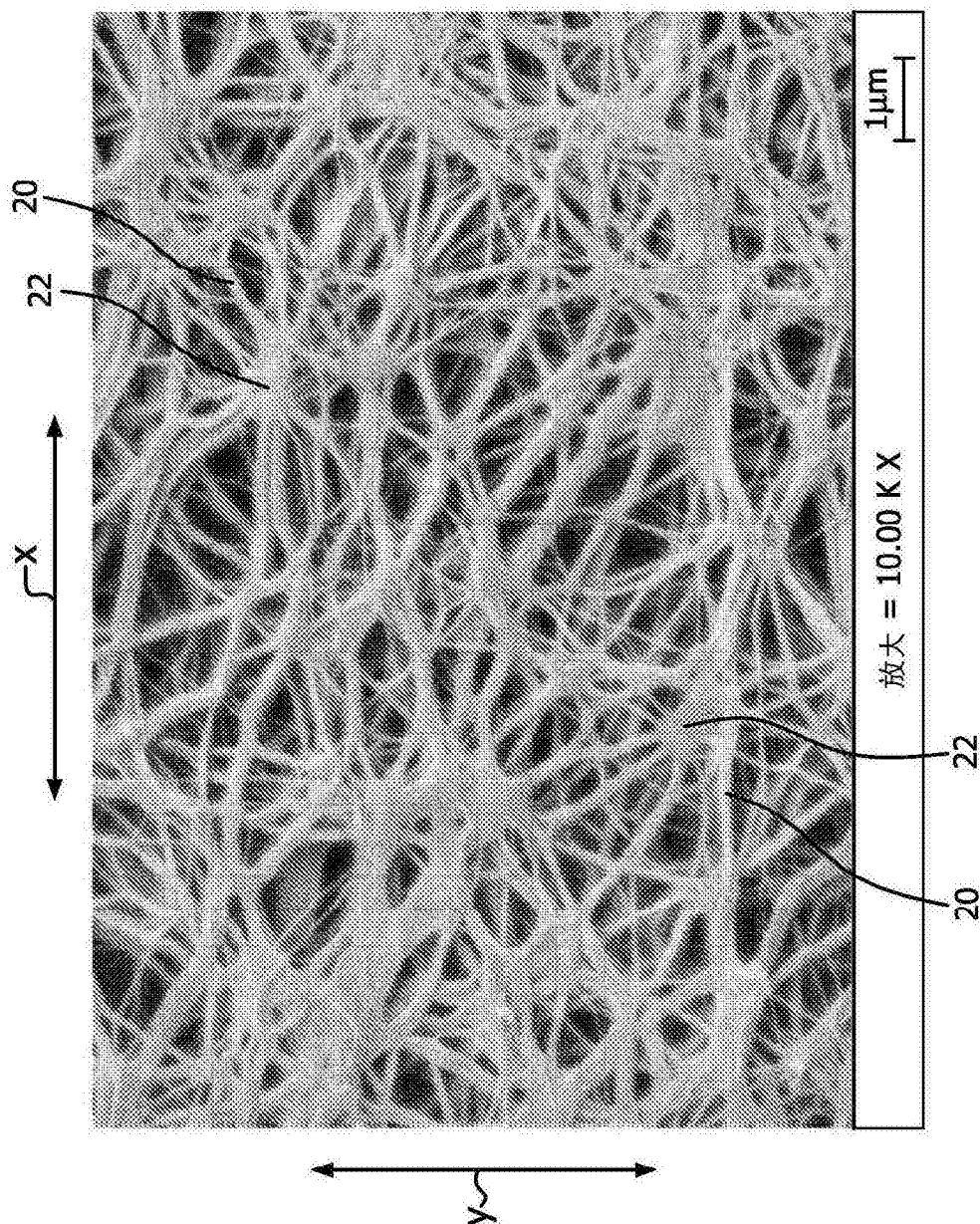


图4

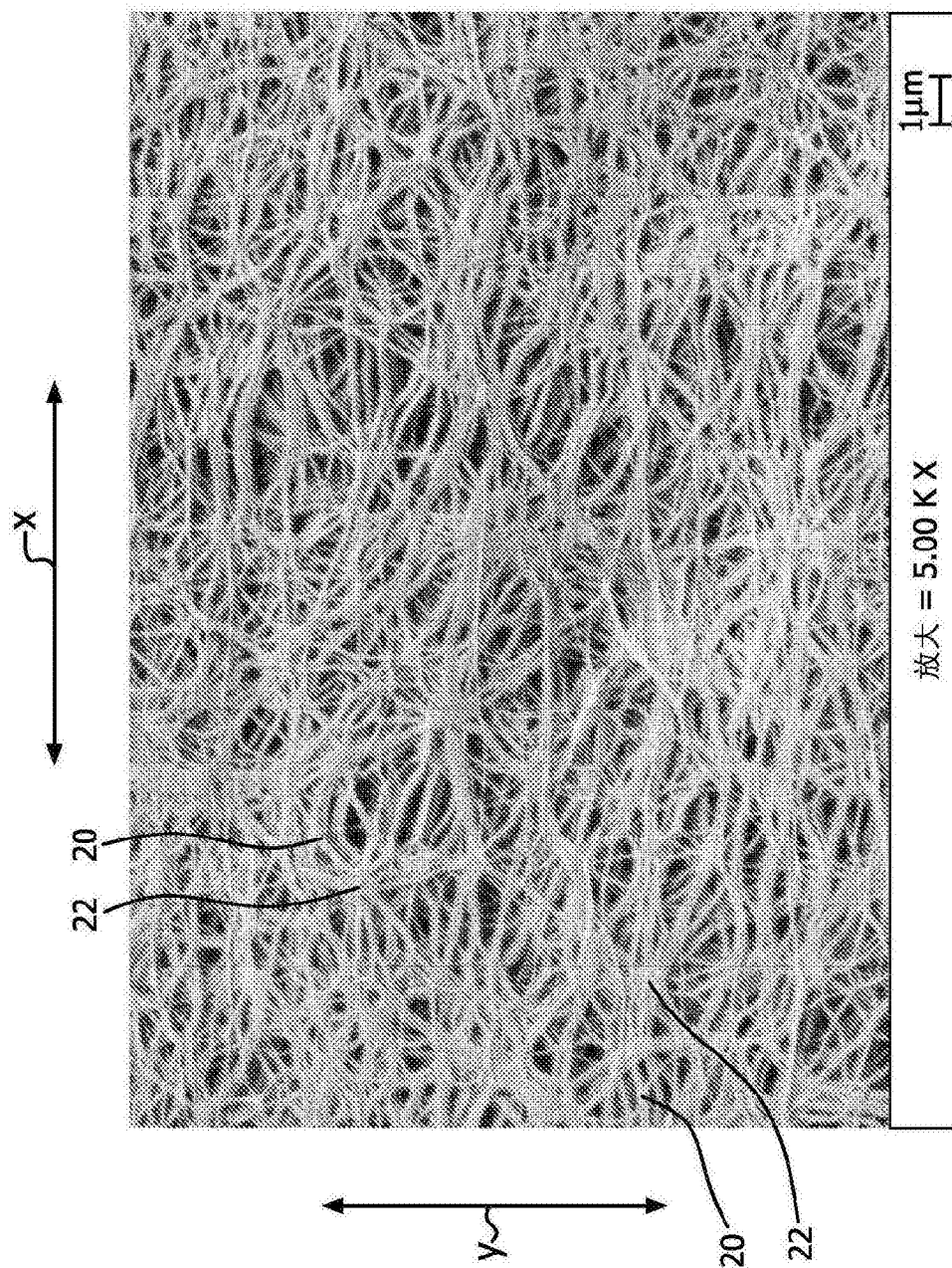


图5

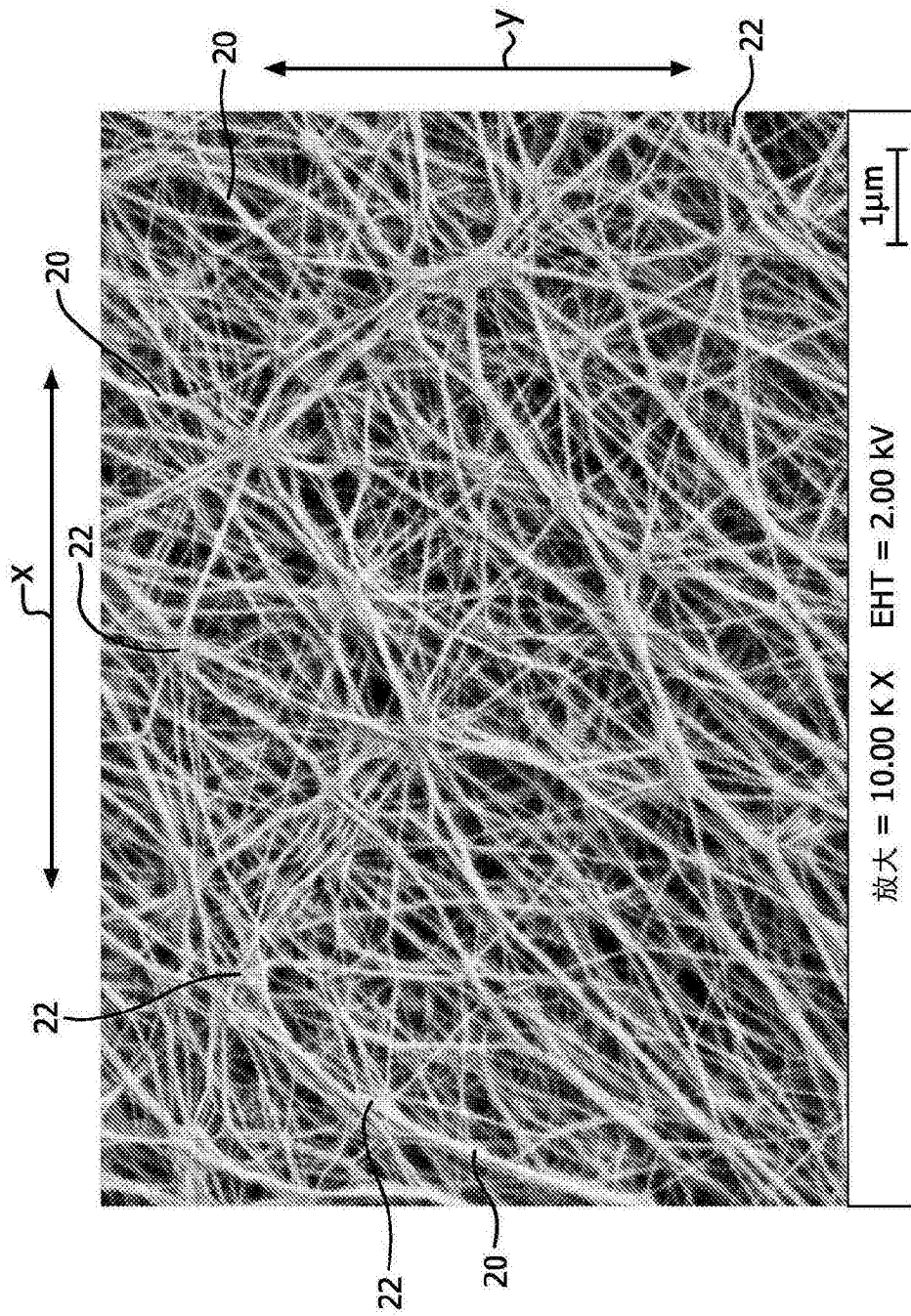


图6

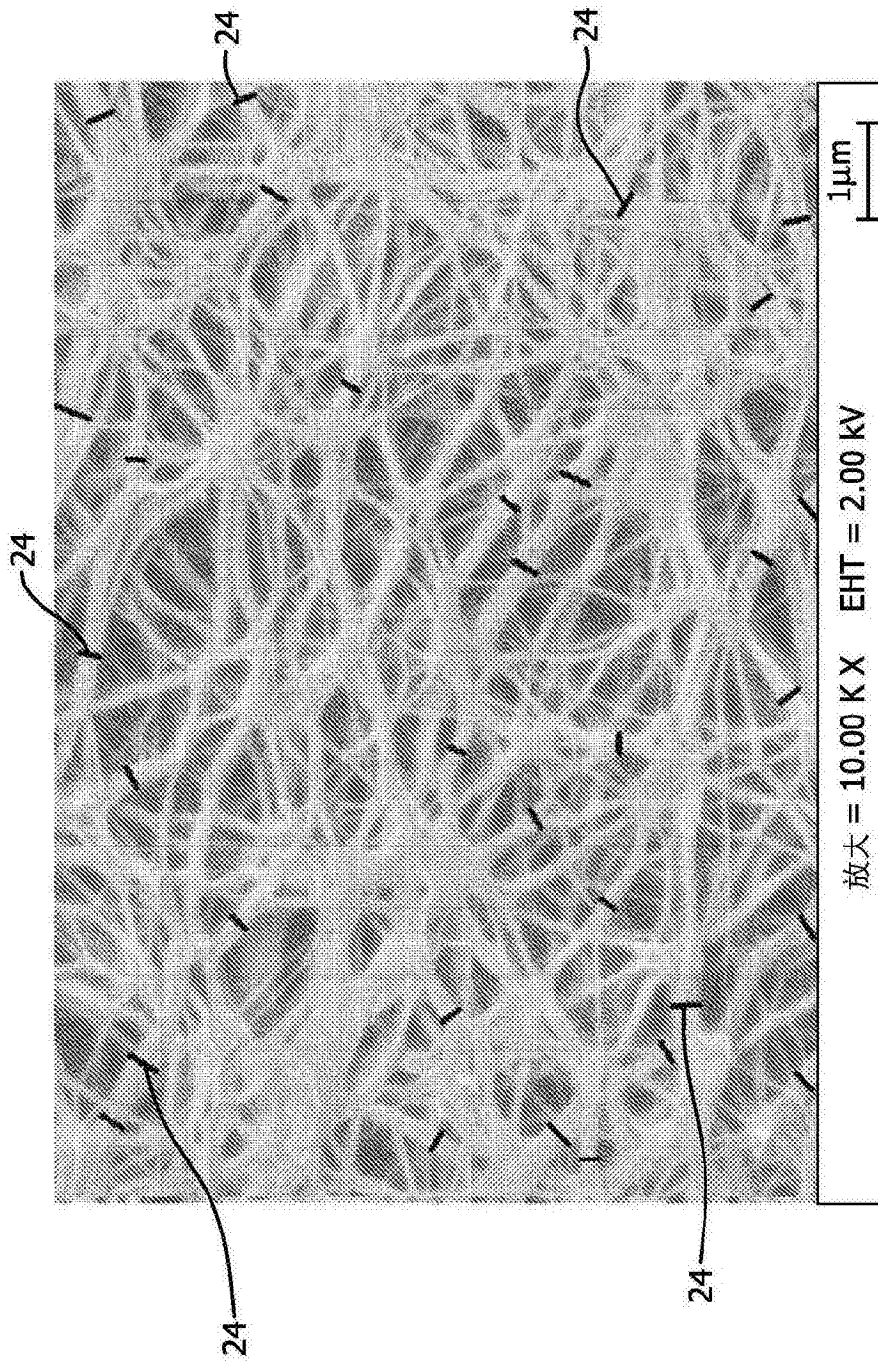


图7

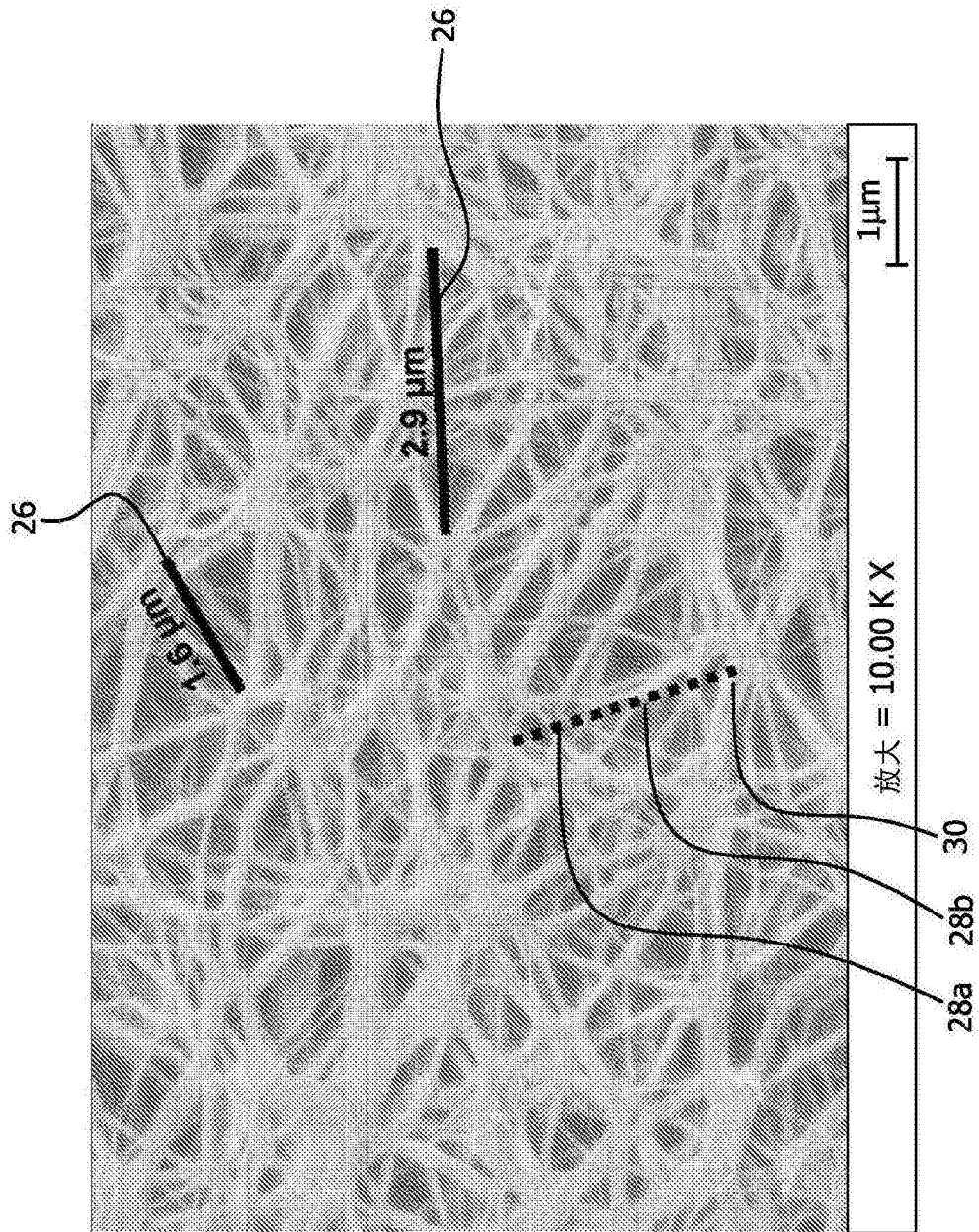


图8A

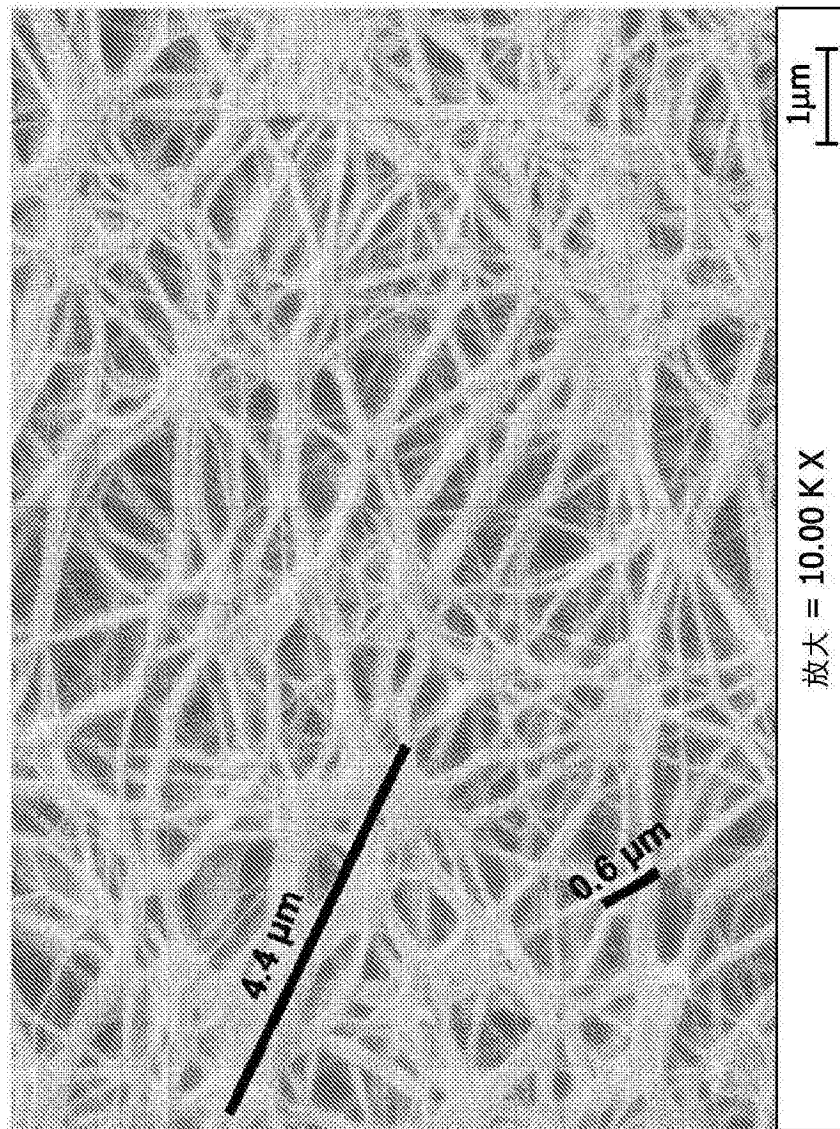


图8B

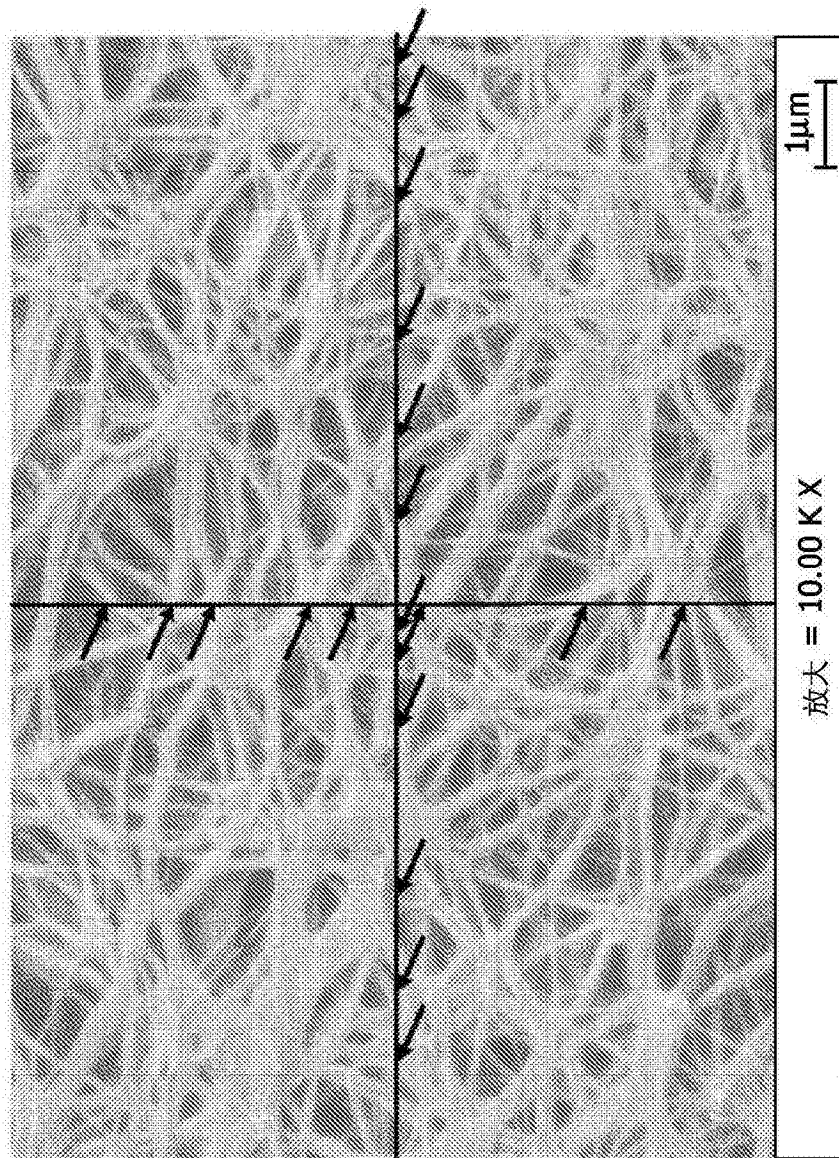


图8C

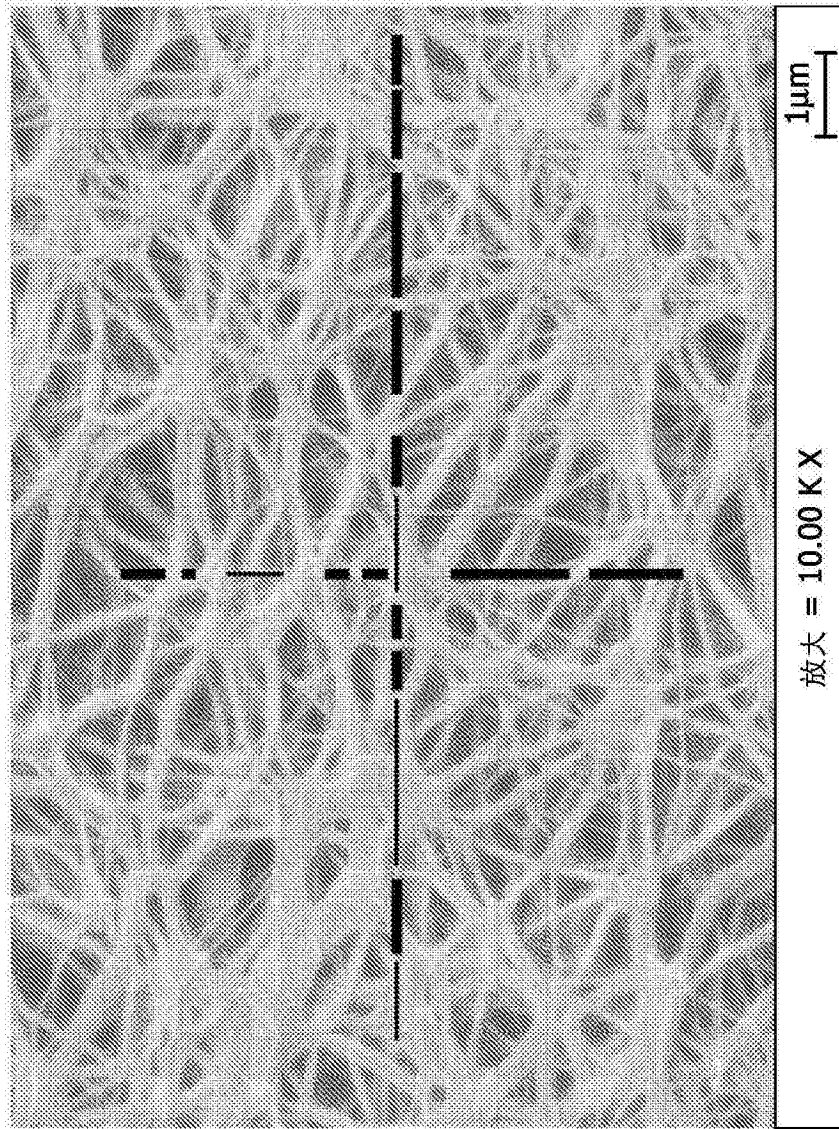


图8D

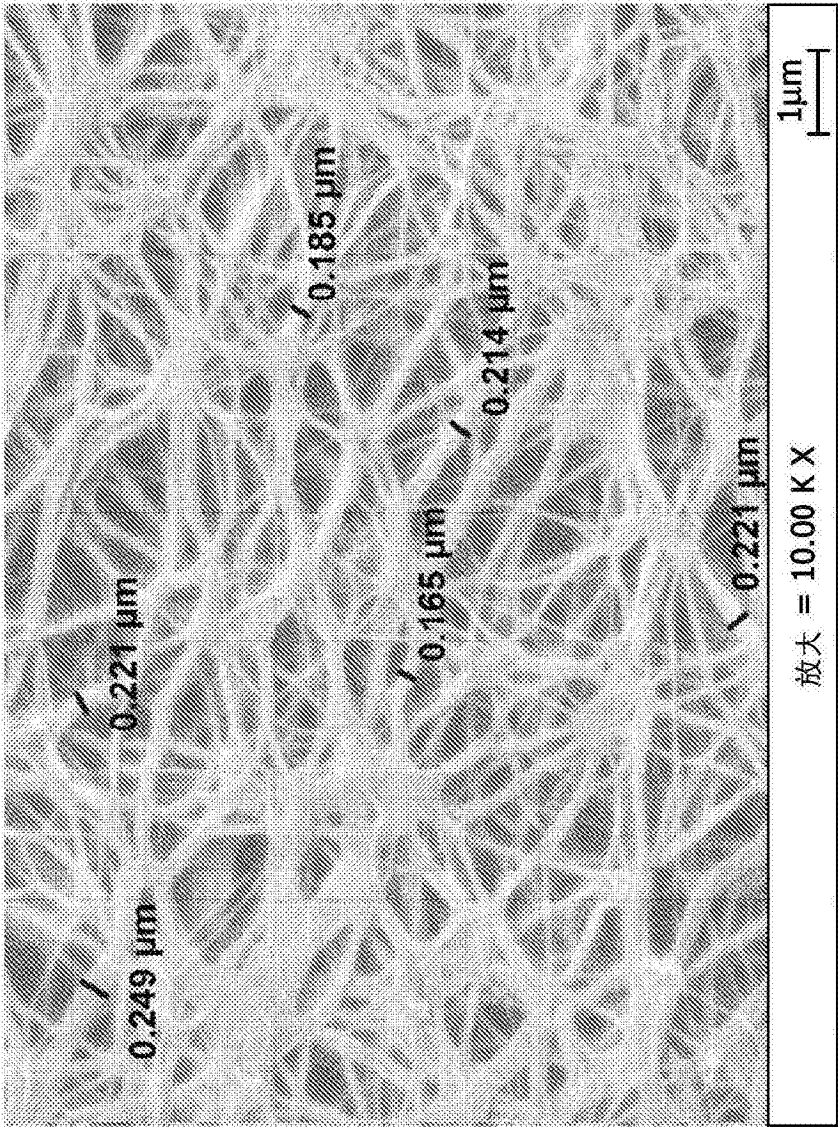


图9

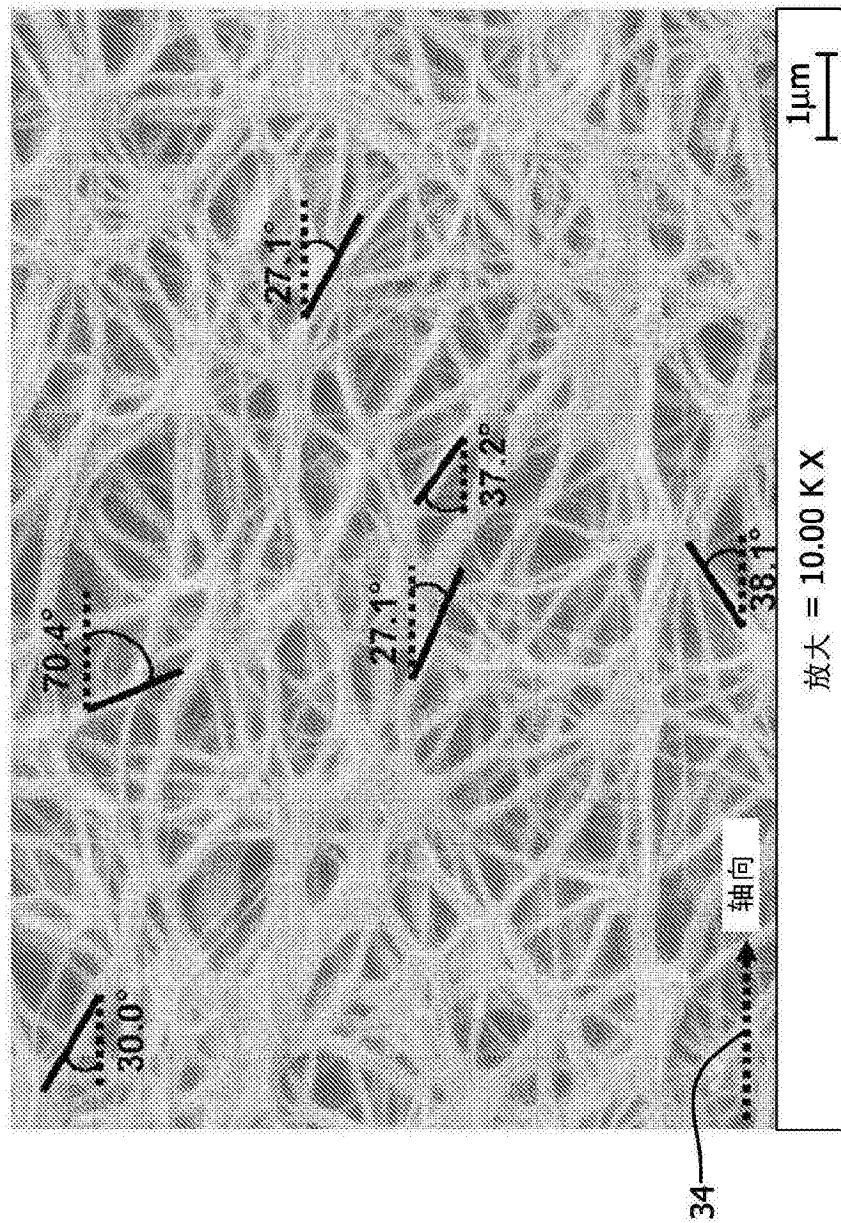


图10

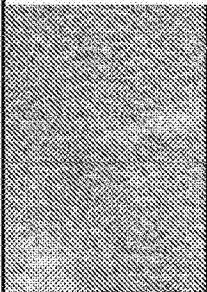
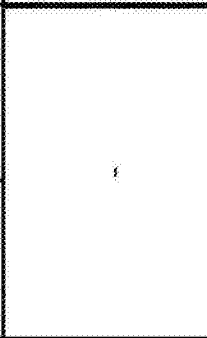
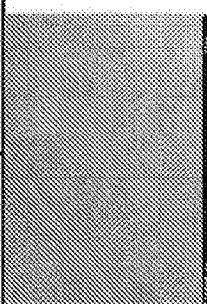
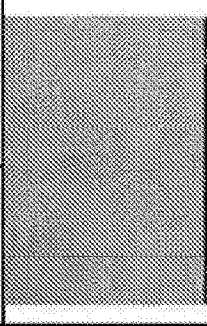
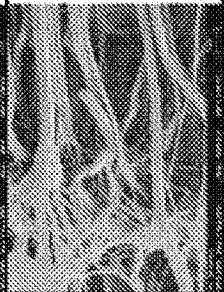
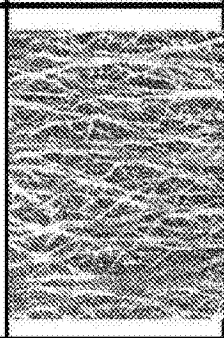
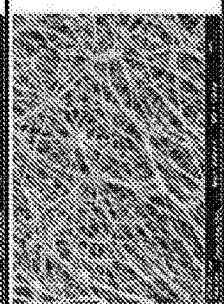
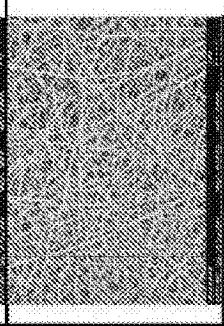
| ePTFE管或膜              | 现有技术                                                                                  |                                                                                      | 本发明的膜                                                                               |                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | ID的高度取向的、挤出的、膨胀的管                                                                     | 在US 6,517,571实施例3中管腔表面上的膜                                                            | 第1个实施方式                                                                             | 第2个实施方式                                                                             |
| 厚度                    | 0.051 mm                                                                              | 0.003-0.005 mm                                                                       | 0.030 mm                                                                            | 0.001 mm                                                                            |
| 单位面积质量                | 34 g/m                                                                                | -                                                                                    | 12 g/m <sup>2</sup>                                                                 | 0.3 g/m <sup>2</sup>                                                                |
| 表面积                   | -                                                                                     | -                                                                                    | 18 m <sup>2</sup> /g                                                                | 25 m <sup>2</sup> /g                                                                |
| 泡点                    | -                                                                                     | 170 kPa                                                                              | 372 kPa                                                                             | 538 kPa                                                                             |
| 渗透性                   | -                                                                                     | -                                                                                    | 16 格里秒                                                                              | 3 弗雷泽                                                                               |
| LD MTS                | 328 MPa (轴向)                                                                          | 900 MPa                                                                              | 172 MPa                                                                             | 586 MPa                                                                             |
| TD MTS                | -                                                                                     | -                                                                                    | 359 MPa                                                                             | 552 MPa                                                                             |
| 结间距离                  | >6 μm                                                                                 | 3.0 μm                                                                               | 2.6 μm                                                                              | 1.2 μm                                                                              |
| 原纤维宽度                 | 0.31 μm                                                                               | 0.3 μm                                                                               | 0.12 μm                                                                             | 0.11 μm                                                                             |
| 原纤维取向                 | 15°                                                                                   | 8°                                                                                   | 47°                                                                                 | 58°                                                                                 |
| 结宽度                   | >20 μm                                                                                | 1.7 μm                                                                               | 0.53 μm                                                                             | 0.25 μm                                                                             |
| SEM LD轴               | →                                                                                     | ↑                                                                                    | ↑                                                                                   | ↑                                                                                   |
| 表面的低放大倍数SEM<br>200 μm |   |   |   |   |
| 表面的高放大倍数SEM<br>5 μm   |  |  |  |  |

图11

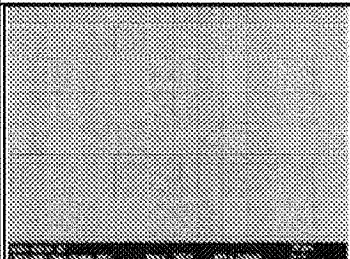
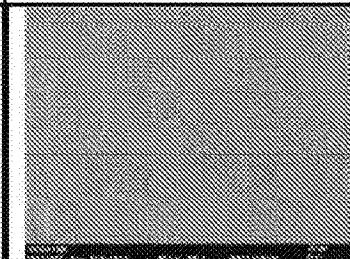
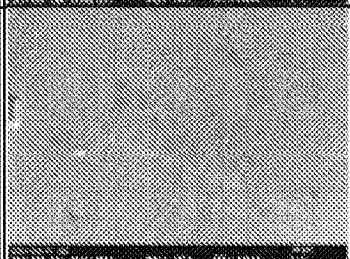
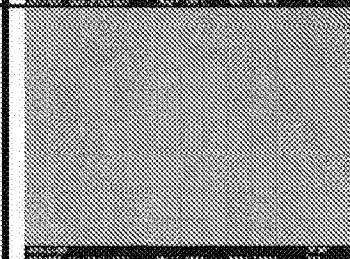
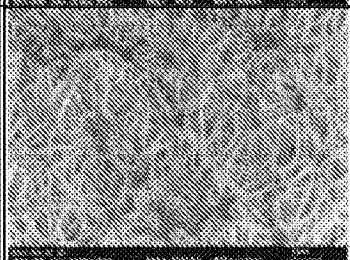
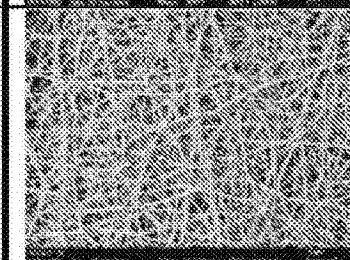
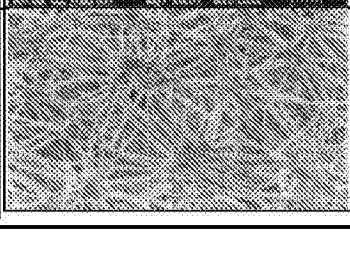
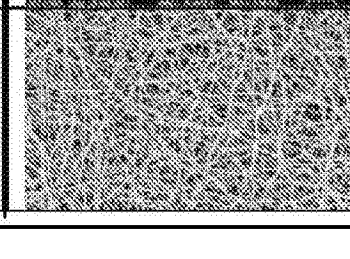
| 8 mm缠绕的膜管构建体                                       | 4层第1个实施方式的本发明的膜，交叉层                                                                 | 60层第2个实施方式的本发明的膜，圆周缠绕                                                                |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 壁厚度                                                | 0.069 mm                                                                            | 0.029 mm                                                                             |
| 轴向断裂负荷                                             | 8.6 kg                                                                              | 5.3 kg                                                                               |
| 爆破强度                                               | 717 kPa                                                                             | 1386 kPa                                                                             |
| ID结间距离                                             | 2.5 $\mu\text{m}$                                                                   | 1.2 $\mu\text{m}$                                                                    |
| ID原纤维宽度                                            | 0.21 $\mu\text{m}$                                                                  | 0.14 $\mu\text{m}$                                                                   |
| ID原纤维取向                                            | 55°                                                                                 | 57°                                                                                  |
| ID结宽度                                              | 1.0 $\mu\text{m}$                                                                   | 0.41 $\mu\text{m}$                                                                   |
| SEM轴向轴                                             | →                                                                                   | →                                                                                    |
| ID的低放大倍数SEM<br><u>200 <math>\mu\text{m}</math></u> |   |   |
| OD的低放大倍数SEM<br><u>200 <math>\mu\text{m}</math></u> |  |  |
| ID的高放大倍数SEM<br><u>5 <math>\mu\text{m}</math></u>   |  |  |
| OD的高放大倍数SEM<br><u>5 <math>\mu\text{m}</math></u>   |  |  |

图12

原始200倍

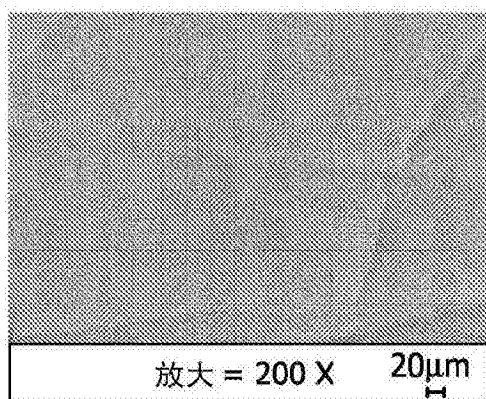


图 13A

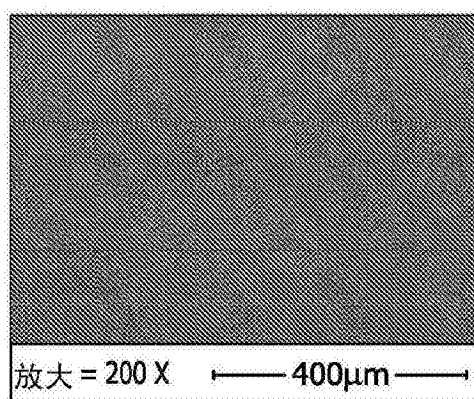


图 13B

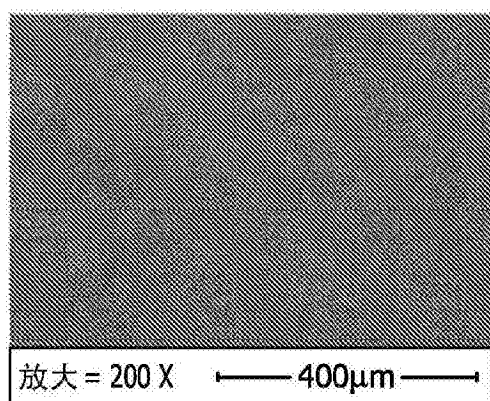


图13C

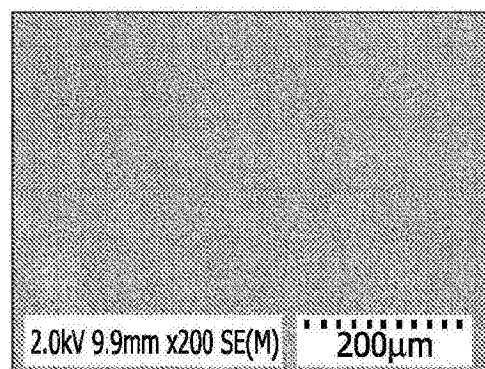


图13D

原始10000倍

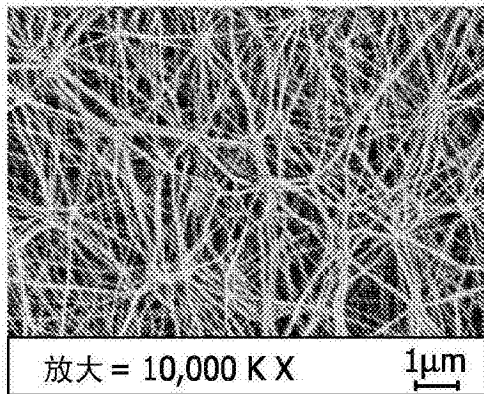


图 14A

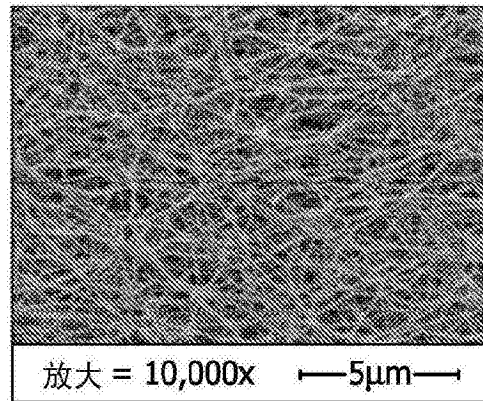


图 14B

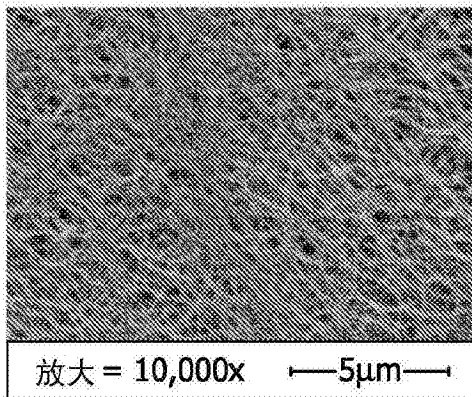


图14C

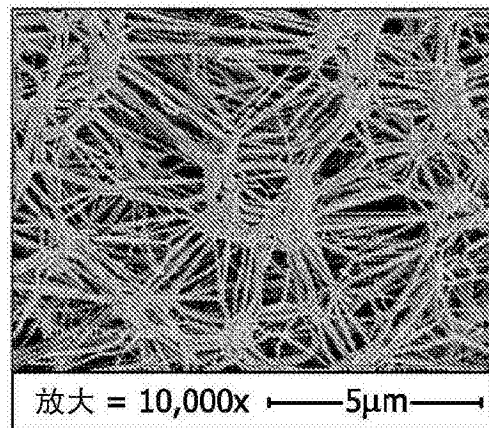


图14D

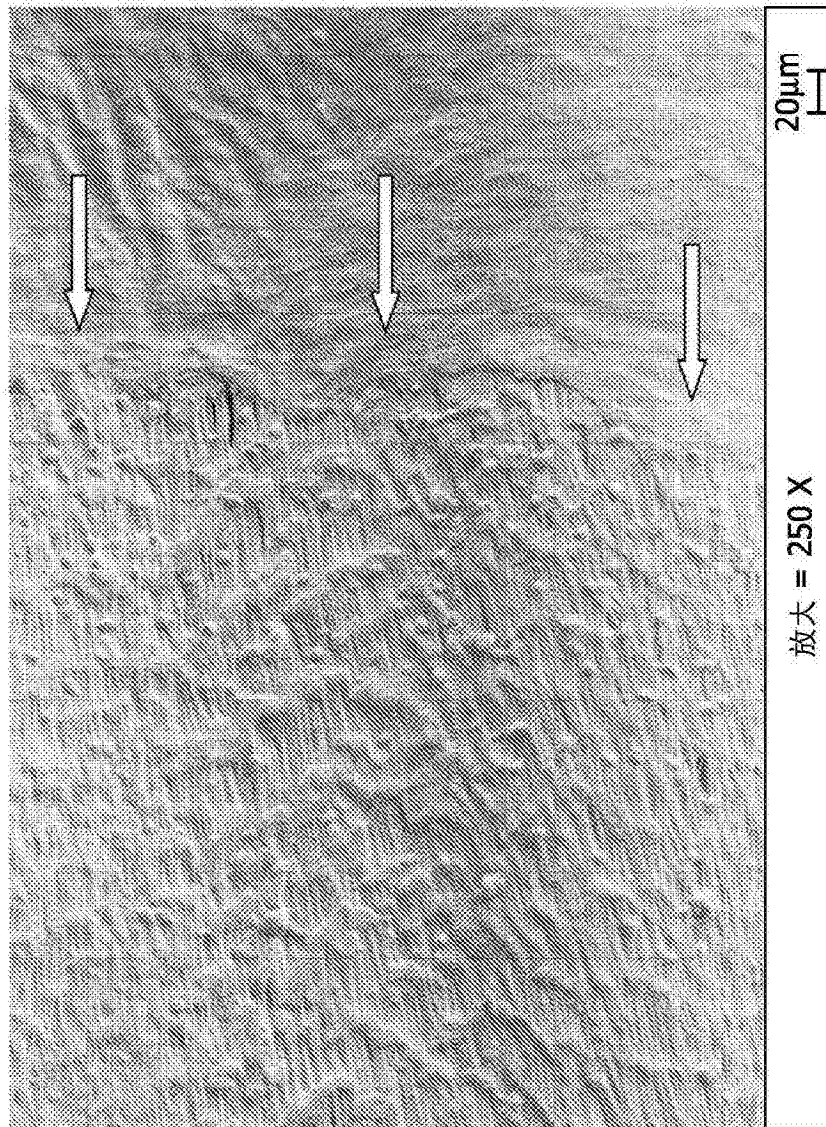


图15

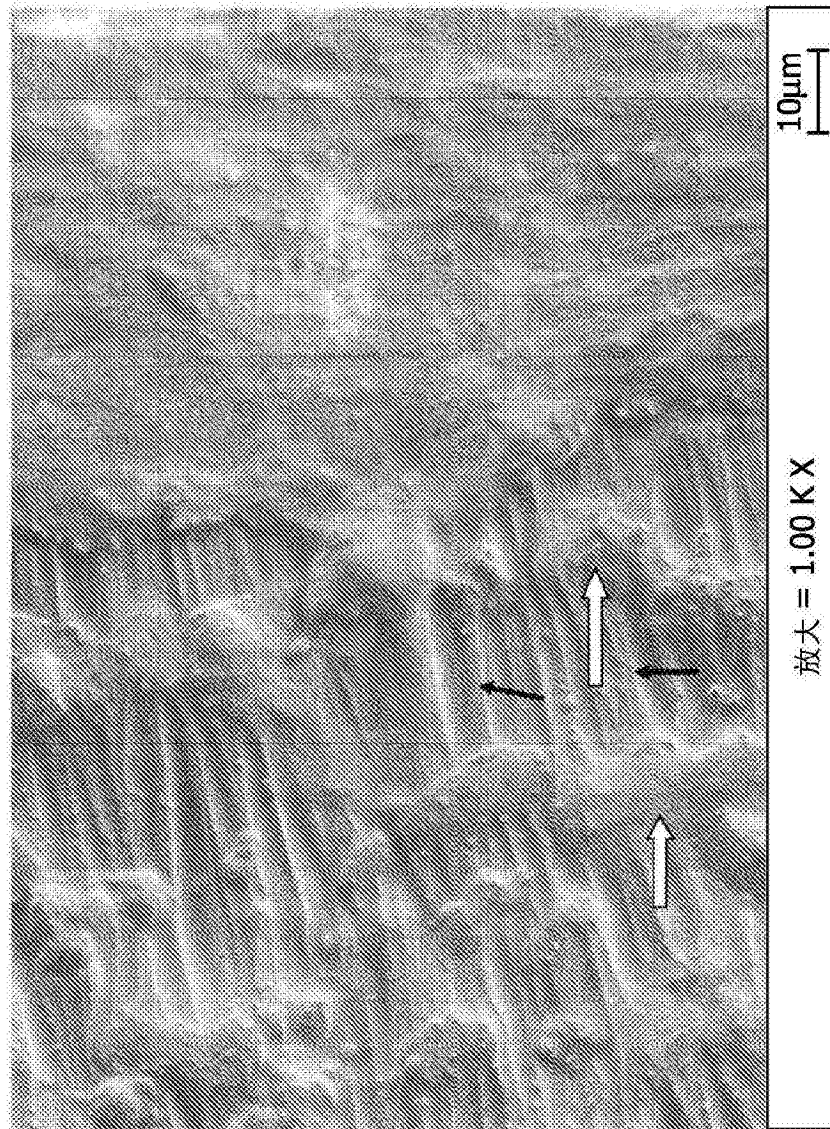


图16

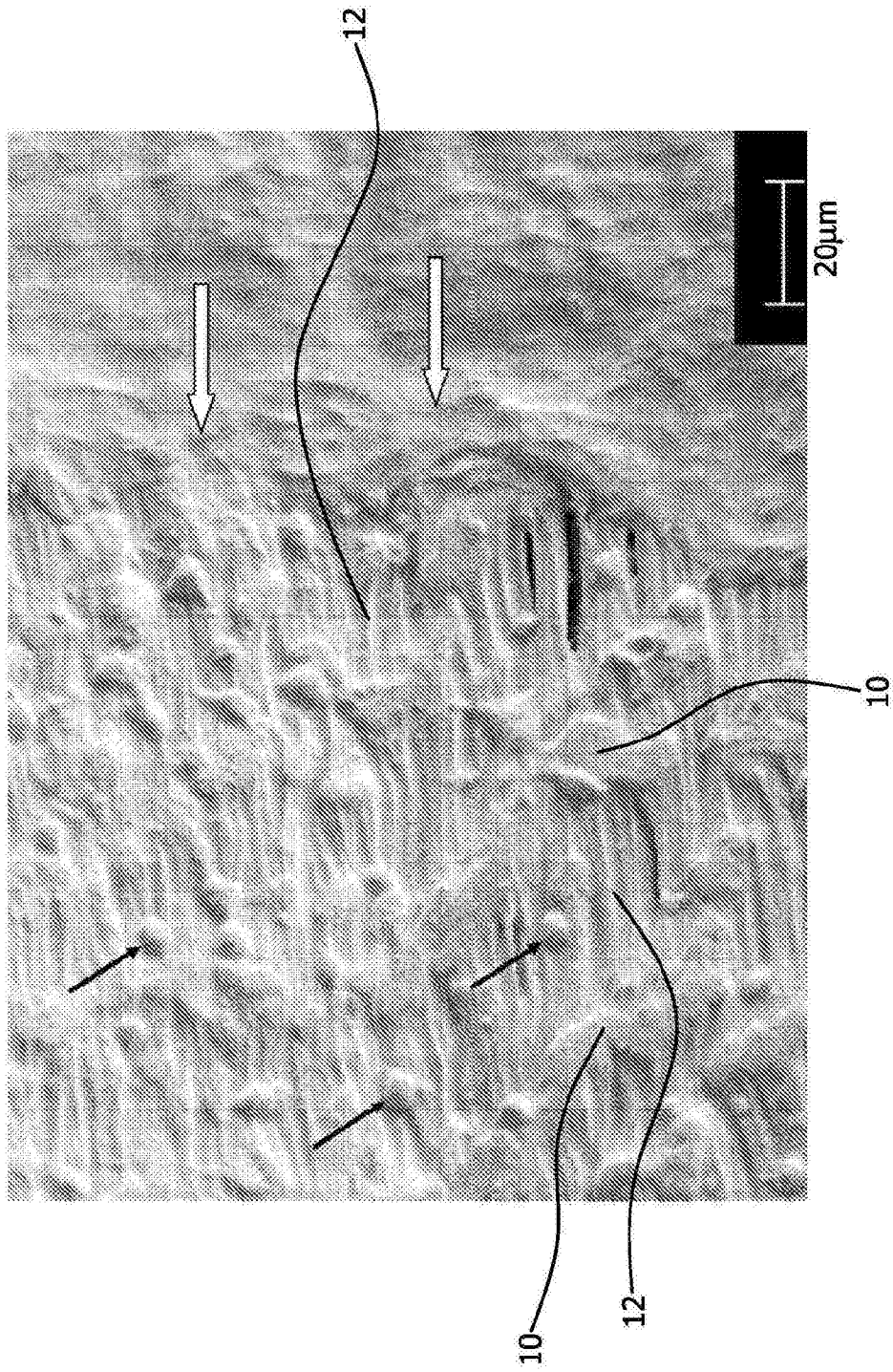


图17

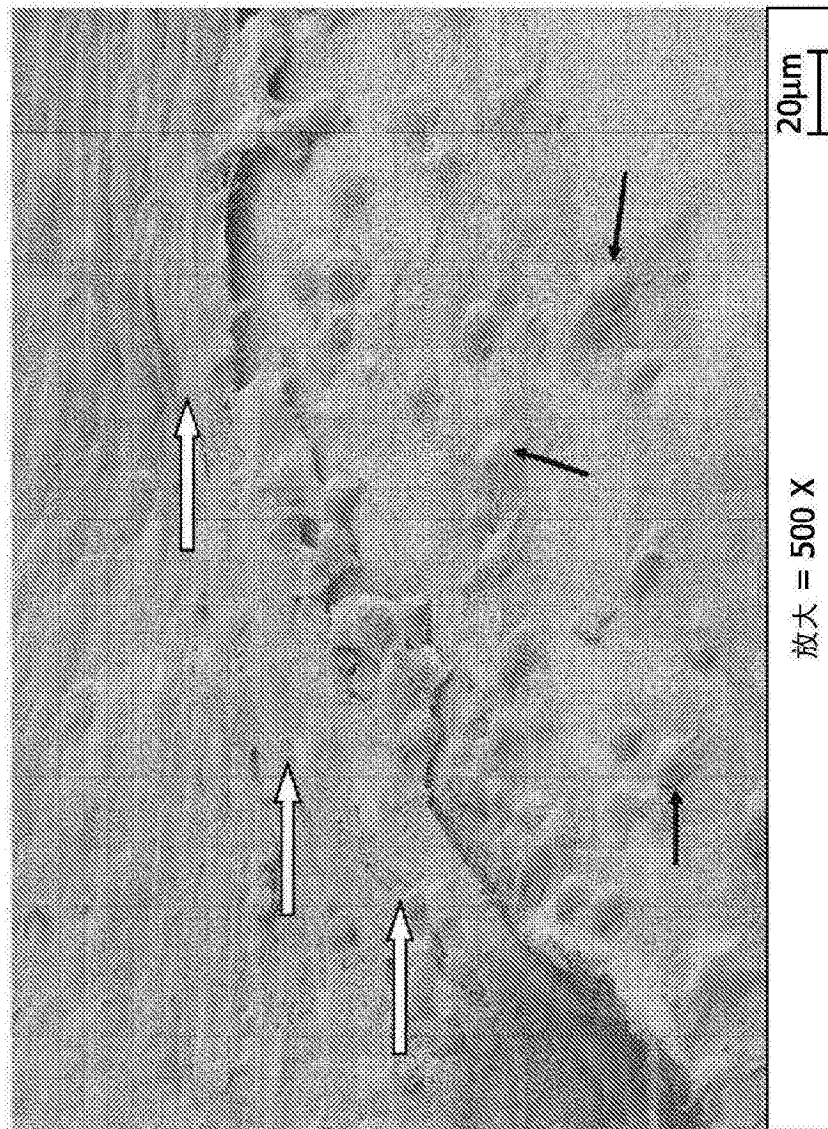


图18

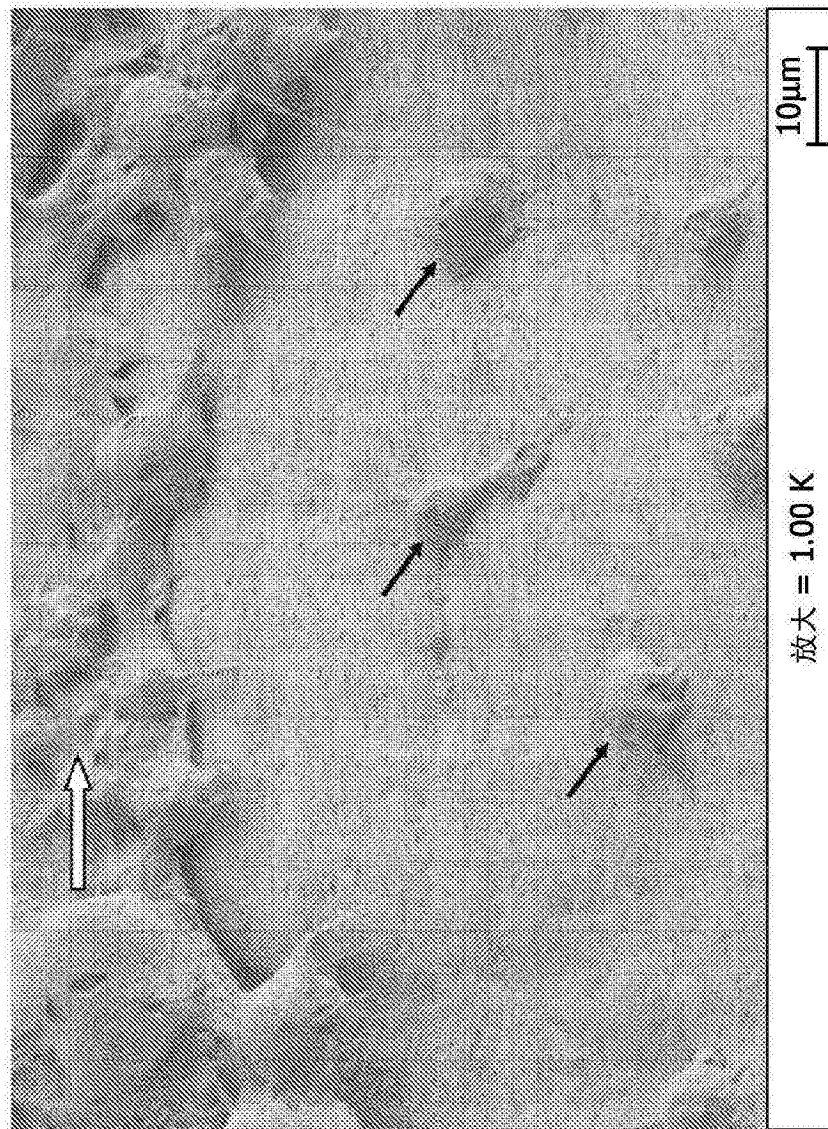


图19

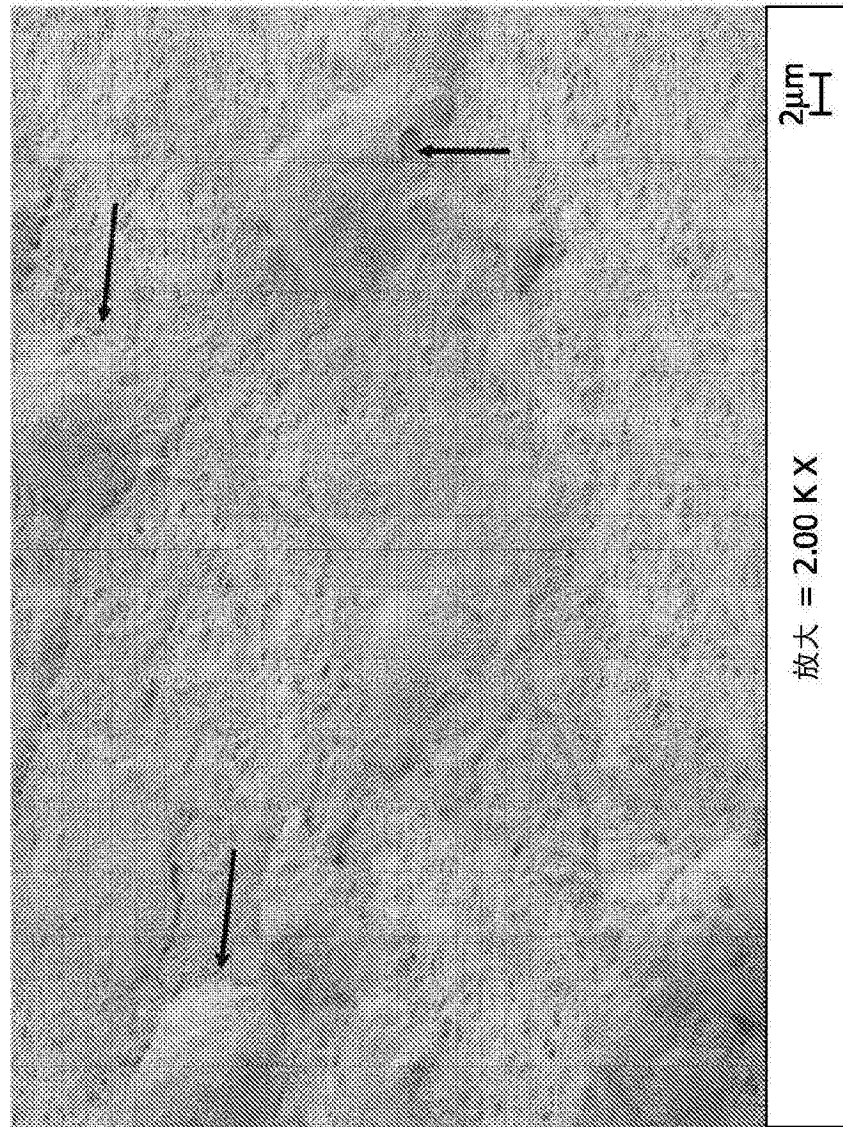


图20

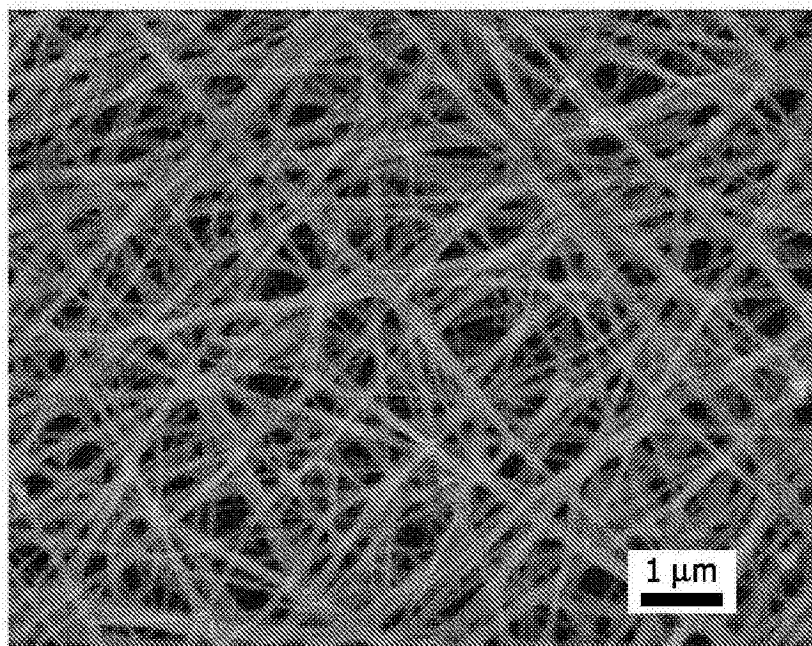


图21A

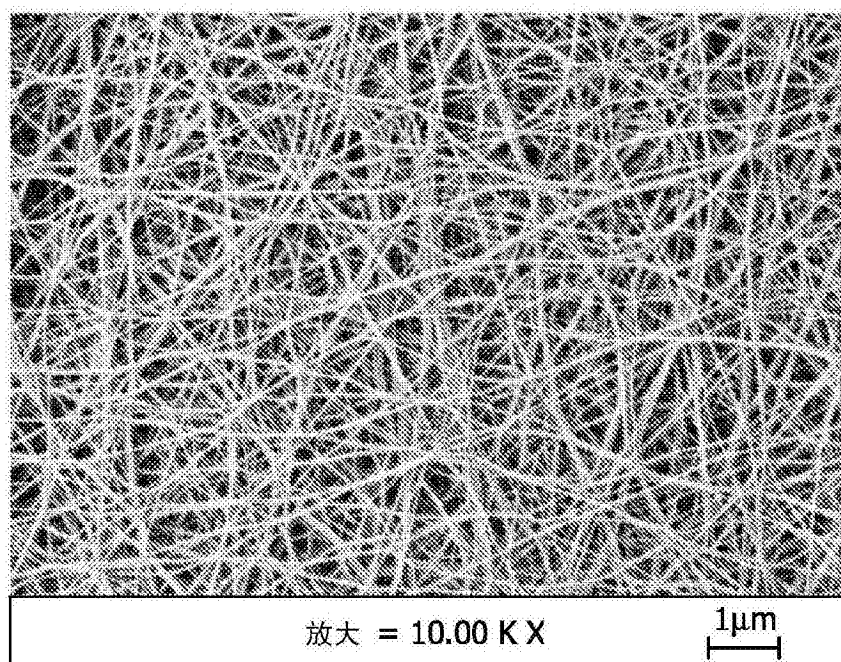


图21B

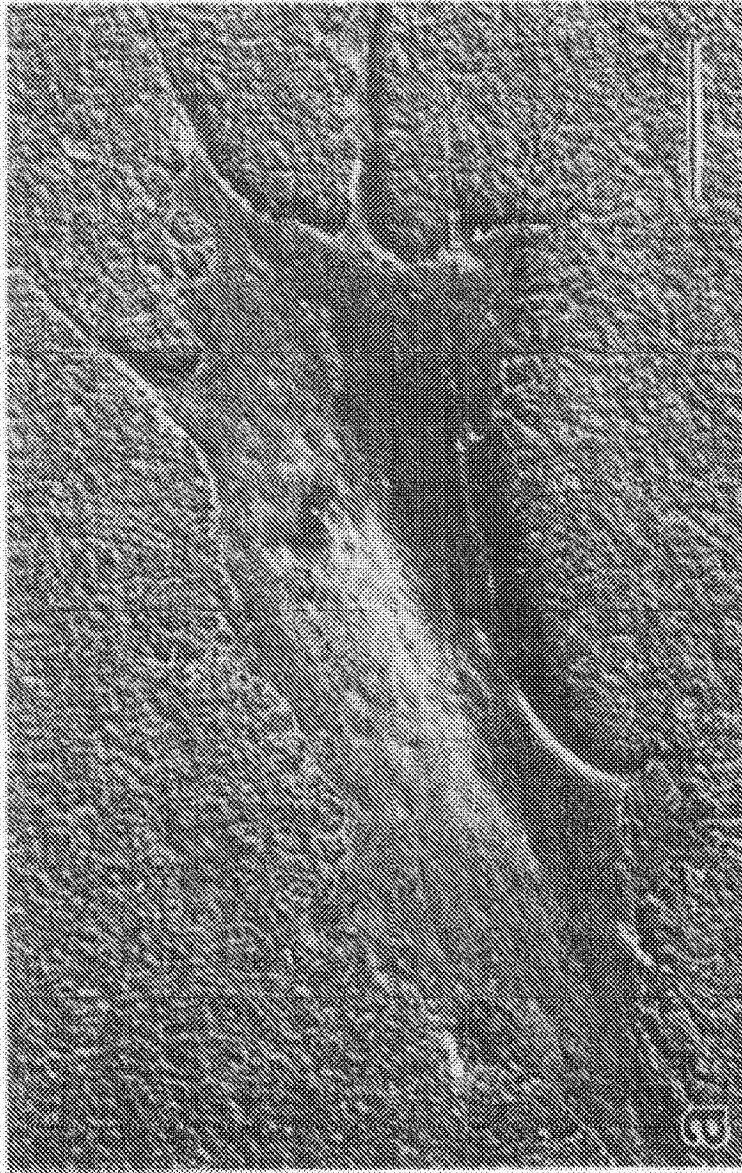


图22

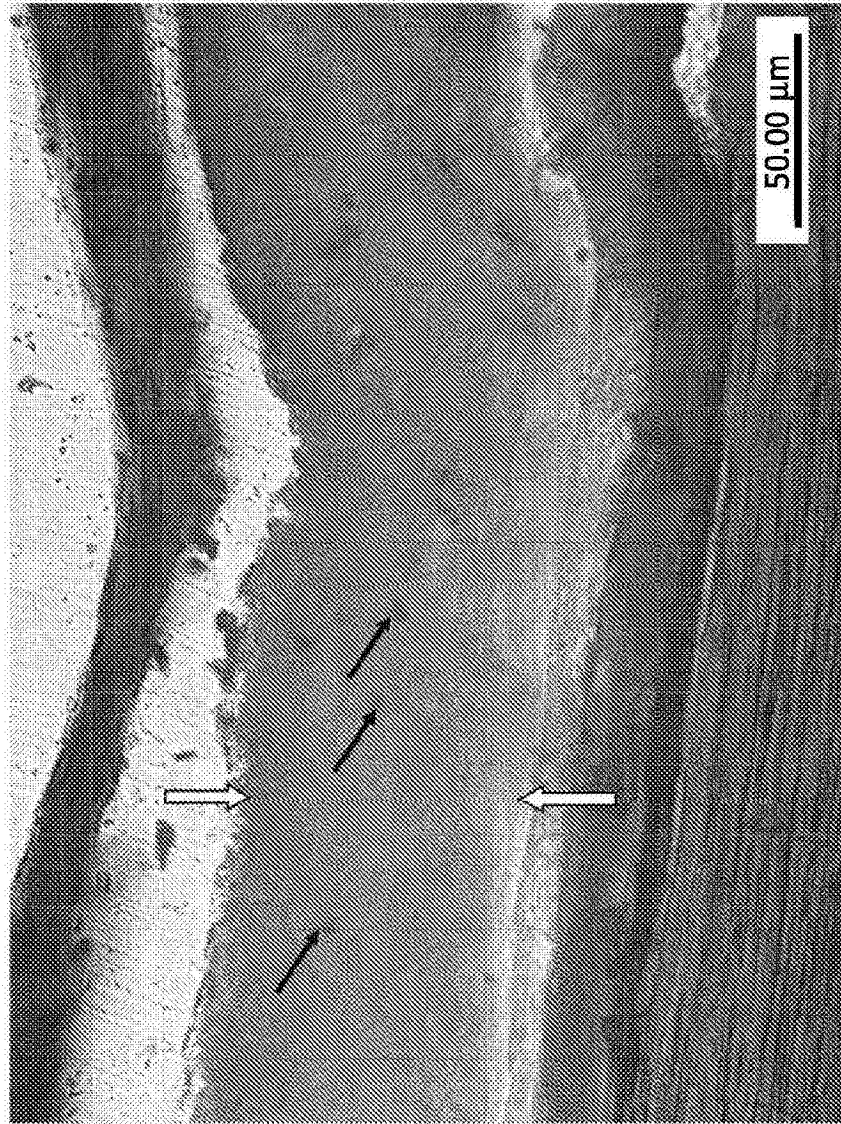


图23

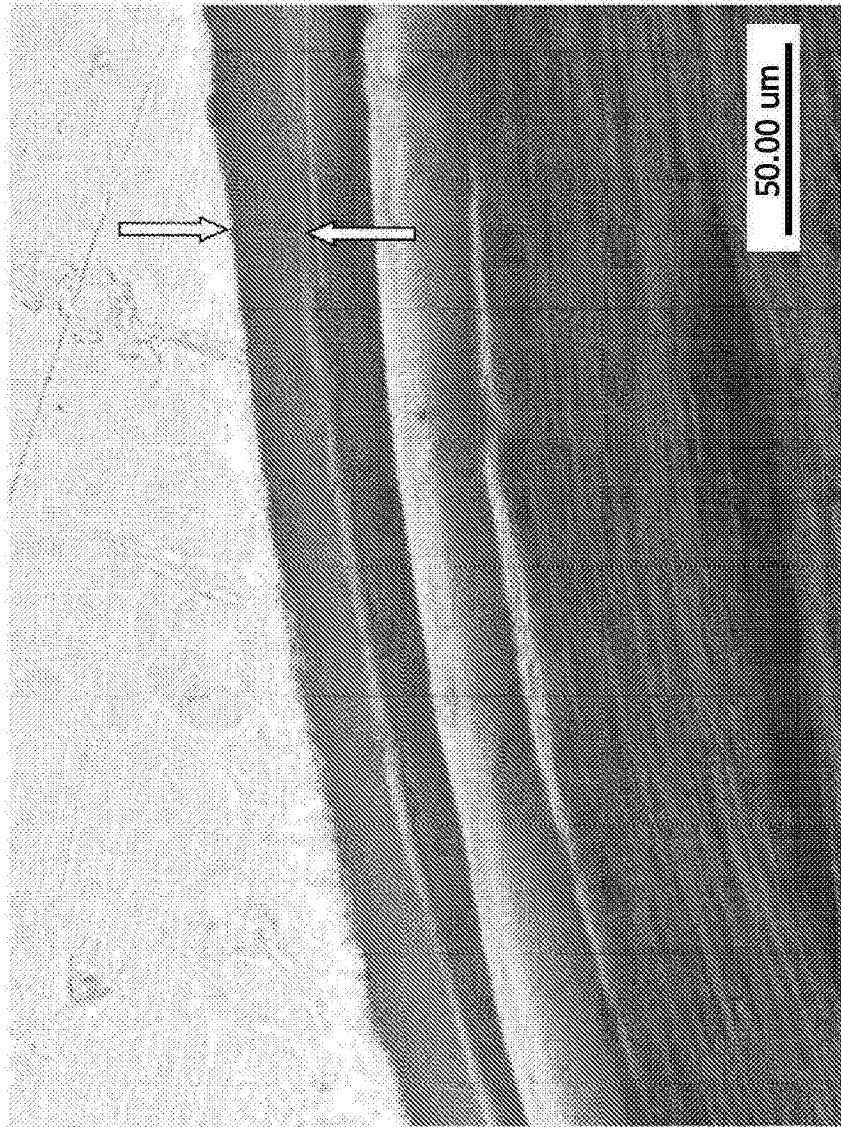


图24

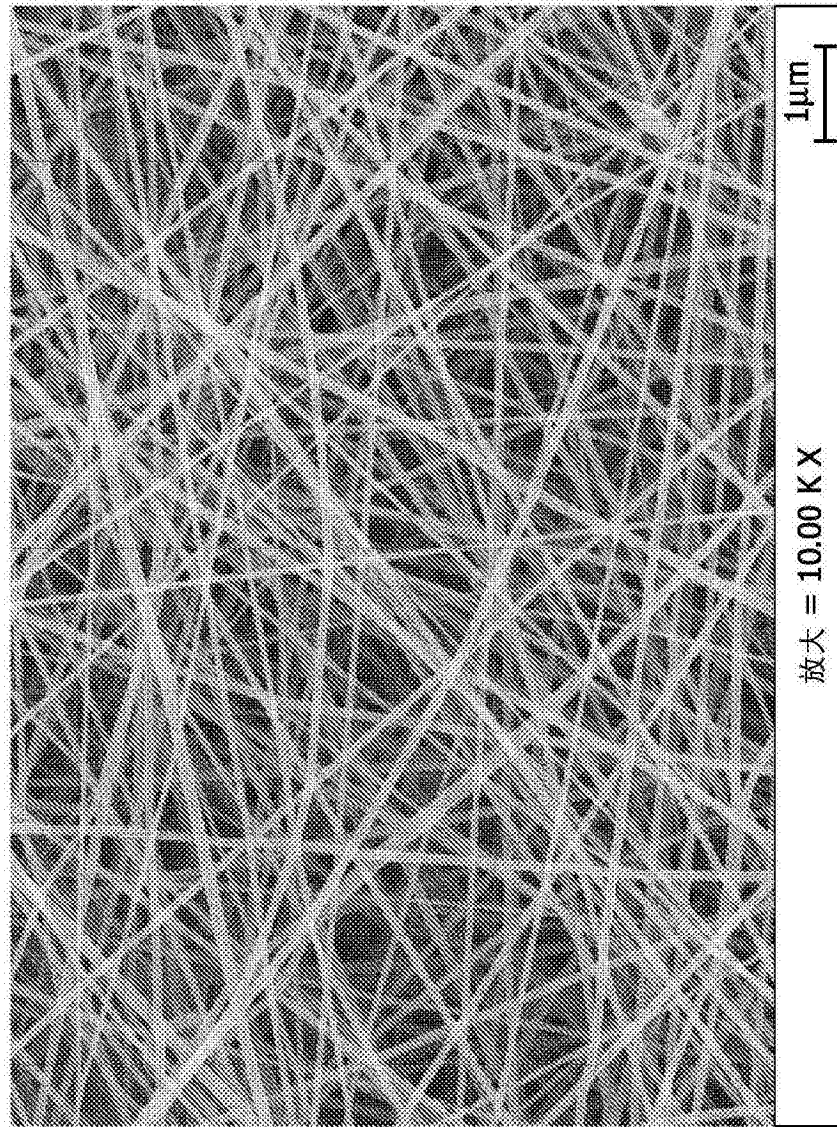


图25

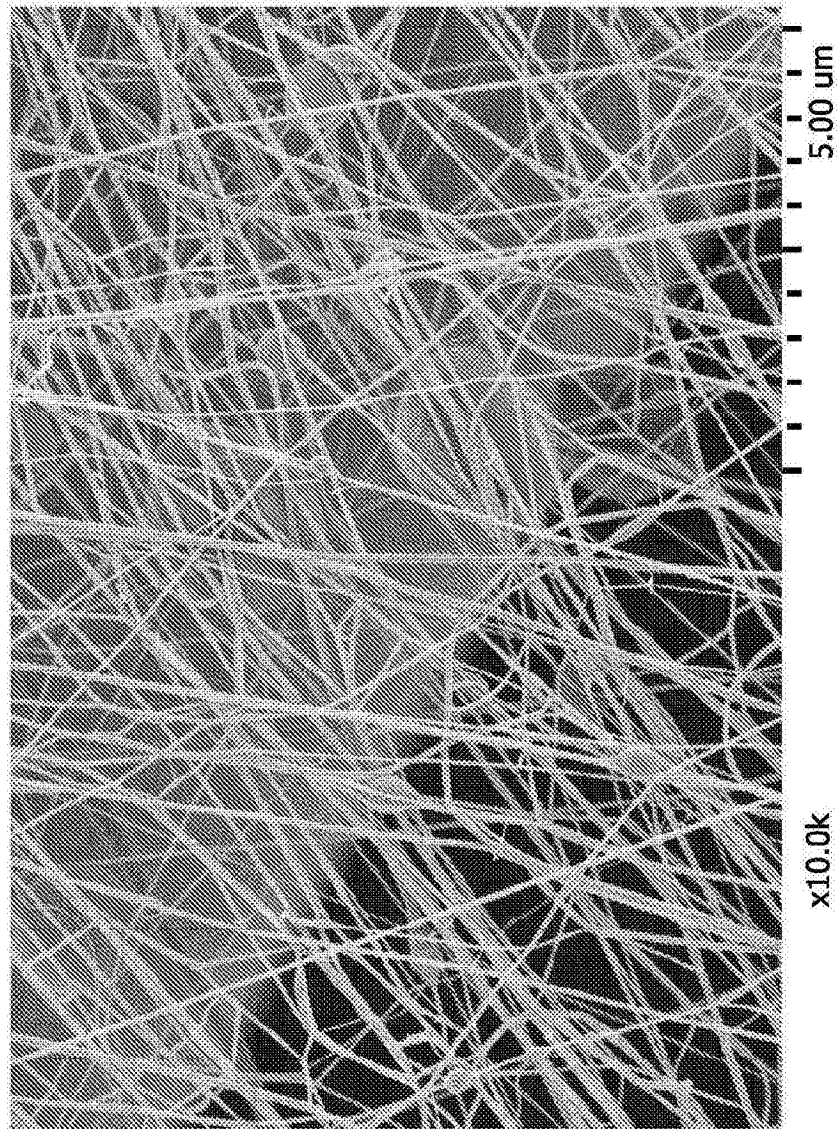


图26

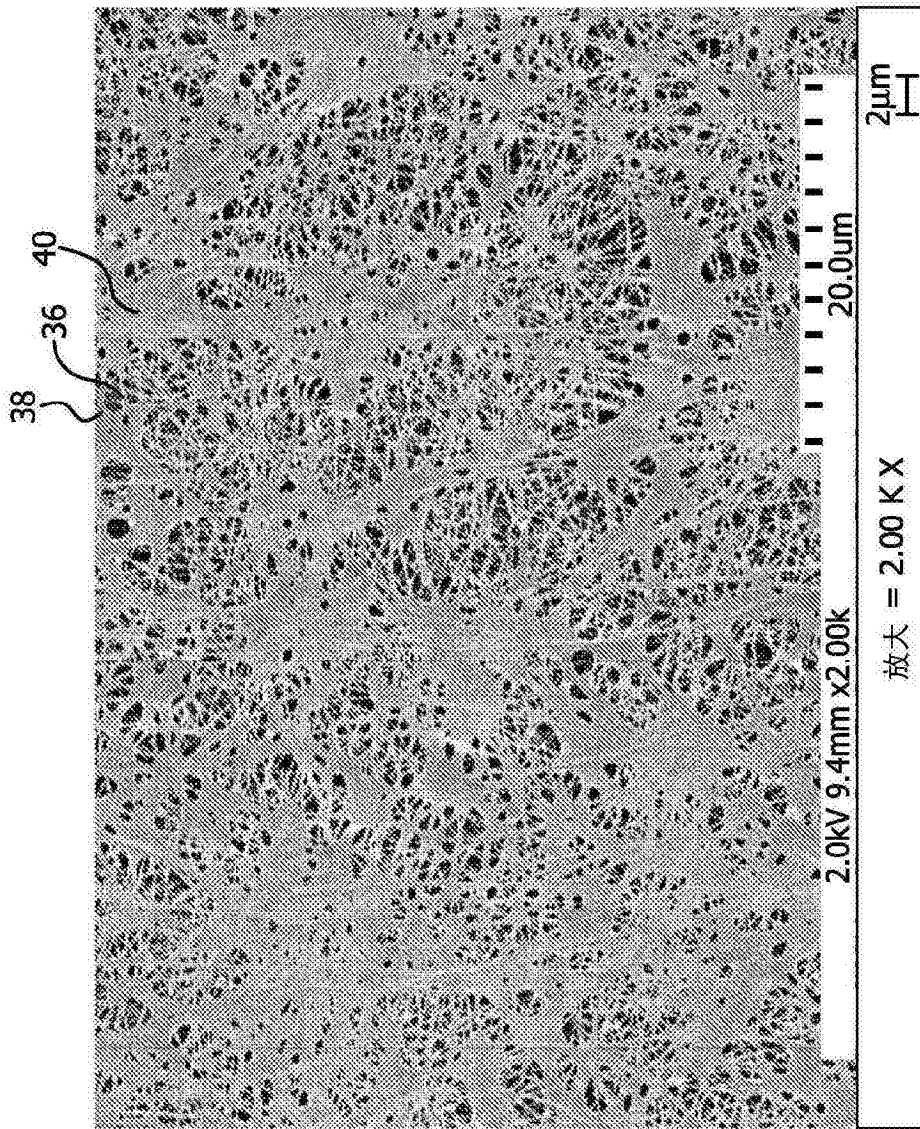


图27

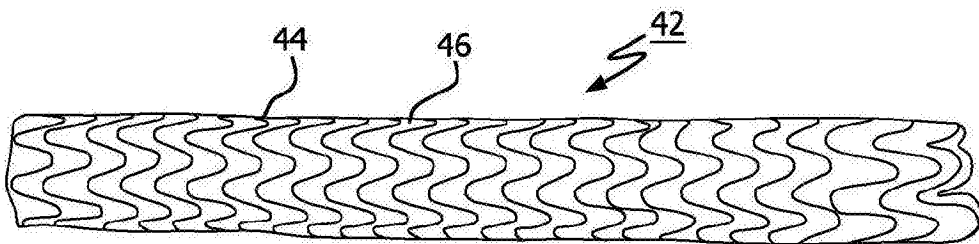


图28A

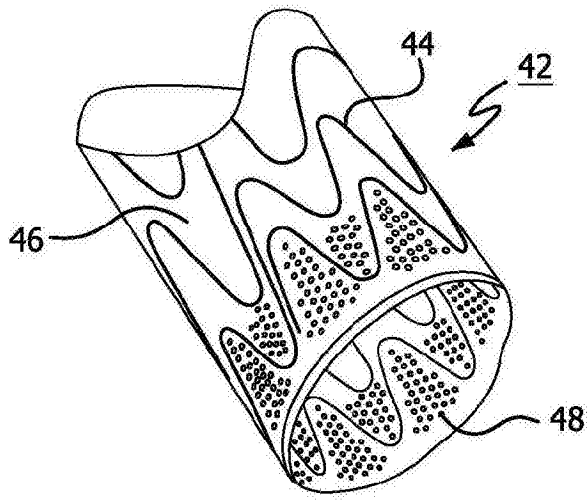


图28B

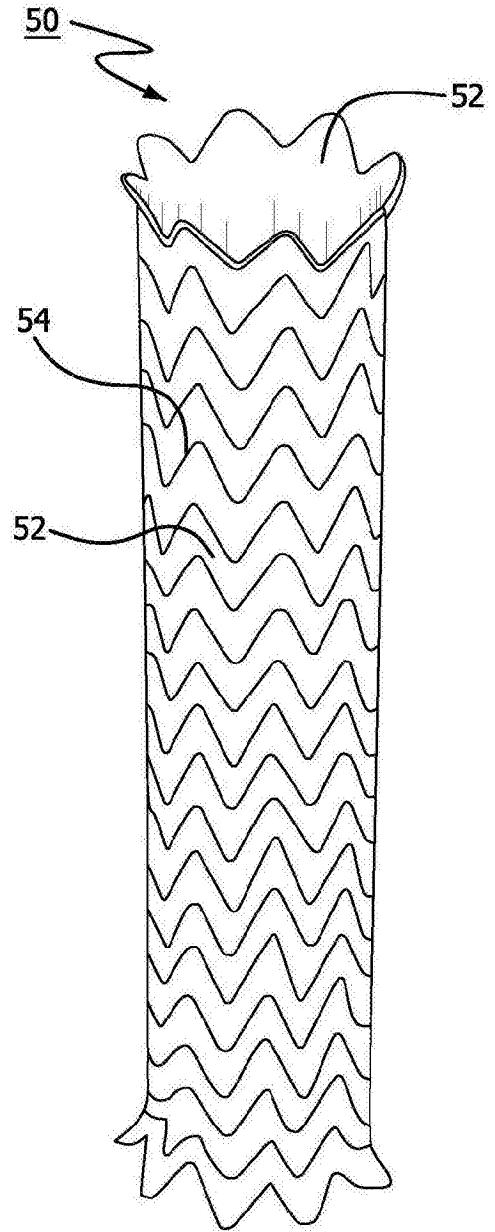


图29

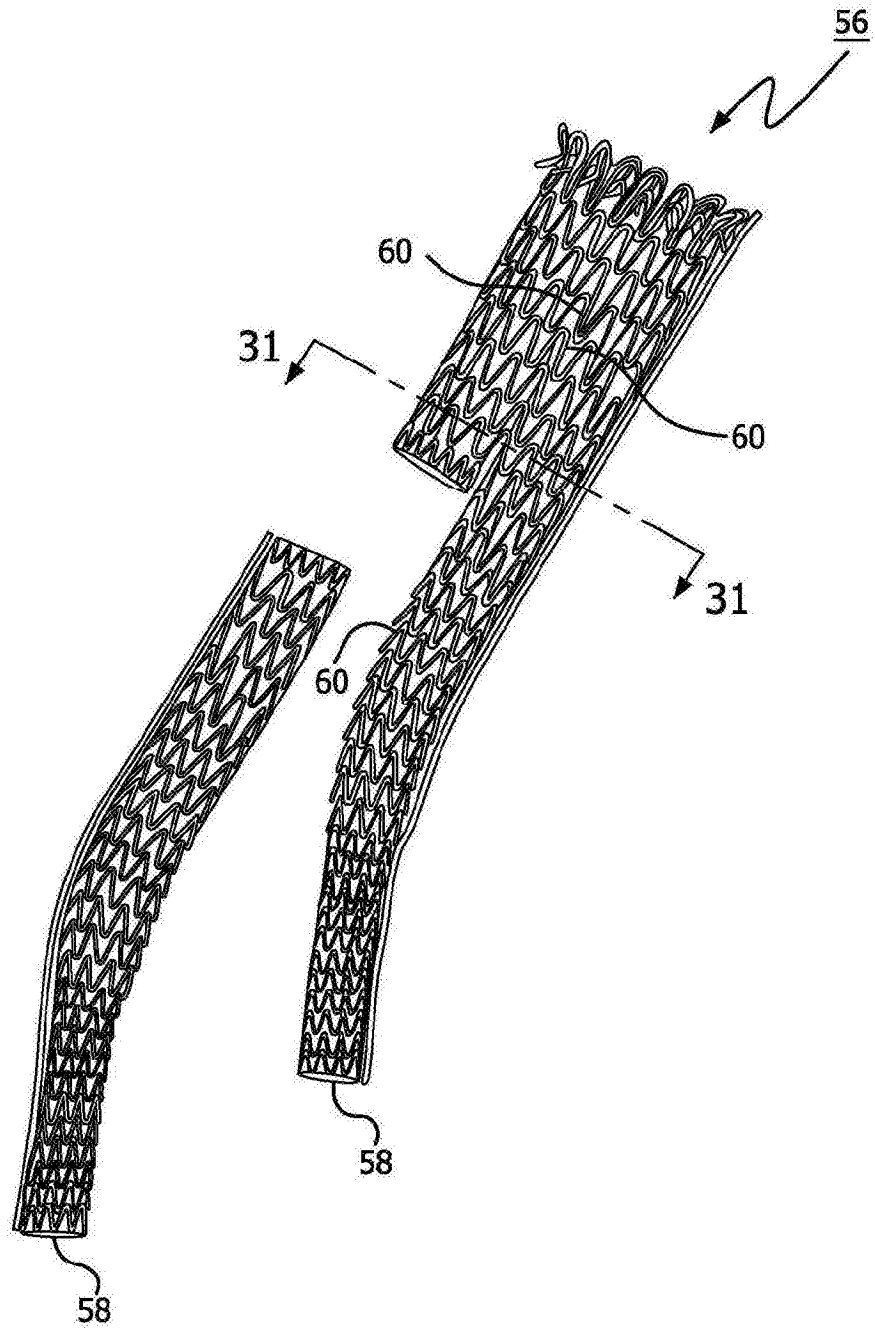


图30

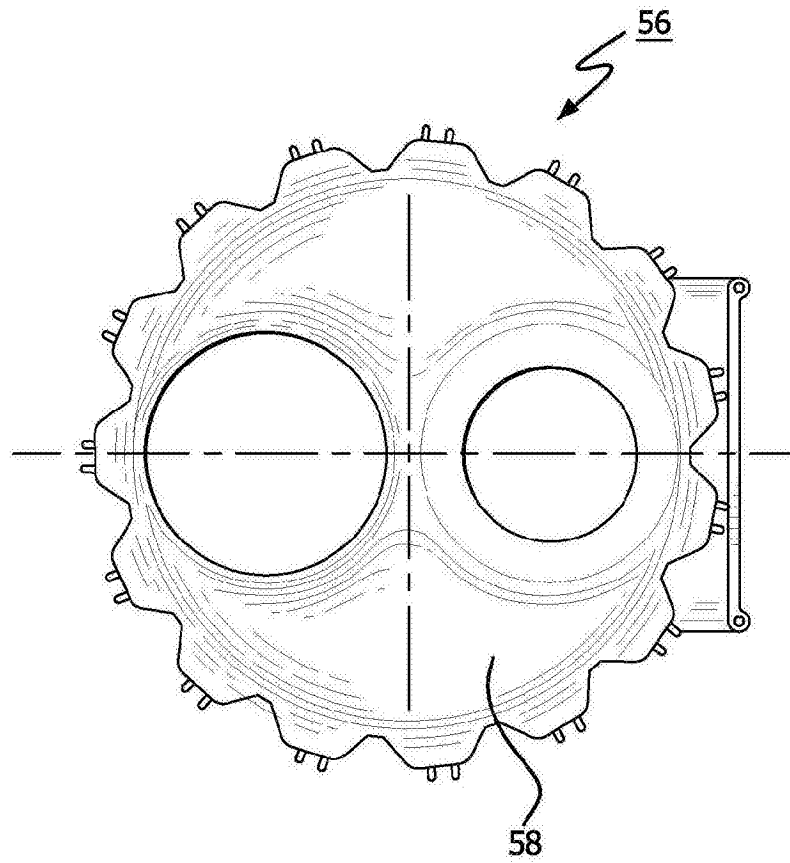


图31

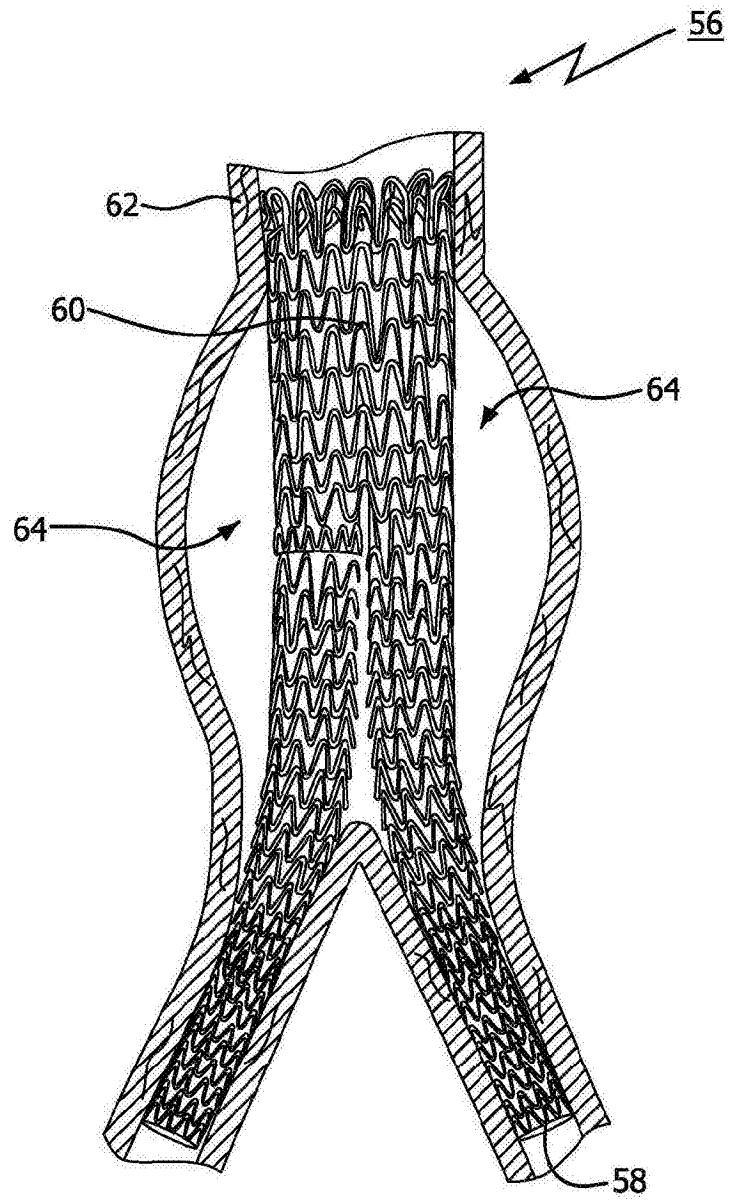


图32

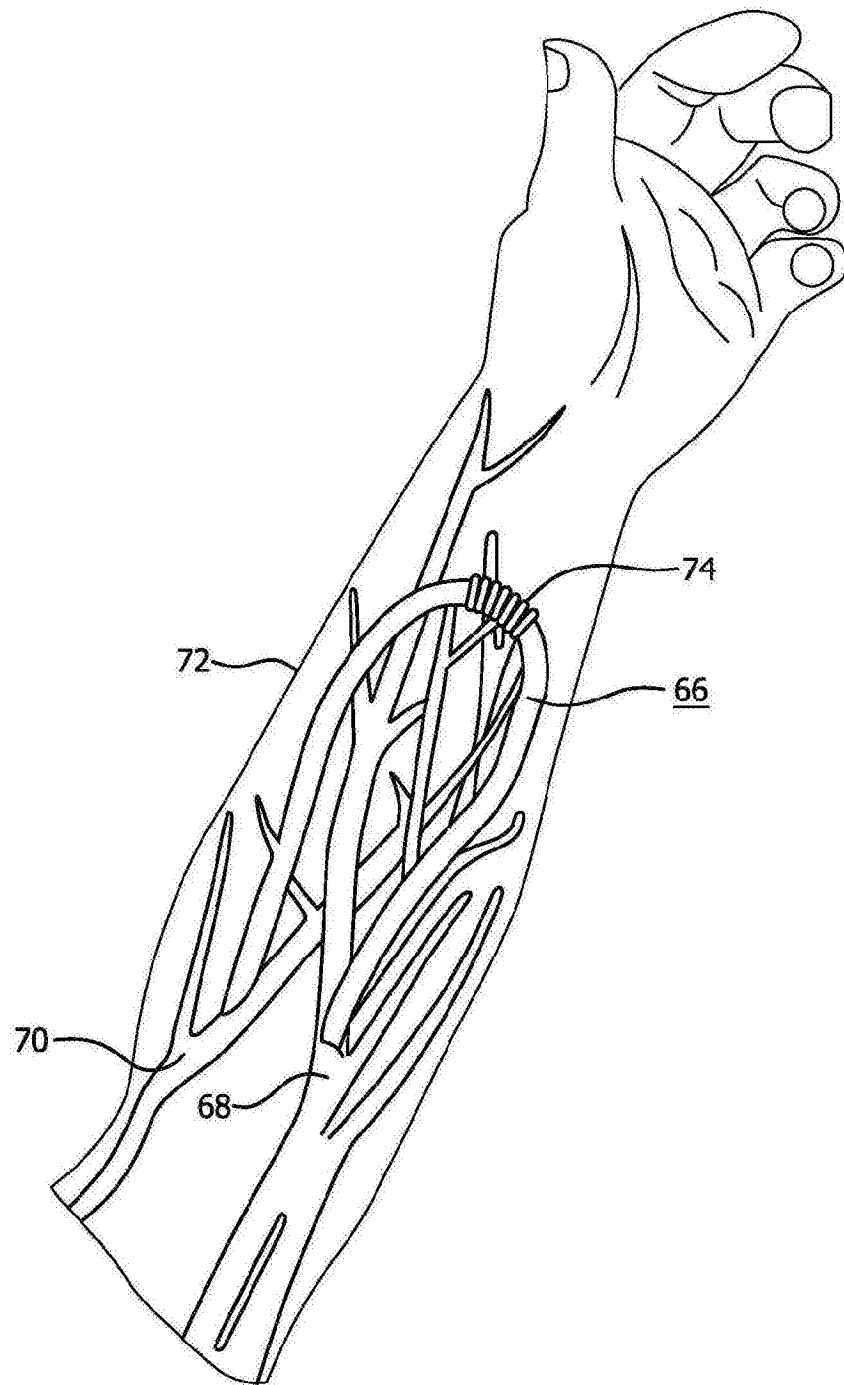


图33

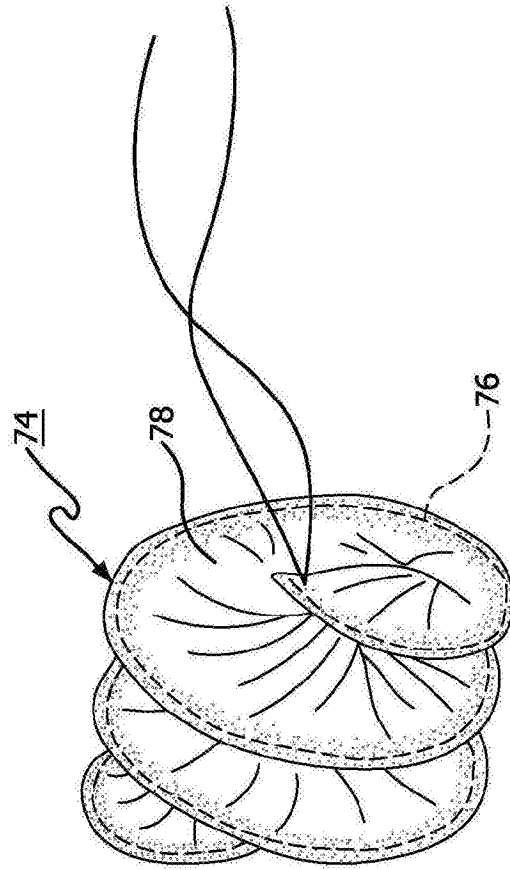


图34

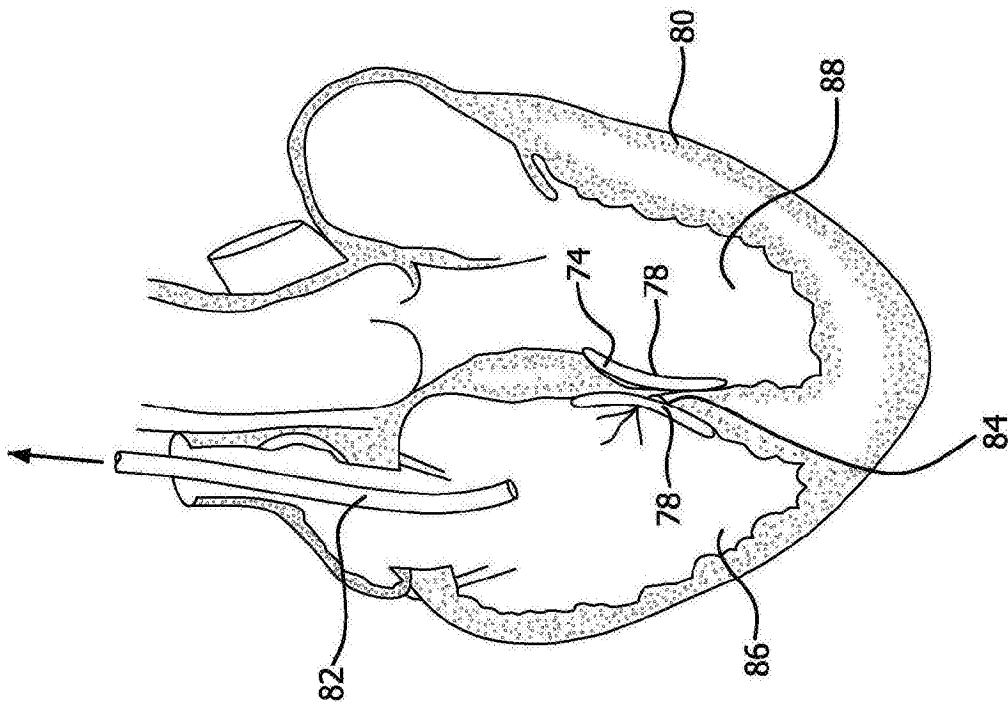


图35

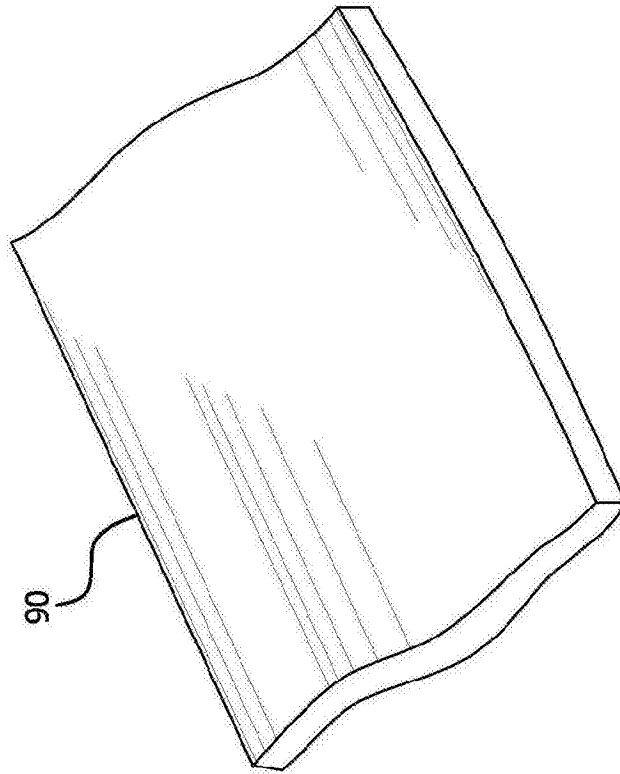


图36

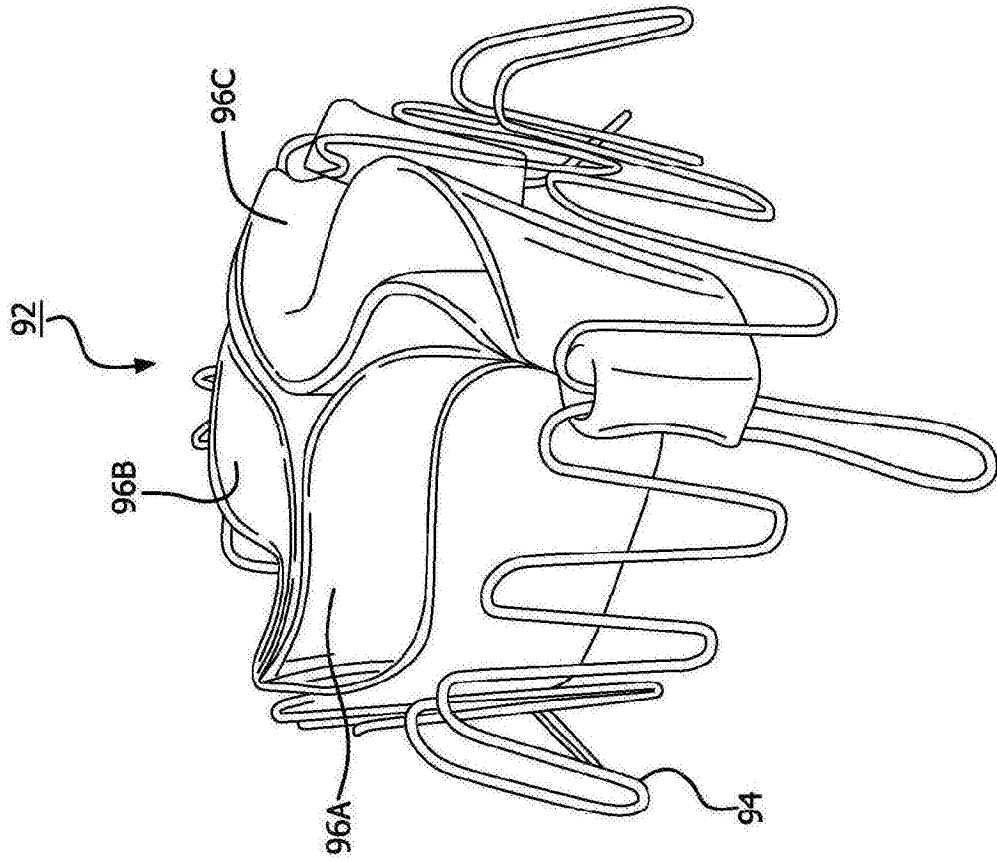
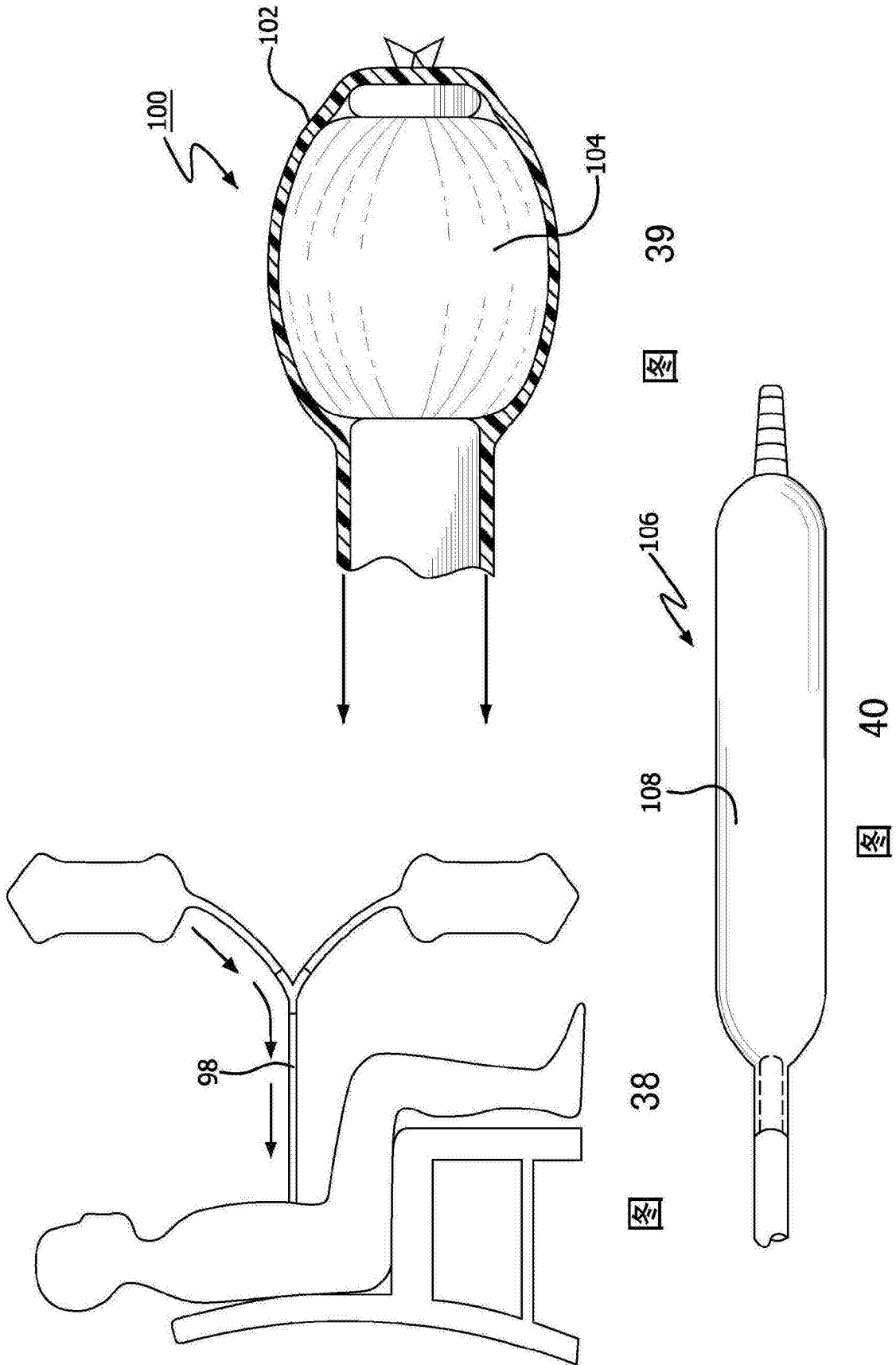


图37



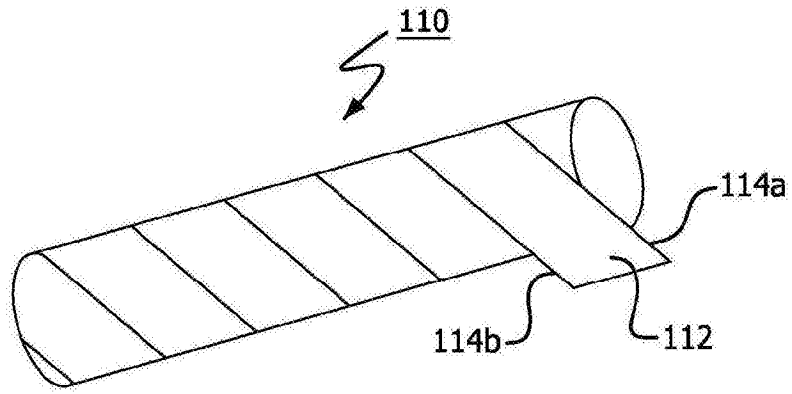


图41

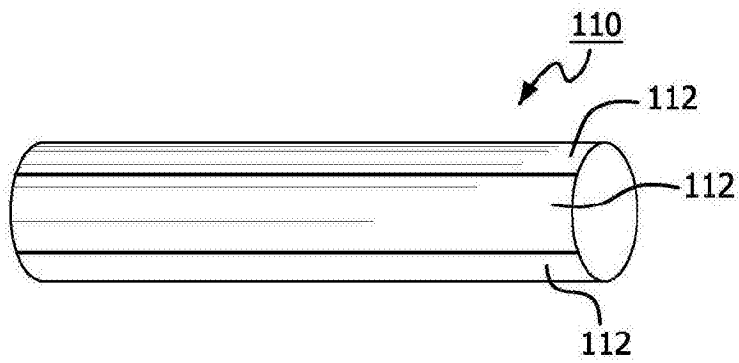


图42

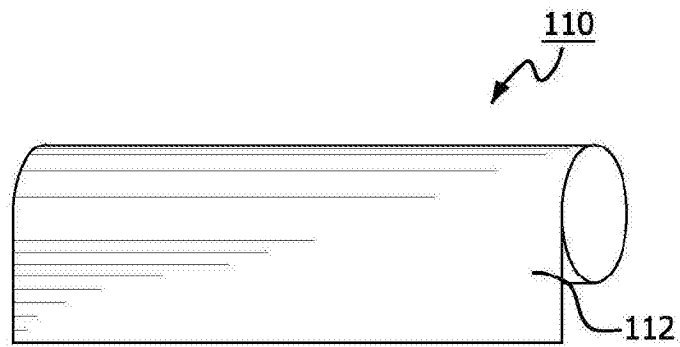


图43

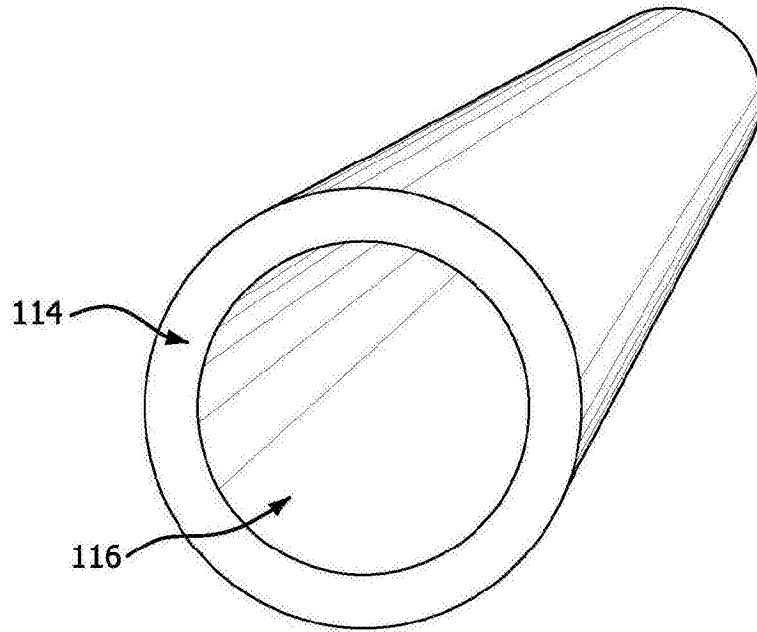


图44

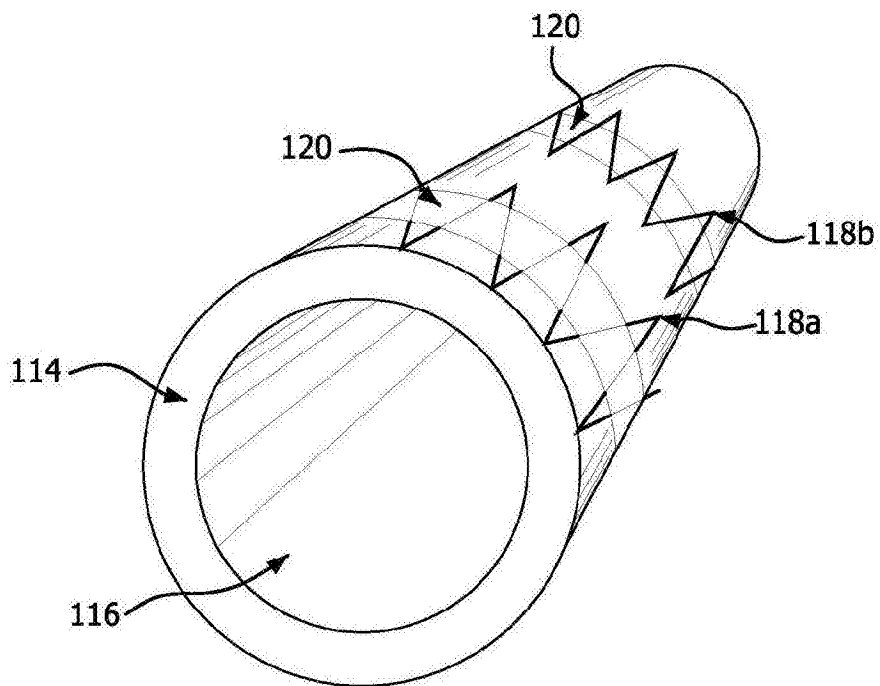


图45

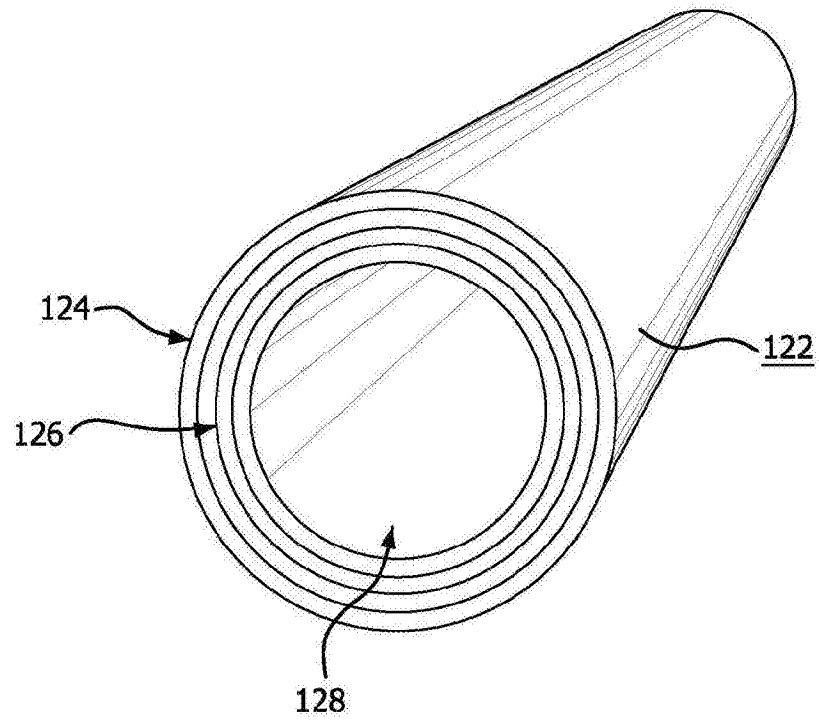


图46

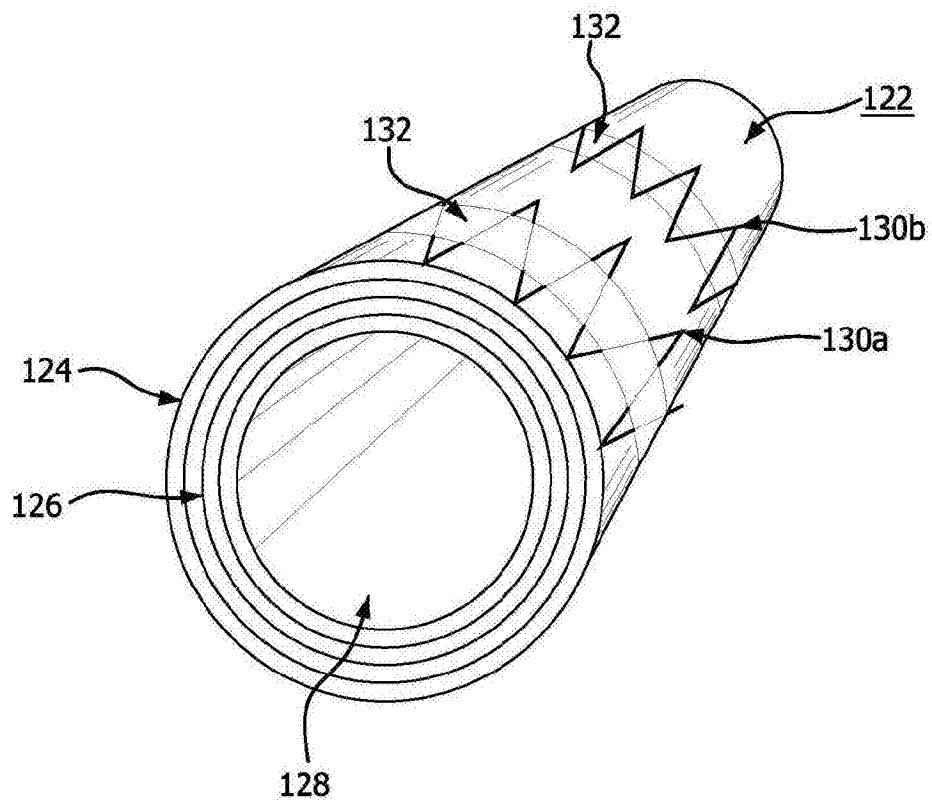


图47

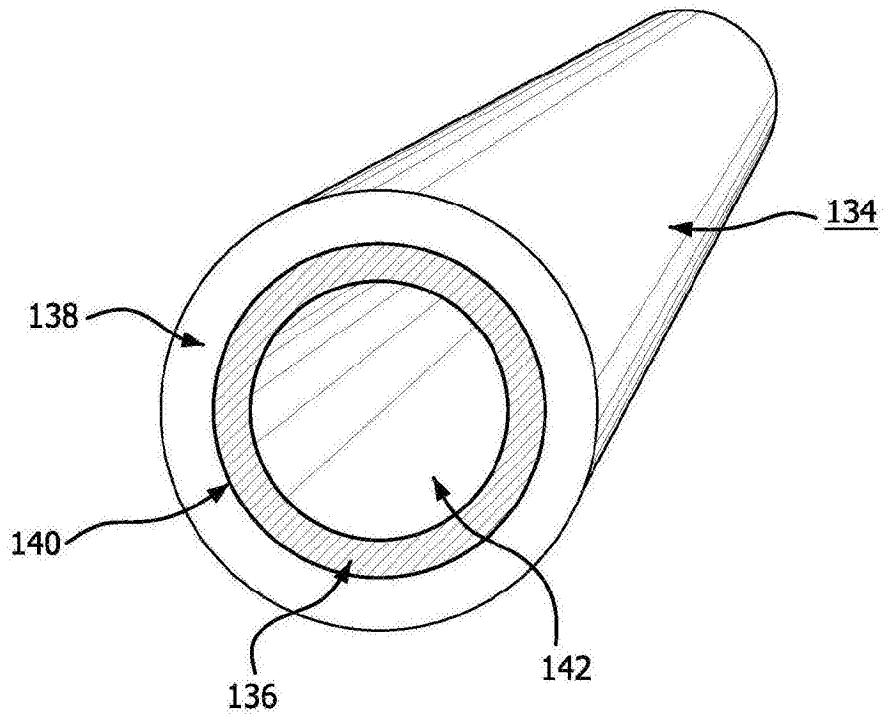


图48

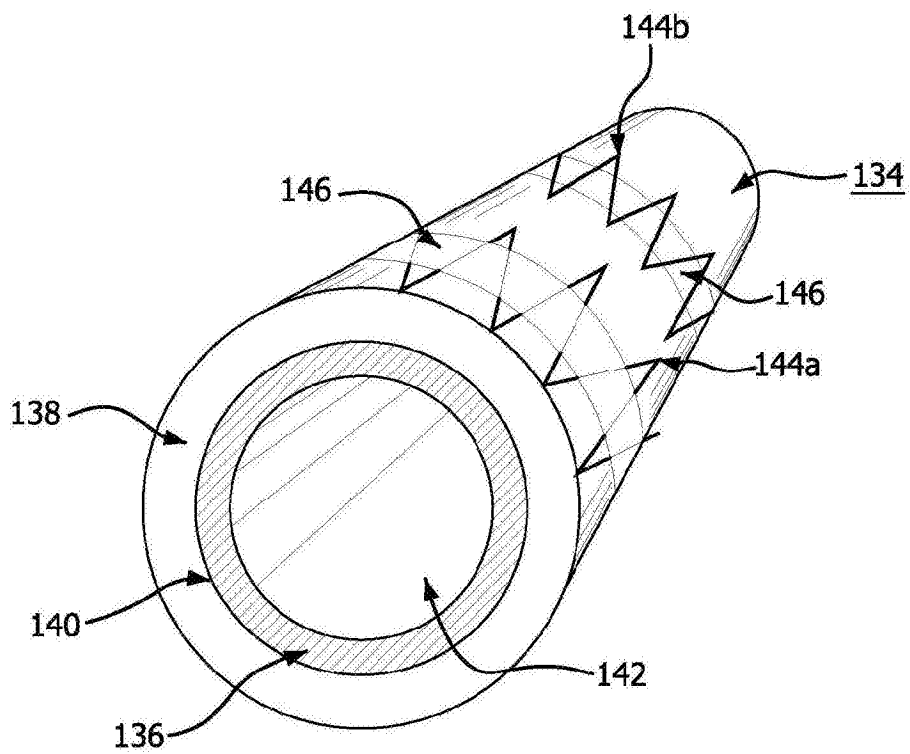


图49

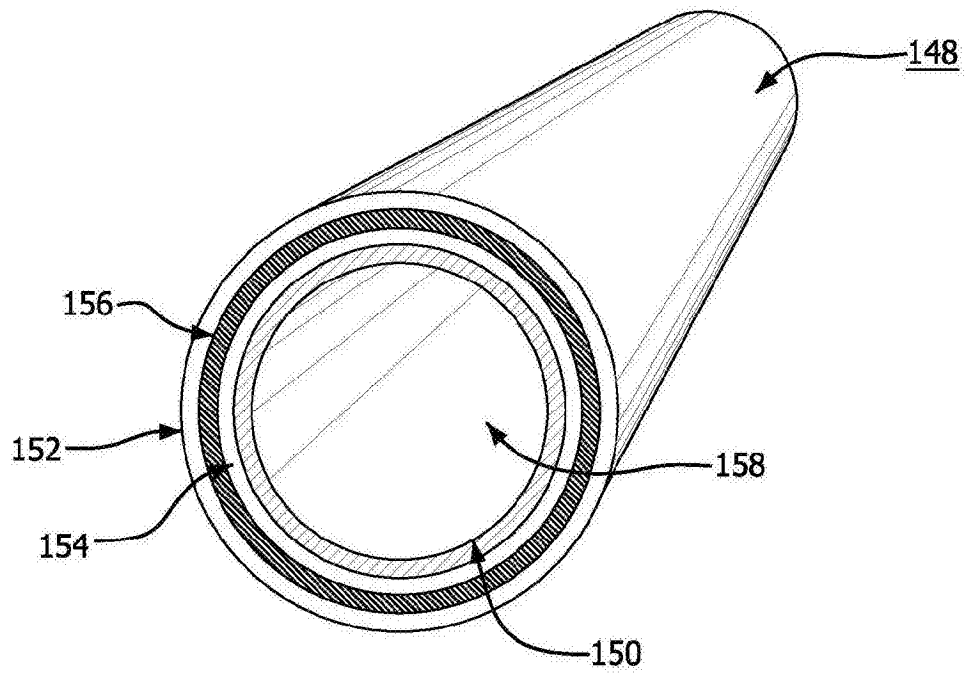


图50

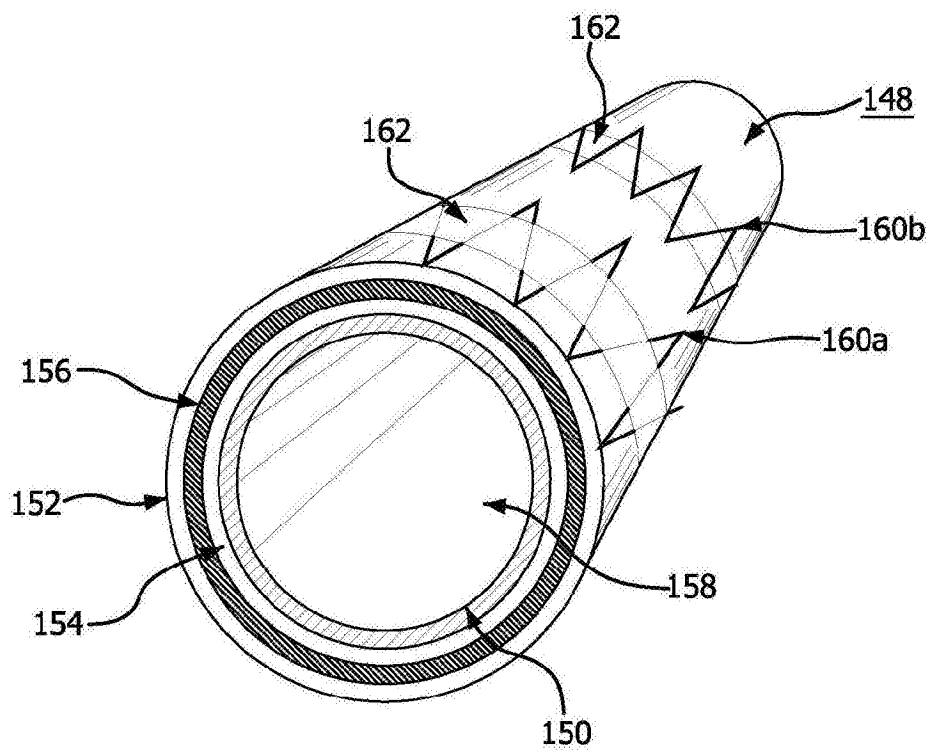


图51