



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104203150 B

(45)授权公告日 2017.10.17

(21)申请号 201380017906.8

(22)申请日 2013.03.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104203150 A

(43)申请公布日 2014.12.10

(30)优先权数据
61/620,633 2012.04.05 US
61/724,731 2012.11.09 US
13/803,892 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.09.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/032771 2013.03.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/151778 EN 2013.10.10

(73)专利权人 宙斯工业产品股份有限公司
地址 美国南卡罗来纳

(72)发明人 S·D·普科特 J·L·玛纳斯科
R·L·巴拉德 B·L·安奈奥克斯

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 陈季壮

(51)Int.Cl.
A61F 2/04(2013.01)
A61L 27/14(2006.01)
A61L 27/02(2006.01)
A61F 2/82(2013.01)

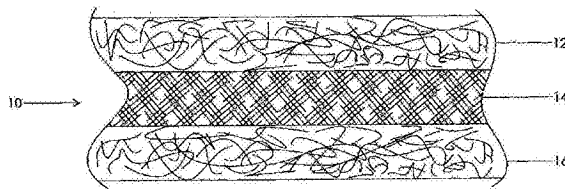
审查员 万励之

权利要求书1页 说明书24页 附图11页

(54)发明名称
复合假体装置

(57)摘要

本发明的公开内容提供含两层或更多层电纺聚合物的复合假体装置,及其制备方法。在一些实施方案中,这两层或更多层可以是多孔的,和在其他实施方案中,一种或更多种组分是非多孔的。该复合假体装置可包括各种材料,和可在一个范围的不同应用中微调假体装置的性能。



1. 一种多层管状复合假体装置,它包括至少第一含电纺聚(四氟乙烯)纤维的多孔层和至少第二含电纺聚(四氟乙烯)纤维的多孔层,其中所述第二含电纺聚(四氟乙烯)纤维的多孔层的至少一部分渗透所述第一含电纺聚(四氟乙烯)纤维的多孔层中的孔隙。

2. 权利要求1的复合假体装置,进一步包括结构框架。

3. 权利要求2的复合假体装置,其中结构框架包括支架。

4. 权利要求2的复合假体装置,其中结构框架包括所述第二多孔层的电纺聚(四氟乙烯)渗透穿过其中的开放空间。

5. 权利要求1的复合假体装置,其中管状装置的内径和外径中的至少一个包括含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层。

6. 权利要求1的复合假体装置,其中该装置进一步包括非-多孔的聚合物层。

7. 权利要求1的复合假体装置,其中电纺聚(四氟乙烯)是用含有聚(四氟乙烯)和纤维化聚合物的分散体进行电纺。

8. 权利要求1的复合假体装置,其中假体装置包括选自花瓣形、鞍形、蘑菇形、喇叭口形、铃形、单号角形、双号角形、沙漏形、单杯口形、双杯口形和杯口球形的形状。

9. 生产复合假体装置的方法,该方法包括:

通过由聚(四氟乙烯)的分散体电纺来形成未烧结的电纺聚(四氟乙烯)纤维的第一多孔层;

烧结所述第一多孔层的纤维,以提供烧结的第一多孔层;

通过由聚(四氟乙烯)的分散体电纺来形成未烧结的电纺聚(四氟乙烯)纤维的第二多孔层;

结合所述烧结的第一多孔层和所述未烧结的电纺聚(四氟乙烯)纤维的第二多孔层,得到复合假体装置前体;和

施加压力、热、或压力和热两者到复合假体装置前体上,以提供复合假体装置,然后烧结所述第二多孔层,其中施加步骤包括施加压力、热、或压力和热两者一段时间,以足以导致第二多孔层的至少一部分渗透到第一多孔层内的孔隙中。

10. 权利要求9的方法,进一步包括在第一多孔层周围放置结构框架。

11. 权利要求10的方法,其中结构框架是支架。

12. 权利要求10的方法,其中结构框架包括第二多孔层渗透穿过其中的开放空间。

13. 权利要求9的方法,其中结合包括在第一多孔层周围环绕第二多孔层。

14. 权利要求9的方法,其中结合包括在第一多孔层上电纺第二多孔层。

15. 权利要求9的方法,其中按序或同时施加压力和热两者。

16. 权利要求9的方法,其中压力为约500至约1500PSI且温度为约100°C至约400°C。

17. 权利要求9的方法,其中在压力容器中进行施加步骤。

复合假体装置

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2012年4月5日提交的美国临时专利申请号61/620,633;2012年11月9日提交的美国临时专利申请号61/724,731;和2013年3月14日提交的美国非临时申请号13/803,892的优先权,所有这些全部在此通过参考全文引入。

发明领域

[0003] 本发明一般地涉及假体装置和制造与使用这种假体装置的方法。

背景技术

[0004] 膨胀性聚四氟乙烯 (ePTFE) 挤塑管作为人造可移植的人工血管或管状移植物(具体的是为人造的人工血管或管状移植物的应用而设计的)的成功应用是为人们所熟知并记载的。通过许多临床研究所验证的ePTFE,尤其适合于这一目的,因为它显示出优良的生物相容性,并且可机械操控以形成明确定义的多孔微结构(已知促进内皮化)。进一步地,已证实血管应用中ePTFE显示出低的血栓形成反应。当接种或注入心脏保护剂时,包含结点和原纤维的ePTFE的微孔结构在植入血管系统时控制天然组织向内生长并且使细胞内皮化。这一能力有助于该管状移植物的通畅和长期愈合。

[0005] 在Goldfarb的美国专利No.6,436,135中,由ePTFE形成的人造人工血管的微结构通过细长的原纤维互连的不规则隔开的结点定义。用于制备这类结构的方法在30多年前就已经知道了。在这一结构中,通过原纤维所跨的结点之间的距离定义为结间距(IND)。

[0006] 可开发具有给定的孔隙率和/或孔度范围的具有特定范围IND的ePTFE-基管状移植物,沿着假体的内和外表面,增强组织向内生长和细胞内皮化。该IND范围通常足够小到防止透壁血流和血栓症,而不是通常小于平均红血细胞的最大尺寸(例如,约6至8 μm)。基于ePTFE的人工血管因此固有地是多孔的。ePTFE人工血管的孔隙率通过机械形成IND和/或管状物的微孔结构来控制。

[0007] 一种例举的人工血管是支架(支架),它是通常用于修复和维持身体通道,例如血管的医疗装置。通常,可以在支架的内和/或外表面上提供生物相容性材料,以减少与支架和身体接触有关的反应。但是,难以用这类常规装置操控某些性能,例如机械性能、细胞增殖、细胞通透性、流体通透性、附着结构框架、和/或向其中加入一种或更多种活性治疗组分。尽管有时可使用包覆层来改变装置的性能,但支架通常具有复杂的几何结构,它不可能容易地用包覆材料,例如ePTFE包覆。因此,需要解决上文所述不足的材料与方法。具体地,有益的是提供具有可针对各种目的而微调的性能的可移植假体装置,其中包括支架的方法。

[0008] 发明概述

[0009] 根据本发明公开的某些实施方案,提供含一层或更多层电纺聚合物材料的多孔层的复合假体装置。这些多孔层可以例如在管状假体装置的内径表面上,在管状假体装置的外径表面上,或者在管状假体装置的内径表面和外径表面两者上。可提供具有2层,3层,4

层,5层或更多层的复合装置。在某些实施方案中,结构框架(例如,支架或其他装置)可被掺入到该结构内。在一些实施方案中,在复合假体装置内部的至少一层可包括电纺聚(四氟乙烯)(PTFE)。有利地,在某些实施方案中,复合假体装置显示出一定程度的孔隙率。

[0010] 在本发明公开的一个方面中,提供多层管状复合假体装置,它包括至少一层含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层和含第二电纺聚合物的至少一层多孔层。第二电纺聚合物的构造可以是例如溶液电纺的聚合物(例如,热塑性聚合物或热固性聚合物,例如聚氨酯,有机硅(例如,PDMS),聚醚嵌段酰胺(PEBA),聚酰胺,超高分子量聚乙烯(UHMWPE),聚酯,氟化乙烯丙烯(FEP),聚偏氟乙烯(PVDF),全氟烷氧基(PFA),四氟乙烯/六氟丙烯/偏氟乙烯共聚物(THV),聚(乙烯-共-四氟乙烯)(ETFE),乙烯三氟氯乙烯(ECTFE),PCTFE(聚三氟氯乙烯)或它们的共聚物,共混物或衍生物)。在其他实施方案中,第二电纺聚合物可以是分散体-电纺聚合物,例如聚(四氟乙烯)。有利地,在一些实施方案中,含电纺聚合物的多孔层穿透含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层中的孔。

[0011] 尽管本文中描述的第二电纺聚合物典型地显示出一定程度的孔隙率,但对于某些应用来说,可期望提供一层或更多层非-多孔层。在一些实施方案中,可通过电纺或者通过本文描述的其他方法制备这些非-多孔层。因此,在本申请的某些实施方案中,提供多层管状复合假体装置,它包括至少一层含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层和至少一层含电纺聚合物的非-多孔层。在本文中将更加彻底地描述非-多孔以及多孔电纺聚合物的制备和使用。

[0012] 在某些实施方案中,本文中描述的复合假体装置可进一步包括结构框架(例如,支架)。优选地,这一结构框架可包括开放空间,和在一些实施方案中,第二电纺聚合物可渗透穿过该结构框架的开放空间。

[0013] 本文中描述的装置的层数可以变化。在一些实施方案中,提供一种装置,它包括含电纺聚(四氟乙烯)的至少两层多孔层。在一些实施方案中,提供一种装置,它包括含第二电纺聚合物的至少两层多孔层。在某些实施方案中,管状装置的内径和外径中的至少一个包括含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层。在某些实施方案中,该装置可进一步包括非-多孔的聚合物层。

[0014] 一些具体的实施方案如下所述。在一个实施方案中,提供一种管状复合假体装置,其中该装置的截面包括:在装置的内径表面上被含电纺聚(四氟乙烯)的第一多孔层包围的内腔;包埋在含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层内的结构框架;在装置的外径表面上的含电纺聚(四氟乙烯)的第二多孔层;和在所述第一与第二层之间的含不同电纺聚合物的第三层。

[0015] 在一个实施方案中,提供一种管状复合假体装置,其中该装置的截面包括:在内径表面上被含电纺聚(四氟乙烯)的第一多孔层包围的内腔;包埋在含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层内的结构框架;在装置的外径表面上的含电纺聚(四氟乙烯)的第二多孔层,和在所述第一与第二层之间的电纺聚(四氟乙烯)和不同的电纺聚合物的至少两层交替层。

[0016] 在另一实施方案中,提供一种管状复合假体装置,其中该装置的截面包括:在装置的内径表面上被含电纺聚(四氟乙烯)的第一多孔层包围的内腔;包埋在含电纺聚(四氟乙烯)的多孔层内的结构框架;和在装置的外径表面上的含电纺聚合物的第二多孔层。

[0017] 在进一步的实施方案中,提供一种管状复合假体装置,其中该装置的截面包括:在装置的内径表面上被含电纺聚(四氟乙烯)的第一多孔层包围的内腔;位于所述第一多孔层周围且与之相邻的结构框架;在装置的外径表面上含电纺聚(对苯二甲酸乙二酯)的第二多

孔层；所述结构框架和含不同的电纺聚合物的所述第二层之间的第三层，其中该结构框架包括不同的电纺聚合物穿透其中的开放空间。

[0018] 在仍然进一步的实施方案中，提供一种管状复合假体装置，其中该装置的截面包括：在装置的内径表面上被含电纺聚（四氟乙烯）的第一多孔层包围的内腔；位于所述第一多孔层周围且与之相邻的结构框架；在装置的外径表面上含电纺聚（四氟乙烯）的第二多孔层；和在所述第一与第二层之间的电纺聚（四氟乙烯）与不同的电纺聚合物的至少两层交替层，其中含不同的电纺聚合物的层与结构框架相邻且该结构框架包括不同的电纺聚合物穿透其中的开放空间。

[0019] 在一个额外的实施方案中，提供一种管状复合假体装置，其中该装置的截面包括：在装置的内径表面上被含电纺聚（四氟乙烯）的第一多孔层包围的内腔；在装置的外径表面上的含电纺聚（四氟乙烯）的第二多孔层；和在所述第一与第二层之间的含不同的电纺聚合物的第三层，其中结构框架包埋在第三层内。

[0020] 在本发明的另一方面中，提供一种生产复合假体装置的方法，该方法包括结合至少一层含电纺聚（四氟乙烯）的多孔层和至少一层含电纺聚合物的多孔层，得到复合假体装置前体；和施加压力，热或者压力与热两者到该复合假体装置前体上，提供复合假体装置。

[0021] 在一些实施方案中，结合步骤可包括在含电纺聚（四氟乙烯）的多孔层周围环绕含第二电纺聚合物的多孔层。在一些实施方案中，结合步骤可包括在含电纺聚（四氟乙烯）的多孔层上电纺含电纺聚合物的多孔层。

[0022] 本文描述的方法可提供具有变化的组成与性能的复合假体装置。在一些实施方案中，第二电纺聚合物包括溶液-电纺聚合物。在一些实施方案中，第二电纺聚合物包括烧结的聚（四氟乙烯）。有利地，在其中复合装置包括未烧结的聚（四氟乙烯）情况下，该方法进一步包括在施加步骤之后紧跟着烧结复合假体装置。

[0023] 在一些实施方案中，施加步骤可包括施加热，压力，或者热与压力两者足以导致第二电纺聚合物渗透到含电纺聚（四氟乙烯）的至少一层多孔层的孔隙内部的时间。在一些实施方案中，按序或同时施加热和压力。压力和/或温度可以变化。在某些实施方案中，压力为约200至约2000PSI（例如，约500PSI至约1500PSI）和温度为约100℃至约400℃。可例如在压力容器内进行施加步骤。在2012年4月5日提交的美国临时专利申请号61/620,633，2012年11月9日提交的美国临时专利申请号61/724,731中提供了本文公开的材料与方法的进一步的例举讨论，这两篇在此通过参考全文引入。

[0024] 附图简述

[0025] 针对本领域普通技术人员来说的完整和可授权的公开内容在本说明书剩余部分中更具体地列出，本说明书剩余部分提及附图，其中：

[0026] 图1是根据本发明公开内容的单组分 (mono-component) 复合装置的侧壁的截面示意图；

[0027] 图2是根据本发明公开内容的含结构框架的单组分复合装置的侧壁的截面示意图；

[0028] 图3是根据本发明公开内容的多组分 (multi-component) 复合装置的侧壁的截面示意图；

[0029] 图4是根据本发明公开内容的含结构框架的多组分复合装置的侧壁的截面示意图

图；

[0030] 图5是根据本发明公开内容的多组分复合装置的侧壁的截面示意图；

[0031] 图6是根据本发明公开内容的含结构框架的多组分复合装置的侧壁的截面示意图；

[0032] 图7A-F是根据本发明公开内容的含结构框架的例举多组分复合装置的截面示意图；

[0033] 图8是阐述图7A和/或图7B的例举的复合装置制备的一种例举方法的示意图；

[0034] 图9是阐述图7C的例举的复合装置制备的一种例举方法的示意图；

[0035] 图10是阐述图7D和7E的例举的复合装置制备的一种例举方法的示意图；和

[0036] 图11是阐述图7F的例举的复合装置制备的一种例举方法的示意图。

[0037] 发明详述

[0038] 下文将参考附图,更加详细地描述本发明,其中在所述附图中,示出了本发明的一些,但并非所有实施方案。确实,这些发明可在许多不同形式中体现,且不应解释为限制到本文列出的实施方案上;相反,提供这些实施方案,以便这一公开内容将满足可适用的合法要求。通过公开内容的阐述,提供每一实施例,而不是打算限制本发明的公开内容。事实上,本领域的技术人员显然可以在不脱离本发明公开内容范围或精神的前提下进行在本发明公开内容中的多种修饰和变化。例如,作为一个实施方案的部分显示或描述的特征,可以用于另一个实施方案以得到进一步的实施方案。因此,本发明公开内容意欲涵盖在所公开的实施方案和它们等同物的范围内所引起的这类修饰和变化。

[0039] 根据本发明公开内容的复合假体装置的概述

[0040] 一般地,本发明的公开内容提供复合假体装置,它包括在中心内腔周围的一层或更多层电纺(本文中也称为“电纺丝”)纤维,及其制备方法,其中至少一层包括分散体-纺丝的聚合物。在一些实施方案中,一层或更多层电纺纤维可包括管状复合假体装置的内径表面,外径表面,或者内径和外径表面两者。本申请集中在内径表面上的含至少一层电纺纤维的多层结构上,和在外径表面上的至少一层电纺纤维;然而,本发明的公开内容意欲还涉及含仅仅这些之一的结构体。例如,在内径表面上具有单一层电纺纤维的结构框架意欲被本发明的公开内容涵盖,和在外径表面上具有单一层电纺纤维的结构框架同样意欲被本发明的公开内容涵盖。

[0041] 在某些实施方案中,本文中描述的复合假体装置相对于常规装置可提供许多优点。例如,在某些实施方案中,本文提供的复合假体装置有利地显示出下述一个或多个优点:1) 并入具有极大差异孔结构和孔径的层的能力(从而便于操控机械性能、细胞增殖、细胞通透性、流体通透性、附着结构框架、和/或在不同结构层内加入活性治疗成分);2) 制备含至少两种不同部件(甚至极大差异部件,从而满足更广泛的治疗用途和结构)的复合构造的能力;3) 改进各层之间的粘结,其中包括一层或更多层电纺层,任选的结构框架和/或复合装置中的其他任选的层;4) 包括接近地模拟胞外基质的材料(例如,电纺聚(四氟乙烯)(PTFE)),从而提供对细胞反应更强的控制;以及5) 在具有简单和复杂几何结构的装置上提供包覆(层)的能力,这可对用常规材料包覆产生挑战。

[0042] 根据本发明提供的假体装置的类型可以变化,且可微调该装置,以便用于任何给定的目的。一般地,本文打算的假体装置是管状假体装置。“管状假体装置”是指该装置具有

三维形状,且这一术语意欲涵盖尺寸(例如,长度,厚度,和/或直径),形状和组成改变的装置。这种管状假体装置通常特征在于具有中心内腔。管状假体装置通常描述为具有内径(“ID”)和外径(“OD”)两者。“管状装置”意欲广义地解释为包括支架,移植物和具有典型的圆柱形结构的支架移植物,以及形状包括,但不限于,非直线形状,花瓣形状,马鞍形状,Y-形状,蘑菇形状,向外展开的形状,铃形,单一号角形状,双号角形状,沙漏形状,单一杯口形状,双杯口形状,杯口球(cup mouth-ball)形状和类似形状的结构体。假体装置的一端或两段可被缠绕或者在其他情况下被成型,以防止该装置在体内迁移。

[0043] 一般地,假体装置是可置于动脉,血管,或者其他导管内,以支持导管开放或者再导引在导管内的血流或类似物的装置。在某些实施方案中,本发明的公开内容涉及脉管假体装置(本文中也称为“人工血管”)。这种装置可以是脉管支架或脉管支架移植物。代表性的人工血管包括冠状动脉支架,冠状动脉旁路移植物,血管支架,人工旁路移植物,旁路分流器,动静脉移植物、同种移植物,肺部异体移植物和/或肺部分流器。根据本发明可提供的其他管状假体装置包括,但不限于,血液透析管道,尿管支架,尿管或前列腺支架,前列腺括约肌支架,食道支架,喉部支架,气管支架,胆管支架,十二指肠支架,结肠支架,胰腺支架,气管支气管支架,和胃与肠支架。

[0044] 本发明公开内容的复合假体装置可具有变化的组成。一般地,本文中描述的复合假体装置包括一层或更多层电纺层(包括两层或更多层电纺层)。电纺层要理解为借助本文中描述的静电纺丝方法制备的聚合物层。电纺层典型地包括多根纤维,在一些实施方案中,它们相对于彼此无规取向。在某些实施方案中,电纺层可被描述为纤维和/或多孔的。在根据本发明公开内容的电纺垫内纤维的直径可以变化。在某些实施方案中,电纺层可包括平均直径为至少约 $0.01\mu\text{m}$ 的纤维。例如,在一些实施方案中,在该复合装置的一层或更多层电纺层每一层内纤维的平均直径范围可以是约 10nm -约 2000nm 的尺寸。在一些实施方案中,最终形式的一层或更多层电纺层具有以使得接触点之间的距离范围为约 $0.1\mu\text{m}$ -约 $50\mu\text{m}$ 的密度沉积的纤维。

[0045] 进一步地,给定层和复合装置作为一个整体的孔度可以变化。本文中提到的电纺层所使用的“孔度”意欲是指例如通过空气流和/或水流测量的有效的孔度(而不是实际的孔度)(例如,根据ASTM F316 Pore Size Characterization by Bubble Point定义的,在此通过参考引入这一参考文献)。注意到,考虑到电纺纤维垫的性质,通常不可能使用显微镜方法来测量这种材料的实际孔度。本文描述的复合装置内部给定电纺层的有效孔度范围可以是约 $0.0\mu\text{m}$ (例如,非-多孔薄膜)到约 $50\mu\text{m}$,例如,约 $0.05\mu\text{m}$ -约 $20\mu\text{m}$ 。有利地,每一层的有效孔度大于约 $0.0\mu\text{m}$,在某些实施方案中,意欲提供显示出一定程度孔隙率的复合装置。注意到,在一些实施方案中,给定层的有效孔度实际上不可能已知,例如在其中在复合装置内施加层和随后压缩和/或烧结的情况下。

[0046] 在一些实施方案中,本文描述的含复合假体装置的单独层可以具有变化的厚度。例如,在一些实施方案中,每一层的平均厚度范围可以是约 0.0001 英寸-约 0.25 英寸。在一些实施方案中,具有在这一范围下限处的厚度的层是所需的(例如,约 0.0001 英寸-约 0.0010 英寸,例如约 0.0003 英寸-约 0.0005 英寸)。给定层的厚度可部分取决于该层的制备方法,和该层的构造。例如,在一些实施方案中,可容易地获得PU的非常薄的电纺层(例如,约 0.0001 英寸至约 0.0005 英寸)。一般地,仅仅通过直接施加到结构体上(即,如下所述,通

过旋涂), 才实现PTFE的非常薄的电纺层(例如, 约0.0001英寸), 尽管可例如制备厚度低至约0.0005英寸的在本文描述的结构体上层压用的PTFE的薄片。通过电纺制备的片材或管道典型地不可能显示出这样低的厚度, 和一般地显示出大于或等于约0.0008英寸的厚度。在优选的实施方案中, 给定层的厚度到处相对均匀。给定层的厚度也可取决于生产复合装置的方法。例如, 聚合物片材可以在该装置周围(或者在该装置内部上) 环绕一次, 两次, 三次, 四次, 五次, 或更多次, 以获得变化厚度的该层。

[0047] 考虑到可能的层厚的这一范围, 本文公开的复合装置的壁厚因此可以变化, 这取决于层的数量和每一层的厚度。例如, 基于以上所述的层厚, 2层复合装置的壁厚范围可以是约0.0002英寸-约0.50英寸, 例如约0.001英寸-约0.05英寸, 其中包括约0.003英寸-约0.02英寸。要理解, 厚度变化的层可结合在该装置内。在优选的实施方案中, 复合装置的总壁厚在该装置长度上和在该装置四周相对均匀。然而, 在含结构框架的实施方案中, 该框架典型地包括由线材或支柱(struts) 形成且在其间具有空间的开放结构, 和要注意, 该线材或支柱的直径可影响壁厚, 在存在线材或支柱的情况下。因此, 例如在考虑给定复合材料的均匀度中, 在复合材料上的一个位置处的层厚必须与在该复合材料的相当的位置处的层厚相比较(即, 通过比较线材或支柱存在处的点与线材或支柱存在处的另一点, 或者通过比较线材或支柱不存在时的两个点)。进一步地, 要理解, 在一些实施方案中, 可存在接缝, 其中一层或更多层环绕在该装置周围, 这可取决于生产复合装置所使用的加工条件。因此, 在一些实施方案中, 可在该装置的外径表面上存在一个或更多个锯齿(例如, 线) 或者突出的部分(例如, 线), 和这些实施方案意欲被本文描述的“基本上均匀”涵盖。

[0048] 该装置的总外径可以变化。例如, 在某些实施方案中, 总外径范围可以是约0.005英寸-约2英寸, 但可在没有脱离本发明公开内容的情况下, 制备较大和较小的复合材料。最终长度可以大大地变化, 因为可在连续的辊长处生产片材或管道形式的复合材料。

[0049] 本文描述的复合装置可具有变化数量的聚合物层(例如, 2层, 3层, 4层, 5层, 6层, 7层, 8层, 9层, 10层, 或者具有甚至更多的层)。在某些实施方案中, 在复合装置的内径表面上的层可包括约1至约5层包装材料(例如, 约2层包装材料)。在某些实施方案中, 在复合装置的外径表面上的层可包括约2至约10层包装材料(例如, 约4-8层包装材料或约5-7层包装材料)。要注意, 尽管本文中描述的复合假体装置中的部件被描述为包括“层”, 但这些层不可能总是离散的层。例如, 尽管层有利地是连续层, 但在一些实施方案中, 它们不可能总是连续层。进一步地, 在一些实施方案中, 该复合装置可显示出一“层”在另一层内一定的进入。这些方案仍然意欲被术语“层状”涵盖。

[0050] 一般地, 在本文中描述的复合假体装置内的至少一层充当“衔接层”。衔接层是并入到复合装置内的层, 其形式使得它起到粘着和/或粘结两层或更多层在一起的作用。为了满足这一要求, 衔接层组分在环境温度下和/或在升高的温度下, 必须显示出一定程度的流动, 粘性, 和/或可模塑性, 当它被并入到该装置内部时。典型地, 制备复合假体装置前体(它包括在最终装置内包括的所有层), 并在使用之前处理该前体(即, 通过施加热和/或压力), 使得衔接层在本文提供的最终复合装置内不可能维持这些性能。在一些实施方案中, 衔接层包括与衔接层相邻的一层或更多层相同的聚合物类型, 和在一些层中, 衔接层包括不同的聚合物类型。衔接层可包括例如任何聚合物类型, 和在某些实施方案中, 可包括PTFE, PU 或有机硅(例如, PDMS)。在某些实施方案中, 衔接层渗透它与之接触的一层或两层中的孔

隙,并因此可在各层之间提供机械-类型的连接。在某些实施方案中,衔接层有利地可渗透结构框架内的至少一部分开放空间,在存在的情况下。在存在框架的情况下,在一些实施方案中,衔接层可起到连接和/或粘结含复合装置的内径表面的材料到外径表面上(例如,通过结构框架)的作用。本文中更加详细地描述并入这一层。

[0051] 由于目前描述的装置包括两层或更多层聚合物层,但提供具有变化性能的宽范围的复合装置。通过并入具有不同性能(例如,组成,厚度,有效孔度,纤维尺寸,等)的层,提供具有各种性能组合的装置。本文中进一步地描述调节这些和其他性能的机构。进一步地,单独的层的化学构造可提供额外的微调程度。由于本发明公开内容的复合装置的层状的“夹层”类型的构造,因此,在该复合装置的截面内,物理性能,例如厚度和宽度可从一层到另一层变化,这取决于构造。实例是不对称的构造,其中孔度从大变化到小,基于贯穿材料从表面到表面的层评价。

[0052] 正如所述的,根据本发明公开内容提供的复合假体装置的具体组成可以变化,正如本文中更加详细地描述的。然而,在本文公开的所有复合假体装置中,该装置的至少一层通常包括借助分散体-基电纺制备的纤维垫(即,“分散体-纺丝部件”)。以下更加详细地描述在分散体-基电纺中牵涉的例举材料和方法。

[0053] 在某些实施方案中,借助分散体-基电纺制备的纤维垫(即,分散体-纺丝部件)是含氟化聚合物(例如,聚(四氟乙烯)(PTFE))的电纺纤维垫。尽管本文中提供的电纺的许多说明具体地集中在电纺PTFE和含PTFE的电纺垫,但要注意本文中描述的方法与材料可还有替代的聚合物代替PTFE。可作为本文中描述的复合假体装置中的分散体-纺丝部件并入的例举的氟化聚合物包括,但不限于,氟化乙烯丙烯(FEP),聚偏氟乙烯(PVDF),全氟烷氧基(PFA),四氟乙烯,六氟丙烯和偏氟乙烯的共聚物(THV),聚(乙烯-共-四氟乙烯)(ETFE),乙烯三氟氯乙烯(ECTFE),PCTFE(聚三氟氯乙烯),和它们的共聚物,共混物与衍生物。进一步地,尽管所撰写的本申请涉及其中分散体-纺丝部件包括氟化聚合物的实施方案,但要注意,可从分散体中纺丝的其他聚合物可或者或另外用作分散体-纺丝的部件。

[0054] 在一些实施方案中,提供一种复合假体装置,其中两层或更多层电纺层由一类材料,即相同类型的材料组成(从而得到“单组分复合”假体装置),并任选地结与结构框架(例如,支架)组合。在这样的实施方案中,复合假体装置包括两层或更多层分散体-纺丝的聚合物组分。这些装置中的衔接层因此由与一层或更多层额外层相同类型的聚合物材料组成。例如,在一个特别的实施方案中,提供电纺PTFE-基复合装置,其中复合假体装置中的两层或更多聚合物层每一层包括电纺PTFE。在这样的实施方案中,每一层的性能(例如,厚度,孔度,纤维直径,等)可以变化,使得复合装置的不同PTFE层可显示出不同的性能。尽管例举了PTFE,但要注意,根据本发明的公开内容,也可提供由除了PTFE以外的一种聚合物材料组成或者基本上由其组成的其他假体复合材料。

[0055] 在图1和2中阐述了例举的单组分复合假体装置。图1阐述了复合假体装置10的侧壁的截面视图,其中在该装置的内径(12)和外径(16)表面上的包覆层包括相同的分散体-纺丝的聚合物(例如,PTFE)。层14是衔接层,它包括相同类型的聚合物(例如,PTFE),但层14最初并入到未烧结(发粘且可模塑)形式的结构体内。要注意,在使用之前,装置10可置于热和/或压力下,以提供烧结的纤维形式的层14,并促进各层之间的粘合(例如,借助层14渗透到层12和/或层16的孔隙内)。图2阐述了复合假体装置20的侧壁的截面视图,它是类似的,

但进一步并入结构框架24。再者,层22,26和28包括相同类型的聚合物(例如,PTFE),和衔接层(26)最初以未烧结的形式并入。此处,施加热和压力到装置前体上优选引起衔接层26渗透穿过结构框架24内的空隙,以及进入层22和/或28的孔隙内。在一些实施方案中,施加热和压力可引起衔接层26将含复合装置的内径表面的材料粘结到含该装置的外径表面的材料上。再者,优选在使用之前,加热复合装置前体,在最终的复合装置内提供烧结形式的层26(例如,在其中该层包括PTFE的情况下)。

[0056] 相反,多组分复合装置优选具有至少两类电纺聚合物层且在其内可具有任何数量的不同类型的聚合物材料(例如,至少2,至少3,或至少4)。可在一层或大于一层中代表在本文描述的多组分复合装置内的每一聚合物类型。例如,复合装置可具有:一层给定的第一电纺材料和一层给定的第二电纺材料;两层或更多层给定的第一电纺材料和一层给定的第二电纺材料;或者两层或更多层给定的第一电纺材料,和两层或更多层给定的第二电纺材料。本文中提供的多组分复合装置除了包括一层或更多层分散体-纺丝层以外,还包括一层或更多层额外层,它可借助分散体-基电纺丝,熔体-基电纺丝,和/或溶液-基电纺丝来制备。

[0057] 在某些实施方案中,假体装置中的一层或更多层额外的电纺层包括电纺的热塑性或热固性聚合物。热塑性塑料要理解为高于特定温度变得可模塑和当冷却时变回为固态的任何聚合物。热固性塑料要理解为最初可模塑,但(例如通过施加热或辐射)可以固化(通常不可逆地)得到固体的聚合物材料。在一些实施方案中,热塑性或热固性聚合物是弹性体。弹性体是在其形状没有永久变形的情况下,可反复拉伸和/或变形的聚合物。

[0058] 可作为电纺层并入到本文中公开的多组分假体装置内的一些例举的聚合物是聚氨酯(PU)和有机硅树脂,例如聚二甲基硅氧烷(PDMS)。可用于这一目的的其他聚合物包括,但不限于,聚醚嵌段酰胺(PEBA,例如,**PEBAX®**),聚酰胺,聚乙烯(例如,超高分子量聚乙烯,UHMWPE),聚酯,和它们的共聚物,共混物与衍生物。另外,可使用可以电纺的一些氟化聚合物,例如氟化乙烯丙烯(FEP),聚偏氟乙烯(PVDF),全氟烷氧基(PFA),四氟乙烯,六氟丙烯和偏氟乙烯的共聚物(THV),聚(乙烯-共-四氟乙烯)(ETFE),乙烯三氟氯乙烯(ECTFE),PCTFE(聚三氟氯乙烯),和它们的共聚物,共混物与衍生物。一般地,关于这一点,可使用当电纺丝时形成纤维的任何热塑性或热固性聚合物作为额外的聚合物组分(除了一层或更多层分散体-纺丝层以外)。优选地,选择额外的聚合物组分,使得由其生产的电纺垫保持一定程度的孔隙率,当它与多组分复合装置中的其他部件结合时和当处理所得装置前体,以提供最终的复合装置时(即,当它暴露于升高的温度和/或压力下时)。然而,在某些实施方案中,可期望提供非-多孔的最终复合装置。在这样的实施方案中,一层或更多层聚合物层是非-多孔层(它可按照本文描述的各种方式来制备,其中包括,但不限于,通过电纺丝和/或成膜)。

[0059] 本文中描述的一些多组分装置显示出提高的性能,相对于可商购的装置和/或本文中描述的单组分装置。在某些实施方案中,可以提高的性能包括,但不限于,坚固性,挠性,强度(例如,径向强度和爆裂强度),抗压碎/弯曲/缠结型,和抗压缩性,这例如通过包括,但不限于空气流测试,扭转测试,拉伸/压缩测试,耐磨性测试,爆裂强度测试,WEP测试,径向力膨胀测试,抗缠结测试,3-点弯曲测试,挠曲测试,抗压碎测试,重绕测试,和通用的物理评价的测试方法来评价。

[0060] 在图3和4中阐述了例举的多组分复合假体装置。图3阐述了复合假体装置30的侧

壁的截面视图,其中在该装置的内径(32)和外径(36)表面上的包覆层包括相同的电纺聚合物(例如,PTFE)。层34是衔接层,它包括与层32和36不同的电纺聚合物(例如,PU或PDMS)。若层34是分散体-纺丝材料,则层34最初被并入到未烧结形式(粘性和可模塑)的结构内,且在试样该复合装置之前,必须烧结。若层34是溶液-纺丝或熔体-纺丝的材料,则在使用之前,不要求烧结。然而,在所有实施方案中,在使用之前,将装置30置于热和/或压力下,以促进各层之间粘合(例如,借助层34渗透到层32和/或层36的孔隙内)。图4阐述了复合假体装置40的侧壁的截面视图,它是类似的,但进一步并入了结构框架44。层42和48包括相同的电纺聚合物(例如,PTFE),和衔接层(46)包括不同的材料。再者,若衔接层46是分散体-纺丝材料,则层46最初被并入到未烧结形式(发粘且可模塑)的结构体内,且在使用该复合装置之前,必须烧结。若衔接层46是溶液-纺丝或熔体-纺丝的材料,则在使用之前,不要求烧结。然而,在所有实施方案中,在使用之前,可将装置前体置于热和/或压力下,以促进各层之间的粘合(例如,借助层46渗透到层42和/或层48的孔隙内)。

[0061] 在图5和6中阐述了进一步例举的多组分复合假体装置。图5阐述了复合假体装置50的侧壁的截面视图,其中在该装置的内径(52)和外径(56)表面上的包覆层包括不同的聚合物。层54是衔接层,它可包括与层52或56相同的聚合物,或者可包括不同的材料。若层54是分散体-纺丝材料,则层54最初被并入到未烧结形式(发粘且可模塑)的结构体内,且在使用该复合装置之前,必须被烧结。若层34是溶液-纺丝或熔体-纺丝材料,则在使用之前,不要求烧结。然而,在所有实施方案中,在使用之前,可将装置50置于热和/或压力下,以促进各层之间的粘合(例如,借助层54渗透到层52和/或层56的孔隙内)。图6阐述了复合假体装置60的侧壁的截面视图,它是类似的,但进一步并入了结构框架64。层62和68包括不同的聚合物,且衔接层(66)可包括与层62或68相同的聚合物,或者可包括不同的材料。再者,若衔接层64是分散体-纺丝的材料(例如,PTFE),则层64最初被并入到未烧结形式(发粘且可模塑)的结构体内,且在使用该复合装置之前,必须被烧结。若衔接层64是溶液-纺丝或熔体-纺丝的材料,则在使用之前,不要求烧结。然而,在所有实施方案中,在使用之前,可将装置前体置于热和/或压力下,以促进各层之间的粘合(例如,借助层64渗透到层62和/或层68的孔隙内)。

[0062] 图7A-7F是根据本发明公开内容的具有大于两层的代表性多组分假体装置的截面视图。在这些实施方案的每一种中,存在两种聚合物组分;灰色层代表分散体-纺丝的组分(例如,PTFE)和黑色层代表不同类型的聚合物材料(例如,PU或PDMS)。虚线代表结构框架。正如图7A-7F例举的,可根据本文公开的方法与材料,提供具有不同截面的宽范围的实施方案。

[0063] 结构框架在存在于单组分复合材料或多组分复合材料内的情况下可以变化。结构框架可具有各种形式,其中包括,但不限于,支架,阻塞线圈或框架、再生医学支架、结构加强物、起搏或监测导联、组织锚或平头钉、生物刺激装置、仿生移植植物、信号接收器或传送器、矫形外科固定装置或任何其他金属的、聚合的、陶瓷的或其他治疗的装置。可在本发明的公开内容中使用各种支架类型和支架构造,其中包括,但不限于,自膨胀的支架和气球可膨胀的支架。在某些实施方案中,支架同样可以能径向收缩。自膨胀的支架包括会引起支架径向膨胀的具有弹簧状作用的那些,或者对于在某一温度下的特定构造来说,因支架材料的记忆性能导致膨胀的支架。

[0064] 结构框架(在存在的情况下)的构造可以变化。在一些实施方案中,结构框架是金属结构框架,它可通常包括生物相容的金属。在某些实施方案中,金属结构框架可包括不锈钢,铂,金,钛或其混合物。在某些实施方案中,金属结构框架可包括钴,铬,或镁合金。镍钛合金("Nitinol")是以弹簧状模式以及基于温度以记忆模式均具有能很好地发挥作用的一种材料,和因此可用于本发明的某些实施方案中。在其他实施方案中,结构框架可包括另一类型的材料,例如陶瓷。

[0065] 也可从任何合适的几何结构中选择结构框架(例如,支架)的构造。例如,线材支架可被固定在连续的螺旋图案内,且在该线材内有或无波浪状特征或锯齿,以形成径向可变形的支架。单独的环或圆形元件可通过支柱,缝合线,焊接或交错或互锁,连接在一起,形成单一的管状支架。单独的环或圆形元件可以不具有链环(link)和因此可在复合材料内充当结合这一框架与根据本发明的一层或更多层聚合物材料时提供的单独的单元。在这样的情况下,多个环形段通过该复合材料被包埋且固定在原地,以包括单一的管状复合装置。可用于本发明的管状假体装置还包括从管道中蚀刻或切割图案而形成的那些。这些装置常常被称为“开槽”的装置(例如,开槽的支架)。此外,可通过在材料或模具内蚀刻图案,并例如通过化学气相沉积或类似方法,在该图案内沉积装置的材料,形成装置。基于本文的公开内容,显然可对结构框架的构造具有一些限制,以便在某些实施方案中,通过结构框架,实现相邻聚合物层之间的粘结。

[0066] 要注意,本文中提供的实施例且在图7A-7F中阐述的实施方案含有结构框架;然而,这不是必须的。在一些实施方案中,提供100%的电纺聚合物-基装置。在其他实施方案中,提供仅仅由结构框架和电纺聚合物层组成的装置。然而,含额外类型的材料的复合装置不打算从本发明公开内容中排除。根据本发明,可以掺入各种额外的非-电纺组分到本文中描述的单组分假体装置和多组分假体装置内。例如,这些进一步的组分包括,但不限于,可熔体加工的聚合物,例如聚酰胺,聚氨酯和类似物(其中包括,但不限于,全氟烷氧基(PFA),氟化乙烯丙烯(FEP),乙烯四氟乙烯(ETFE)或四氟乙烯六氟丙烯偏氟乙烯(THV))(它们可提供非-多孔层,例如作为自密封的热塑性或弹性体膜);天然或人造纤维的织造或非织造织物;塑料或陶瓷膜;金属,陶瓷,或塑料网;膨胀PTFE(ePTFE)层,正如在Anneaux等人的美国专利申请Nos.2011/0030885和2011/0031656中讨论的,这两篇在此通过参考全文或者组合引入。

[0067] 另外,在一些实施方案中,本文中提供的复合装置可包括一种或更多种生物活性试剂。可与本发明公开内容的装置结合使用的这种生物活性试剂的实例包括,但不限于,抗生素、抗真菌剂和抗病毒剂(例如红霉素、四环素、氨基糖苷类、头孢菌素类、喹诺酮类、青霉素类、磺胺类、酮康唑、咪康唑、阿昔洛韦、更昔洛韦、齐多夫定和干扰素);维生素类;抗惊厥药(例如苯妥英和丙戊酸),抗抑郁药(例如阿米替林和曲唑酮);抗帕金森综合征药;心血管药剂(例如,钙通道阻断剂、抗心律不齐药和 β 阻断剂);抗肿瘤药(例如顺铂和甲氨蝶呤);皮质类固醇(例如地塞米松、氢化可的松、泼尼松龙和曲安西龙);NSAIDs(例如布洛芬、水杨酸盐类,吲哚美辛和吡罗昔康);激素类(例如黄体酮、雌激素和睾丸激素);生长因子类;碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺);前列腺素类;抗血管生成因子剂;神经保护剂;神经营养蛋白;生长因子类;细胞因子;趋化因子;细胞(例如干细胞、原代细胞和基因工程细胞);组织;以及本领域的技术人员已知的其它试剂;及其结合物。在一些实施方案中,生物活性试剂可以

如Ballard等人在2011年10月13日提交的美国申请序列号No.13/272,412中所述,在此通过参考将其全文引入。在管状复合装置内并入的任选的生物活性试剂的用量可以变化,但通常是足以引起该装置要植入其内的患者所需反应的用量。在一些实施方案中,生物活性试剂可以并入到复合假体装置的仅仅一层内或者大于一层内。本发明公开内容的最终复合假体装置的性能与特征是一层或更多层电纺聚合物层和在该复合装置内包含的任何其他任选材料(例如,任选的一层或更多层额外的电纺聚合物层和任选的结构框架)的性能的汇编。在某些实施方案中,可制备具有控制的纤维尺寸的本发明公开内容的最终复合装置,和可微调该装置的机械性能,以便改进诸如装置中各组件(例如,各层)之间粘结强度,伸长性能,和拉伸强度之类的特征。而且,可针对不同的打算应用,靶向调节层的不同孔度。有利地,单独的层没有或者显示出很少的脱层,这是各层彼此强烈地粘合的指示。在一些实施方案中,与可商购的产品相比,本发明公开内容的复合装置可显示出提高的径向拉伸强度,缝合孔隙的抗撕裂性和提高的轴向抗撕裂性的额外的所需特征。

[0068] 微调本发明公开内容的复合装置的这些性能的能力可暗含针对特定应用设计假体装置。有利地,可改性复合装置中单独层的性能,以针对给定的应用微调复合装置的总体性能。例如,改性聚合物层的孔度和/或厚度可起到提高或抑制细胞向内生长或附着的作用。例如,在某些实施方案中,该装置的内表面,或ID表面(通常流体-,例如血液-接触区域)和装置的外表面,或OD表面(它通常是组织-接触区域)可具有不同的有效孔度。在某些实施方案中,可期望提高细胞向内生长和/或附着在复合装置的外部上,同时可期望抑制在复合装置的内部上的这种活性,以允许流体自由流经其中。因此,在一些实施方案中,复合材料可包括在装置的外部上具有大孔度的层,以促进向内生长,和在装置的内部上具有较小孔度的层。在一些实施方案中,期望颠倒(即,在外部上具有最小向内生长或者不具有向内生长和在内部上具有提高的向内生长的复合材料),这可通过提供含在装置的外部上具有小孔度的层和在装置的内部上具有较大孔度的层的复合材料来实现。

[0069] 电纺工艺

[0070] 可通过电荷吸引材料,由聚合物溶液,由聚合物悬浮液/分散体,或者由聚合物熔体,制备可用于本发明公开内容的电纺垫。典型地以无规方式收集如此生产的纤维,生产非织造材料。生产电纺纤维和电纺材料(例如垫子和/或包覆层)的各种具体的技术是已知的。

[0071] 可例如根据下述工序,制备分散体-纺丝层(例如,PTFE和本文中讨论的其他氟化聚合物)。提供或制备含所需聚合物颗粒的分散体。PTFE树脂的含固量优选为50%-约80wt%,和更优选约55%-约65wt%。在一个具体的实施方案中,使用例举的可商购的PTFE分散体,Daikin D 210PTFE,它包括约59-61wt%PTFE固体(根据ASTM D 4441来测量),6.0-7.2%wt%表面活性剂,25℃下pH为8.5-10.5,比重为1.50-1.53,和Brookfield粘度最大值为35cP。PTFE的性能(例如分子量,多分散性指数,粒度,粒度分布)可以变化。在一些实施方案中,PTFE的平均粒度可以是约0.05 μm -约1 μm (例如,约0.1 μm -约0.5 μm)。在一些实施方案中,平均粒度小于约0.5 μm ,小于约0.4 μm ,小于约0.3 μm ,或小于约0.2 μm 。例如,在某些实施方案中,平均粒度可以是约0.13 μm ,约0.16 μm ,约0.23 μm 或约0.25 μm 。溶剂可以是适合于生成分散体的任何溶剂;合适的这样的溶剂包括,但不限于,水溶液或醇溶液(例如,甲醇,乙醇或异丙醇)。

[0072] 典型地添加纤维化聚合物到该分散体中,促进纤维形成,且通常在电纺工艺之后

除去。典型地选择一种或多种纤维化的聚合物,使得它们在分散体的溶剂内具有高的溶解度(例如,在分散体包括水的情况下,可使用任何水溶性聚合物,其中包括,但不限于,聚(环氧乙烷))。在该分散体中存在的纤维化聚合物的用量可以变化,例如,在某些实施方案中,分散体包括约1%-约10wt%的纤维化聚合物,基于分散体的总重量。在某些实施方案中,纤维化聚合物对PTFE的重量比可以变化。例如,纤维化聚合物的用量可以是在该分散体内PTFE重量的约3.0%-约5.5%。根据本发明要求的纤维化聚合物的用量可随聚合物的化学构造而变化。

[0073] 在优选的实施方案中,分散体的粘度在某一所需的范围内,以允许由其形成均匀和一致的纤维(例如大于约50,000cP,例如约50,000cP至约300,000cP或约70,000cP至约150,000cP,这采用Brookfield粘度计来测量)。分散体的所需的粘度可以变化,这取决于是否使用随意浮出液面的(free surfaced-based)装置或孔隙(针状)-基装置(它要求稍微较高的粘度)。

[0074] 在一个实施方案中,使用由线材电纺的游离表面,水槽内的圆柱体(即,开放浴),长钉,陡沿,或类似的几何结构的纺丝电极等。对于开放浴单元来说,喷射体积取决于分散体的粘度,分散体的传导率,分散体的表面张力,从浴到目标的距离,和电压。这些因素也可影响织物的厚度和纤维的直径。优选连接电源到精确的DC单元的正侧上。优选将电源的负侧连接到收集表面上。或者,收集表面可以接地。极性可以颠倒,但这不是优选的。施加电压(例如,典型地,在约100-约400mm的典型的收集距离上,约40,000V-约120,000V(例如,约40,000-约80,000V)),均匀地引出分散体,并将其吸引到收集表面上。在游离表面的电纺装置中,收集表面/目标可以例如置于分散体的水槽或分散体-涂布的线材上方的圆柱体内,且典型地在至少一个方向上移动,使得整个表面或它的所需的一部分变得均匀地用纤维包覆。

[0075] 在其他实施方案中,使用孔隙或针纺丝。这一方法类似于以上所述的方法;然而,该聚合物分散体流经一个,两个或数个孔隙,且按照这一方式,形成电纺纤维和织物。升高电源的电压到所需的电压(通常约2,000-约20,000V),均匀地引出分散体并将其吸引到收集表面上。收集表面优选垂直于该孔隙放置,且旋转,使得整个表面用朝收集表面引出的纤维均匀地包覆。

[0076] 通用的信息涉及提供由分散体(例如,来自含水和其他分散体中的PTFE的分散体)加工和静电纺丝的方法,例如如Bornat的美国专利Nos.4,323,525和Martin等人的4,044,404中所述,在此通过参考全文引入。在某些实施方案中,PTFE的静电纺丝可以至少部分基于详细地在Anneaux等人的美国专利申请公布Nos.2010/0193999和Ballard等人的2012/0114722中所述的方法,这两篇均在此通过参考全文引入。可改性纳米纤维生产方法的各种参数,以改变所得分散体-纺丝的(例如,PTFE)材料的性能。例如,增加时间长度通常增加电纺材料的厚度。

[0077] 如上所述,在一些实施方案中,本文中描述的复合装置可以是含至少一种溶液纺丝或熔体纺丝组分的多组分复合装置。溶液电纺通常是本领域已知的,且在一些实施方案中,可按照与以上所述的分散体-基静电纺丝类似的方式进行。

[0078] 类似于分散体-基电纺,使用电荷,从溶液中吸引聚合物纤维,它通常以无规的方式沉积在收集表面上。

[0079] 在溶液-基电纺中, 聚合物在其内溶解的溶剂和借助电纺生产纤维垫所要求的参数可以变化, 这取决于聚合物的性质。例如, 在其中聚合物是PU的情况下, 可使用聚合物在其内可溶解的任何溶液(例如, 四氢呋喃(THF), 二甲基甲酰胺(DMF), 二甲基乙酰胺(DMAc)及其结合物)。在一些实施方案中, 可以有用的是使用溶剂的结合物, 使得当生产纤维时, 一种溶剂比其他溶剂更加快速地蒸发。在该溶液内聚合物的浓度可以变化, 但通常相对低(例如, 小于约25wt%, 小于约10wt%, 例如约1%至约10wt%)。

[0080] 参数, 例如溶液的构成(例如, 溶剂, 所使用的聚合物的组成和分子量, 任何添加剂, 在该溶液内聚合物的浓度, 在该溶剂内聚合物的溶解度, 等), 施加到该溶液上的电荷, 电纺的时间段等可影响如此生产的纤维垫。例举的方法例如公开于美国专利Nos. 1, 975, 504; 2, 160, 962; 和2, 187, 306中; 所有这些授予Formhals; Demi等人, Polymer 43:3303-3309 (2002); Greiner等人, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 46 (30):5670-5703 (2007), 和Bhardwaj等人, Biotech. Adv. 28 (3):325-327, 所有这些在此通过参考全文引入。可根据本发明的公开内容, 使用由溶液制备电纺垫的这些和其他方法。

[0081] 熔体电纺类似于分散体和溶液电纺, 但牵涉由熔融聚合物电纺纤维。可在熔融形式下放置的任何聚合物具有通过这一方法电纺的潜力。可例如通过由耐热的循环流体加热, 空气加热, 或激光器, 制备待纺丝的熔融聚合物样品。进行熔体纺丝时的温度将会变化, 这取决于所使用的一种或多种聚合物的熔点。

[0082] 在所有类型的电纺(即, 溶液-基, 分散体-基, 和熔体-基电纺)中, 纺丝的纤维沉积在其上的收集表面可以变化, 且可取决于所使用的电纺装置的类型。在某些实施方案中, 收集表面是片材, 所述片材的表面可以是例如任何金属或聚合物材料, 其中不锈钢是尤其优选的材料。在其他实施方案中, 收集表面是管状假体装置(例如, 支架, 支架-移植物, 或移植物形式)。在某些实施方案中, 收集表面是转鼓(即, 收集片材可环绕在其周围的圆柱体), 它可在收集过程中旋转, 生成管状结构体。该管状结构体可沿着管道的长度切割, 提供片材。在某些实施方案中, 收集表面是棒状或管道(即, 收集片材可绕其环绕或者纤维可以直接在其上收集的心轴), 它可收集过程中旋转, 生成管状结构体。在某些实施方案中, 这种管状结构体可以其管状形式直接使用。

[0083] 借助溶液和熔体纺丝生产的电纺材料通常足以在生产之后直接操纵且通常不要任何进一步的处理, 以提供所需的纤维特征。然而, 在分散体-基电纺中, 聚合物(例如, PTFE)垫/片材, 或包覆的装置通常稍微发脆且典型地必须加热和/或烧结, 以提供足够结实和耐久的材料以供用作根据本发明的假体装置中的部件。

[0084] 加热通常起到干燥材料, 挥发和除去纤维化聚合物和/或烧结PTFE颗粒的作用(例如, 通过熔融单独的PTFE颗粒, 生产非织造的PTFE-基材料)。材料的烧结通常导致形成更加结实更加耐久的材料。烧结的程度可以变化。在加热过程中, 可通过各种方法(例如, 热量测定和/或肉眼检测)监控材料, 以评价烧结程度。

[0085] 可在适当的位置处(即, 通过将整个收集表面置于烘箱内)加热材料, 或者在加热之前, 通过从收集表面上除去电纺材料, 并将游离的电纺材料置于烘箱内, 加热材料。正如本文中更加详细地描述的, PTFE片材或管道或PTFE-包覆的装置可以单独加热和烧结, 或者在某些实施方案中, 在加热之前, 它可与复合装置中的其他部件结合。因此, 可在复合假体装置的组装工艺的任何阶段处发生加热和烧结。要注意, 必须考虑复合结构体中的部件, 以

确保其他部件可耐受烧结PTFE (或其他分散体-纺丝的聚合物) 所要求的条件。

[0086] 加热材料时的时间和温度可以变化。例如,在典型的实施方案中,为了烧结PTFE材料(例如,片材,管道或包覆的装置),烘箱的温度为约250℃-约800℃,例如约300℃-约500℃(例如,约350℃-约485℃)。通常暴露PTFE(或其他分散体-纺丝的聚合物材料)一段时间,使得任何残留的水蒸发,和纤维化的聚合物经历分解,和随后升华残留的材料。要注意,在一些实施方案中,可与一种或更多种额外的材料结合,烧结PTFE。这有利地仅仅在其中一种或更多种额外的材料的特征使得这种或这些材料可耐受PTFE加热/烧结所要求的高温情况下进行。重要的是区分烧结和加热步骤。通常仅仅在其中未烧结的电纺PTFE(或类似的分散体-电纺聚合物)存在时使用烧结且必须在不存在可能受到烧结所要求的高温负面影响的其他材料的情况下进行烧结。

[0087] 加热分散体-电纺材料烧结该材料的时间可部分取决于烘箱的温度。在一些实施方案中,烧结材料小于或等于约1小时的时间段,小于或等于约30分钟,小于或等于约20分钟,小于或等于约15分钟,或小于或等于约10分钟。例如,在某些实施方案中,进行水解约2至约30分钟的时间,优选约5至约20分钟。要注意,对于在较低温度下烧结来说,可要求更多的时间,和对于在较高温度下烧结来说,可要求较少的时间。干燥和烧结所要求的时间也可取决于材料的厚度,其中较厚的材料要求更多的时间来干燥和/或烧结。

[0088] 可同时或者在一系列的步骤中发生干燥,挥发和烧结分散体-纺丝的材料。尽管不打算受到任何理论限制,但认为一旦完成电纺,则可发生一定的干燥(即,除去溶剂)。进一步认为,在这一点处可发生一些小的纤维重排程度。因此当加热该材料时,优选从PTFE材料中除去大多数溶剂和纤维化聚合物(例如大于约80%,优选大于约90%或95%,和最优选大于约98或99%)。要理解,电纺纤维当加热/烧结时,通常经历收缩。尽管不受限于任何理论,但认为在两步中出现收缩:起始干燥和紧跟在电纺工艺之后的纤维重排,和通过加热/烧结除去溶剂和纤维化聚合物。

[0089] 复合假体装置的制备与使用

[0090] 具有生产本文中描述的复合假体装置中的部件和结合各部件形成复合装置的各种方式,这些将在本文中进一步详细地描述。一般地,该方法包括组装并入到复合材料内的一层或更多层,并施加热和/或压力,提供复合假体装置。

[0091] 取决于并入到复合装置内的一种或更多种电纺材料的组分的化学构成和物理形式(即,是否片材形式,管状形式,或者作为直接纺丝在装置上的包覆层),最终结构体可用其组装的机构可以变化。

[0092] 在某些实施方案中,独立地生产电纺聚合物或管道,然后与一层或更多层额外的层结合,形成复合结构体。该聚合物片材可以是单一的聚合物片材(例如,烧结的PTFE垫,PU垫,PDMS垫,等)。在其他实施方案中,提供多层电纺聚合物片材(“组合片材”)。例如,在某些实施方案中,生产并烧结电纺的PTFE垫。另一聚合物直接电纺在烧结的电纺的PTFE垫子上,从而生产两层电纺聚合物垫子。例如,在制备单组分复合材料中,可制备一种电纺PTFE垫子,并在其上直接沉积另一电纺的PTFE层。在制备多组分复合材料中,可制备一种电纺PTFE垫子,并在其上直接电纺另一类聚合物(例如PU或PDMS)。这种组合可提供有具有变化数量这种层的电纺聚合物层的变化组合。

[0093] 在某些实施方案中,垫子(单一的电纺垫或者组合片材)可以例如通过在其他材料

周围环绕垫子，“层压”在另一材料（例如，聚合物管道，结构框架，或者在其上的包覆层）上。这一方法通常牵涉在待覆盖的材料上或其周围直接层叠或环绕一个或多个电纺垫子，从而得到假体复合装置前体，和施加热和/或压力到其上，提供假体复合装置。可进行层叠或环绕，使得在构造体周围环绕片材/层一次或者在在构造体周围环绕片材/层多次（例如，两次，三次，四次，或更多次）。在一些实施方案中（即在其中环绕单一电纺垫的情况下），每一片材的环绕次数可影响最终复合材料中该层的厚度。例如，与其中在构造体周围仅仅环绕给定的电纺垫一次的装置相比，在其中在构造体周围环绕给定的电纺垫两次的装置将在最终的装置中得到该电纺材料的较厚的层。具有较大数量包装材料的装置的总壁厚因此同样较厚。在使用组合片材的情况下，环绕的次数将改变含组合片材的两种（或更多种）组分的层数。例如，在构造体周围环绕组合片材一次增加额外的两层（即，具有与含组合片材的两种聚合物不同的组成）。在构造体周围环绕组合片材两次增加四层额外的层（即交替含组合片材的两种聚合物的两种组成）。图7A和7B以及图7D和7E彼此相当，所不同的是外部的两种组分的环绕次数不同，这将在以下更加详细地描述。

[0094] 尽管在某些实施方案中，以上所述的环绕方法可用于制备本发明公开内容的单组分和多组分的假体装置，该公开内容不打算限制到这些制备方法上。在一些实施方案中，将聚合物直接纺丝在复合假体装置的另一部件上。例如，可进行电纺，使得聚合物包覆层直接纺丝在构造体（例如，聚合物管道或结构框架，例如支架）上。在某些实施方案中，可结合两种或更多种方法（例如，可通过在其上直接电纺包覆层，将包覆层施加到结构框架上，和随后用第二包覆层环绕所得装置，并如本文中描述的处理，或者可通过环绕，施加包覆层到结构框架上，和可通过在其上直接电纺第二包覆层，施加第二包覆层到包覆的结构框架上）。

[0095] 如上所述，本发明公开内容的复合假体装置一般地并入至少一层衔接层，所述衔接层可并入到装置前体内作为未烧结的分散体-纺丝层（随后在使用该装置之前，烧结它），或者它可以是溶液-纺丝或熔体-纺丝层（在使用该装置之前，它不要求烧结）。可使用本文中描述的任何一种方法，施加衔接层。该衔接层可充当“胶水”，粘结到另一层上，和优选可用于将多层粘结在一起。在其中存在结构框架的实施方案中，衔接层可渗透结构框架内的开放空间，并在结构框架的另一侧粘结到材料上（例如，在其中在结构框架的外表面上提供衔接层的情况下，它可渗透框架并粘结到含结构框架的内径表面的材料上，在一些实施方案中，所述材料可以是多孔的电纺聚合物层）。因此，在某些实施方案中，衔接层可起到将在复合装置的内径表面上的材料粘结和/或连接到复合装置的外径表面上的材料上。在一些实施方案中，存在这一衔接层的显著的优点是，紧跟在施加热和/或压力到复合装置前体上之后，它可起到在复合装置的各层之间产生更好的粘结和/或密封的作用。这一粘结可例如通过某些层之间加强的剥离强度来表征。

[0096] 例如，在某些实施方案中，本发明公开内容的复合装置的制备牵涉并入未烧结的PTFE衔接层。在复合装置内存在的任何未烧结的PTFE烧结时的阶段必须使得不存在受到烧结PTFE所要求的温度负面影响的材料。例如，在此处PU包括在多组分复合装置内的情况下，在施加PU之前，应当烧结施加到该装置上的任何未烧结的PTFE层，避免在烧结PTFE层的过程中，破坏多孔PU层。由于这一原因，注意到在仅仅其中装置前体中的相邻层包括PTFE或另一类似聚合物的复合材料中（和不是在其中PU或其他类似聚合物与未烧结的PTFE相邻的复合材料中），未烧结的PTFE层通常可用作衔接层。

[0097] 在某些实施方案中,本发明公开内容的复合装置的制备牵涉制备溶液-纺丝的衔接层(例如,包括,但不限于,PU或PDMS)。在使用该复合装置之前,不要求烧结的这样的衔接层可以是有利的,因为该装置的加工不要求结构框架(在存在的情况下)暴露于烧结所要求的高温下(例如PTFE衔接层所要求的)。在某些实施方案中,避免这种高温可起到保持装置的机械性能和完整度更加完整。

[0098] 在本文中描述的复合假体装置的层内的材料的用量和相对量可以变化。注意到,关于衔接层,在其中存在结构框架的实施方案中,线材/支柱直径,在线材/支柱支柱之间的间隔,和/或加工条件可以影响充分粘结衔接层到其他层和/或到结构框架上所要求的材料量。例如,与较小的线材或支柱直径相比,大的线材或支柱直径或厚度可能需要更多的衔接层电纺聚合物材料(这可例如通过使用较厚的电纺片材和/或通过在该装置周围环绕片材更多次来提供)。要注意,在线材或支柱格架(strut lattice)之间具有最小间隔的结构框架也不可能发挥作用,这是因为最小的内径和外径接触,从而导致差的固定和包埋的结构框架。然而,甚至在线材或支柱格架之间具有最小间隔的结构框架可很好地发挥作用,若使用充足的衔接层电纺聚合物材料并施加充足的热和/或压力,以确保衔接层的电纺聚合物可渗透格架内的开放空间的话。一般地,存在必须施加到结构框架上的某一用量的衔接层材料,必须施加到结构框架上的某一量的处理(例如,温度和/或压力),在框架内必须存在充足量的开放空间,以确保该框架没有“漂浮”在复合材料内,且充分地固定到复合材料的其他层之上或其内部,和衔接层材料必须具有充足的性能(例如,流动性和/或粘性),使得它能有效地渗透结构框架的开放空间。

[0099] 紧跟在环绕或者施加一层或更多层(包括一层或更多层衔接层)的其他方式,以生产单组分或多组分复合假体装置前体之后,可将该装置前体置于热和/或压力下。施加热和/或压力到本文中打算的前体上通常导致复合装置前体中各层一定程度的融合和/或合并(例如,借助渗透穿过结构框架中的开放空间和/或渗透至少一层相邻层中孔隙的衔接层)。在一些实施方案中,施加热和/或压力也可确保复合装置的内径表面粘结到复合装置的外径表面上。在其中存在结构框架的实施方案中,施加热和/或压力可有利地在复合装置内密封框架,以便不存在脱层和/或以便框架完全被一层或更多层聚合物层包覆。在某些实施方案中,施加热和/或压力可导致单独的层和/或复合材料作为整体的有效孔度下降,和/或可导致单独层的厚度和/或复合材料作为整体的壁厚下降。

[0100] 热量和施加热到装置前体上的方法也可变化。在某些实施方案中,可在各类腔室(例如,加热容器或蛤壳)内加热装置前体,或者通过在烘箱内加热该装置,施加热量。在提供多组分假体装置前体的情况下,在这一阶段处施加的热量典型地显著低于烧结分散体-纺丝的一种或多种组分(例如,PTFE)所要求的热量。所施加的热量可以变化,这取决于装置前体的构造,正如以下更加详细地讨论的。因此,在某些实施方案中,当施加热和/或压力到多组分装置前体上时,存在烧结形式的一种或更多种分散体-纺丝组分。在其中提供在其内具有一层或更多层未烧结的分散体-纺丝层的单组分假体装置前体的情况下,加热步骤可包括烧结。在这样的实施方案中,施加热和/或压力到装置前体上,以引起未烧结的分散体-纺丝的衔接层渗透相邻层之一或两者的孔隙(和任选地,渗透穿过结构框架(若存在的话)的开放孔隙),和所施加的热量可有利地足以烧结一种或更多种未烧结的分散体-纺丝组分。尽管在这样的实施方案中,确保渗透本文中描述的一层或更多层所要求的热和/或压力

可能不足以烧结未烧结的分散体-纺丝组分,但在一些实施方案中,有利的是施加热和/或压力并同时烧结,即通过确保所施加的热量足以烧结分散体-纺丝组分。

[0101] 在一些实施方案中,可通过使用平压机,收缩包装,和/或机械胶辊,施加压力。在某些实施方案中,通过采用压紧环绕物环绕构造体,和或者直接或者间接施加压力,从而施加物理压力到装置前体上。在一些实施方案中,在包覆的构造体上维持压紧环绕物,并加热整个装置前体,其中包括压紧环绕物;随后,除去压紧环绕物,提供压缩的复合装置。在一些实施方案中,可在压力容器内,施加压力到装置前体上。根据本文提供的方法,设计和尺寸变化的压力容器可以是有益的。在一些实施方案中,压力容器可以是加热的压力容器,从而便于热量和压力同时施加到装置前体上。容器的压力等级可以变化,只要可施加充足的压力到装置前体上,以允许衔接层渗透穿过结构框架内的开放空间和/或渗透至少一层相邻层的孔隙即可。例举的压力容器包括,但不限于,获自Parr Instrument Company (Moline, IL)的非-搅拌的压力容器。施加压力的其他机构意欲同样涵盖在本文中。由于本文描述的复合装置前体的孔隙率,因此,在某些实施方案中,在将其引入到腔室内之前,可能需要在非-多孔材料内密闭该装置前体。要理解,选择非-多孔材料必须基于装置前体在腔室内将置于其下的条件。例如,非-多孔材料必须能耐受腔室内部升高的压力和/或温度条件,且没有负面影响密闭的复合装置前体和/或装置。

[0102] 在其中施加热和压力两者到装置前体上的实施方案中,不需要同时施加热和压力,但在一些实施方案中,它们可以同时施加(例如,在加热的压力容器内)。进一步地,注意到可在构造复合假体装置各阶段处进行压力和/或热的施加。在一些实施方案中,施加压力,接着施加压力和热。在一些实施方案中,组装整个装置,并施加压力和/或热,以提供最终的装置。在其他实施方案中,可在组装工艺过程中的一个或更多阶段处进行压力和/或热的施加。

[0103] 制备复合装置前体有利地施加的热和/或压力量可取决于装置中层的构造。在具体的实施方案中,所施加的压力为约500-约1500PSI,和温度为至少约50°C或至少约100°C(例如,约75°C至约400°C,或者约100°C至约300°C)。要理解,时间和温度是有关的,即增加装置前体处理时的温度可便于降低所施加的压力(尤其在其中同时施加温度和压力的情况下)。温度也可取决于复合装置前体的构造。例如,在其中前体中的至少一种组分包括未烧结的PTFE的情况下,优选在足以烧结未烧结PTFE的温度(例如,约385°C)下加热该复合装置。

[0104] 在其中装置内部存在未烧结的电纺PTFE的情况下(例如,在其中衔接层包括PU或PDMS的情况下),所施加的温度有利地显著较低(例如,约100°C至约200°C)。

[0105] 施加热和/或压力时的时间也可变化;一般地,必须将装置前体暴露于热和/或压力下足以确保衔接层可渗透穿过结构框架内的开放孔隙和/或可渗透至少一层相邻的聚合物层中孔隙的时间段(例如,至少约3分钟,至少约5分钟,或至少约7分钟,其中包括约3至约20分钟,约5至约15分钟,约5至约10分钟,和约5至约7分钟)。尽管注意到这些时间是有用的,但要理解,在一些实施方案中,可加热复合装置或少或多的时间。一般地,应当施加热和/或压力足以粘结的时间段。时间也与热和/或压力有关,使得在一些实施方案中,与在较低的温度和/或压力下处理相同的装置前体相比,在较高温度和/或压力下处理装置前体可要求较少的时间。然而,要理解,存在确保装置显示出衔接层渗透穿过结构框架内的开放孔

隙和/或确保衔接层渗透到至少一层相邻层中孔隙内(例如,在某些实施方案中,确保复合装置的内径表面和装置的外径表面之间粘结)所要求的某一最小的温度和/或压力。

[0106] 在一些实施方案中,衔接层聚合物的熔体流动特征可影响所施加的热和/或压力的选择。例如,含具有较高熔体流动速率的聚合物的衔接层可要求较小的热和/或压力以确保衔接层有效地渗透至少一层相邻层中的孔隙,而具有含较低熔体流动速率的衔接层的聚合物可要求较大的热和/或压力。进一步地,存在结构框架可影响施加到装置前体上的热和/或压力量。在一些实施方案中,可要求较大的热和/或压力,以确保衔接层可渗透穿过该框架内的开放空间。

[0107] 另外,不可能以与含具有薄的线材或支柱的结构框架的装置相同的方式来制备含具有厚的线材或支柱的结构框架的复合装置。例如,在一些实施方案中,具有厚的线材或支柱的框架或者具有窄间隔的线材或支柱的框架可要求更多的电纺聚合物材料(例如,较厚的包覆层),可要求使用具有较大能力流动并渗透开放空间的电纺聚合物材料(例如,具有较高熔体流动速率的聚合物),和/或可要求施加到其上的较大的热和/或压力,以确保包覆层可渗透框架内部的开放空间。在结构框架的线材或支柱之间的间隔可类似地影响含该框架的复合装置所使用的材料和方法参数。例如,在一些实施方案中,在其中结构框架具有宽间隔的线材或支柱(例如具有相对远隔开的幅度(amplitudes)和/或具有较少线材或支柱)的情况下,可要求比其中结构框架具有紧密地间隔的线材或支柱(例如,具有比较紧密地在一起的幅度和/或具有更多的线材或支柱)的相当实施方案少的热和/或压力。

[0108] 在其中在复合假体装置前体中使用热固性聚合物(例如作为衔接层)的实施方案中,热固性聚合物有利地在以上所述的施加热和/或压力的过程中热固化。在一些实施方案中,这一固化要求比以上所述的那些高的温度,例如至少约200°C。在一些实施方案中,使用通过辐照固化的热固性聚合物。有利地,在其中使用热固性聚合物的实施方案中,它直到在以上所述的热和/或压力处理之中或之后才固化,结果它在未固化形式下可流动到一层或更多层相邻层的孔隙内,和随后固化,提供复合假体装置。

[0109] 制备本文描述的复合装置的层叠方法提供针对特定应用微调装置的能力。本文中所使用的微调是指生产并使用具有各种性能的各种材料的能力。在一些实施方案中,微调涉及在电纺中所使用的工艺条件;通过改变方法的参数,可获得具有不同物理性能的聚合物片材,管道或包覆构造体。例如,在其中期望较厚的聚合物垫/管道(或在构造体上直接纺丝较厚的包覆层)的情况下,可进行电纺工艺较长的时间段,以沉积更多的材料。作为另一实例,可制备较厚的垫子,这典型地导致降低的孔度。在一些实施方案中,可通过降低目标纤维直径,获得较小的孔度。在一些实施方案中,微调涉及复合装置的组装方法。例如,在其中期望在装置内较厚的聚合物层的情况下,可在复合装置前体周围环绕给定的聚合物垫子较大的次数。因此,可按照各种方式进行复合装置中的给定层的性能的微调,所述方式涉及生产电纺层和/或施加电纺层到复合装置上。在进一步的实施方案中,在其中期望具有一个或更多个不可渗透部分的装置情况下,可在复合装置内并入热塑性聚合物薄膜。

[0110] 进一步地,如上所述,各种添加剂,例如生物活性试剂,可包括在该装置的一层或更多层内。这些任选的生物活性试剂可以按照各种方式并入到复合装置内。例如,在一些实施方案中,可通过在将被电纺的分散体,溶液或熔体内包括生物活性试剂,将一种或更多种生物活性试剂直接并入到纤维垫内,或者可将一种或更多种生物活性试剂并入到层内或者

在制备纤维之后,例如通过施加例如溶液形式的生物活性试剂到层或装置之上/其内,并入到复合装置内。在Ballard等人于2011年10月13日提交的美国申请序列号No. 13/272,412中描述了并入生物活性试剂的一些例举方式,在此通过参考将其全文引入。尽管所提到的申请涉及并入抗微生物试剂,但在本文描述的方法中,抗微生物试剂可被所需的生物活性试剂替代。

[0111] 所生产的最终复合假体装置的性能与特征可受到施加热和/或压力影响。例如,加热程度(即,时间和温度),所施加的压力量,和施加压力的方法可影响最终复合材料的总质量。若不具有充足的热和/或压力,则可出现差的粘结和脱层,从而导致层对彼此的弱粘合。另外,在没有充足的热和/或压力情况下,结构框架(在存在的情况下)中的一些部分可被暴露(即未覆盖),在某些实施方案中,这不是所需的。进一步地,在没有充足的热和/或压力情况下,结构框架(若存在的话)可在复合装置内部移动,这典型地是非所需的。

[0112] 施加热和/或压力可对复合假体装置具有变化的影响。一般地,施加热和/或压力会导致复合装置的各层一定程度的融合和/或合并。有利地,热和/或压力可起到辅助渗透含复合材料中衔接层的材料到与之相邻的层之一或两者的孔隙内。在一些实施方案中,在存在结构框架的情况下,热和/或压力可引起衔接层渗透框架内的开放空间。热和/或压力因此优选使得假体装置前体中的衔接层可模塑或者在一定程度上流动到相邻层的孔隙内(和任选地穿过结构框架(若存在的话)的开放空间)。在其中复合装置前体中的衔接层包括未烧结的分散体-纺丝纤维垫(例如,PTFE)的情况下,通常要求额外的加热烧结该材料。然而,在复合装置前体中的衔接层包括溶液-纺丝的材料(例如,PU或PDMS)的情况下,不要求这种高温来提供最终的产品。

[0113] 紧跟在施加热和/或压力之后(和任选地,在PTFE的情况下),在两层或更多层其他层之间(和任选地穿过结构框架的开放空间)使用以上所述的衔接层(例如,未烧结的分散体电纺纤维层(例如,PTFE)或溶液纺丝纤维层(例如,PU或PDMS)形式)可在这些层之间提供显著增加的粘结。在与结构框架相邻地并入衔接层的实施方案中,这被特别地注意到,其中衔接层可通过结构框架粘结到(各类)额外的聚合物层上。在一些实施方案中,在该装置内封装该框架。例如,在某些实施方案中,衔接层可通过结构框架粘结到含复合装置的内径表面包覆层的多孔电纺聚合物层上。在一些实施方案中,衔接层也可例如通过渗透其孔隙,粘结到与之相邻的额外的多孔电纺层上。在某些实施方案中,本文中描述的复合装置在相邻层之间显示出较大的剥离强度,这可导致所得复合材料加强的性能。

[0114] 在某些实施方案中,施加热和/或压力到复合假体装置前体上可导致该装置侧壁的有效孔度和/或可导致装置的总壁厚降低。在某些实施方案中,施加到装置前体上的热和/或压力可影响一层或更多层单独的电纺层的孔度和/或厚度。压力和/或温度的增加可与孔度降低和/或层厚降低有关。例如,预期当施加热和/或压力时,PU或其他可熔融的聚合物在一定程度上流动,从而在施加热和/或压力之前,相对于PU层,减少PU层的有效孔度。然而,当通过本文描述的任何方式并入到复合结构体内时,从溶液中电纺的聚合物(例如,PU和PDMS)预料不到地可显示出一定程度的孔隙率,甚至在施加热和/或压力,以确保最终装置的层之间充分融合之后。因此通过制备电纺层所使用的电纺条件,和通过在复合装置内各层经历过的处理两者,在一定程度上可控制某些层的有效孔度。在一些实施方案中,复合材料作为一个整体的有效孔度不可能是单独层的有效孔度的组合的反映。因此,在一些实

实施方案中,本文描述的方法提供并入热塑性聚合物或热固性聚合物的装置,它显示出总体一定程度的孔隙率。

[0115] 在一些实施方案中,变化材料以及装置加工时的温度和/或压力可提供显示出变化程度孔隙率的装置,这通过获得装置作为一个整体的有效孔度测量的能力佐证。因为在许多实施方案中,可期望维持最终装置内的孔隙,因此,可选择材料与/方法,以便确保维持孔隙率。可例如通过聚合物的熔点和/或通过熔体流动粘度来影响电纺垫内一定程度孔隙率的保留。各种参数可影响这些参数,其中包括,但不限于,聚合物的分子量,和在该聚合物主链内的支化度。因此,可针对根据本发明的用途,通过改变这些和其他参数和/或通过共混两种或更多种不同类型的聚合物,微调并优化宽范围的聚合物。

[0116] 以下进一步描述并例举根据本发明公开内容的一些复合假体装置的例举的制备方法。要注意,这些种类不打算为排除性的。换句话说,在某些实施方案中,可独立地制备两种复合装置并组合。因此,在一些实施方案中,可独立地制备两种复合装置或其部件;随后,可在另一复合材料周围环绕一种复合材料,或者将一种复合材料插入到另一复合材料内,并可施加压力和/或热力到整个组合的复合结构体上,形成单一的复合假体装置。作为另一实例,可例如通过独立地制备两类装置,并在含结构框架的复合假体装置周围环绕聚合物-基复合材料,或者将聚合物-基复合材料插入到含结构框架的复合假体装置的内径中,从而结合聚合物-基复合材料与含结构框架的复合假体装置。再者,然后可施加热和/或压力到整个结构体上,形成单一的复合假体装置。本文中描述的所有组合,以及单个的复合假体装置意欲被本发明的公开内容涵盖。

[0117] 在图7-11中提供了本发明公开内容的一些例举的复合装置和制备每一种的代表性方法。这些仅仅是例举的构造体和制备这种构造体的例举方式。仅仅列出在附图中提供的且在本文中描述的这些示意图,以得到本文描述的原理可应用到某些具体部件上的例举方式(生产在图7A-7F中阐述的代表性构造体)。

[0118] 图8阐述了在图7A和7B中阐述的复合装置的例举制备方法。简而言之,制备电纺PTFE垫,烧结,并例如在hypotube周围环绕,形成管状结构体70。在结构体70周围施加结构框架72,从而得到含框架的结构体74。在结构框架周围环绕电纺PTFE 76的未烧结垫(例如充当衔接层),并在未烧结的垫子76周围环绕烧结过的电纺PTFE垫子78。施加压力和热到所得复合装置前体80上,其足以烧结衔接层76中未烧结的PTFE,从而得到单组分装置82。

[0119] 独立地,制备电纺PTFE片材84;通过在片材84上直接电纺PU,制备PU/PTFE片材86的组合。在单组分构造体82周围环绕组合片材,其中PU层直接层铺贴着构造体82的外表面。然后对整个装置前体同时置于压力和热下。在左侧(88)的多组分截面描绘了上述工艺的结果,其中在该构造体周围环绕组合片材2次,和在右侧(90)的多组分截面描绘了上述方法的结果,其中在该构造体周围环绕组合片材1次。

[0120] 正因为如此,在一个实施方案中,本发明的公开内容提供生产复合假体装置的方法,该方法包括:在多孔的电纺聚(四氟乙烯)管状结构体上施加结构框架;在该结构框架周围环绕未烧结的聚(四氟乙烯)垫子(一次或更多次);在未烧结的聚(四氟乙烯)垫子周围环绕烧结过的聚(四氟乙烯)垫子(一次或更多次);和加热所得构造体,烧结未烧结的聚(四氟乙烯)。在某些实施方案中,这一方法可进一步包括通过在烧结过的聚(四氟乙烯)垫上电纺不同的聚合物,制备组合电纺垫;在该构造体周围环绕组合电纺垫(一次或更多次,且该垫

子的不同聚合物表面与构造体接触),得到前体;和施加热与压力,提供复合假体装置。

[0121] 图9阐述了在图7C中阐述的复合装置的例举制备方法。该方法最初与以上针对图8中阐述的方法所述的相同。然而,独立地制备单一的PU片材92,并在单组分构造体82周围环绕单一的PU片材92,而不是在图8中描绘的组合片材。然后将整个装置前体置于压力和热下,得到多组分复合装置94。

[0122] 正因为如此,在一个实施方案中,本发明的公开内容提供生产复合假体装置的方法,该方法包括:在多孔的电纺聚(四氟乙烯)管状结构体上施加结构框架;在该结构框架周围环绕未烧结的聚(四氟乙烯)垫子(一次或更多次);在未烧结的聚(四氟乙烯)垫子周围环绕烧结过的聚(四氟乙烯)垫子(一次或更多次);加热所得构造体,烧结未烧结的聚(四氟乙烯);在该构造体周围环绕含不同聚合物的电纺垫子(一次或更多次),得到前体;和施加热与压力,提供复合假体装置。

[0123] 图10阐述了在图7D和7E中阐述的复合装置的例举制备方法。与图8和9中的方法一样,通过结合烧结过的PTFE管状物和结构框架,制备含框架的结构体74。独立地,制备并烧结电纺PTFE片材84;通过在片材84上直接电纺PU,制备组合的PU/PTFE片材86。在结构体74周围环绕组合片材,且PU层直接贴着结构体74的外表面(即,结构框架)层铺。然后将整个装置前体同时置于压力和热下。在左侧(96)上的截面描绘了上述方法的结果,其中在该构造体周围环绕组合片材一次,和在右侧(98)的多组分截面描绘了上述方法的结果,其中在该构造体周围环绕组合片材两次。

[0124] 正因为如此,在一个实施方案中,本发明的公开内容提供了生产复合假体装置的方法,该方法包括:在多孔的电纺聚(四氟乙烯)管状结构体上施加结构框架;通过在烧结过的聚(四氟乙烯)垫上电纺不同的聚合物,制备组合电纺垫;在该构造体周围环绕该组合电纺垫(一次或更多次,且不同的聚合物垫子表面与该构造体接触),得到前体;和施加热与压力,提供复合假体装置。

[0125] 图11阐述了在图7F中阐述的复合装置的例举制备方法。制备并烧结电纺PTFE片材100;通过在片材100上直接电纺PU,制备组合的PU/PTFE片材102。环绕组合片材102,形成管状结构体(且PTFE在该结构体的内部上),然后压缩,得到结构体104。在压缩的管状材料上施加结构框架72,得到含框架的结构体106。独立地,制备额外的电纺PTFE片材84并烧结,和通过在片材84上直接电纺PU,制备第二组合的PU/PTFE片材86。然后在结构体106周围环绕片材86,且PU层直接贴着结构体106的外表面(即,结构框架)层铺。然后将所得装置前体置于压力和热下,得到多组分假体装置108。

[0126] 正因为如此,在一个实施方案中,本发明的公开内容提供生产复合假体装置的方法,该方法包括:通过在烧结过的聚(四氟乙烯)垫上电纺不同的聚合物,制备组合的电纺垫;将组合的电纺垫形成为具有两层或更多层交替层的管状结构体,其中该垫子的聚(四氟乙烯)表面在管状结构体的内表面上,和该垫子的不同聚合物表面在管状结构体的外表面上;在管状结构体的外表面上施加结构框架;通过在烧结过的聚(四氟乙烯)垫上电纺不同的聚合物,制备第二组合的电纺垫;在该构造体周围环绕组合的电纺垫(一次或更多次,且不同的聚合物垫子表面与该构造体接触),得到前体,和施加热与压力,提供复合假体装置。

实施例

[0127] 单组分装置

[0128] 实施例1:电纺PTFE/电纺PTFE/电纺PTFE

[0129] 制备基于5.2% (PEO/PTFE) 300,000amu聚环氧乙烷和DaikinDX-9030的混合物,在水中60%PTFE分散体的电纺分散体,使其均化,并转动(turned)和过滤,实现平稳的稠度。在传导织物上安装厚度0.002"的不锈钢箔片材(15.5"x17.5")。将不锈钢箔传送到电纺腔室内,在此将要沉积PTFE纤维。使用80kV的总电势,电纺该分散体,促进PTFE纤维的形成,将所述PTFE纤维以无规形式收集在不锈钢箔上。从织物中取下含有PTFE膜的不锈钢箔,并在385°C下烧结,直到完全烧结(例如,约5分钟)。

[0130] 在0.50"外径(OD)的不锈钢hypotube上环绕从不锈钢箔上取下的0.0008"烧结过的电纺PTFE片材。反复电纺工艺,得到第二电纺的PTFE片材。从不锈钢箔上取下该电纺的PTFE片材,即0.0018"未烧结过的电纺PTFE片材,并在烧结过的电纺PTFE层周围环绕两次。反复电纺工艺,得到第三电纺的PTFE片材,然后烧结。在烧结之后,从不锈钢箔上取下第三电纺的PTFE片材,即0.0018"烧结过的电纺的PTFE片材,并在未烧结过的电纺PTFE层周围环绕两次,生成由烧结过的电纺PTFE/未烧结过的电纺PTFE/烧结过的电纺PTFE组成的管状组装件。然后一起压缩整个构造体,并在385°C下加热/烧结约5-15分钟(直到完全粘结,这通过缺少脱层来佐证),接着水骤冷作为冷却样品的方式。然后从hypotube中取下复合装置,并测试规定的性能。发现该构造体的厚度为约0.005",和发现有效孔度为约1.5 μ m。

[0131] 实施例2:电纺PTFE/支架/电纺PTFE/电纺PTFE

[0132] 类似于实施例1制备实施例2,并添加线材支架框架作为复合材料的额外层。制备基于5.2% (PEO/PTFE) 300,000amu聚环氧乙烷和Daikin DX-9030的混合物,在水中60%PTFE分散体的电纺分散体,使其均化,并转动和过滤,实现平稳的稠度。在传导织物上安装厚度0.002"的不锈钢箔片材(15.5"x17.5")。将不锈钢箔传送到电纺腔室内,在此将要沉积PTFE纤维。使用80kV的总电势,电纺该分散体,促进PTFE纤维的形成,将所述PTFE纤维以无规形式收集在不锈钢箔上。从织物中取下含有PTFE膜的不锈钢箔,并在385°C下烧结5分钟。

[0133] 在0.50"外径(OD)的不锈钢hypotube上环绕从不锈钢箔上取下的0.0008"烧结过的电纺PTFE片材。然后,在这一0.0008"烧结过的电纺PTFE片材上施加金属支架框架。反复电纺工艺,得到第二电纺的PTFE片材。从不锈钢箔上取下该电纺的PTFE片材,即0.0018"未烧结过的电纺PTFE片材,并在支架周围环绕两次。反复电纺工艺,得到第三电纺的PTFE片材,然后烧结。在烧结之后,从不锈钢箔上取下第三电纺的PTFE片材,即0.0018"烧结过的电纺的PTFE片材,并在未烧结过的电纺PTFE层周围环绕两次,生成由烧结过的电纺PTFE/支架/未烧结过的电纺PTFE/烧结过的电纺PTFE组成的管状组装件。然后一起压缩整个构造体,并在385°C下加热/烧结15分钟,接着水骤冷作为冷却样品的方式。然后从hypotube中取下复合装置,并测试规定的性能。发现该构造体的厚度为约0.005",和发现有效孔度为约1.5 μ m。

[0134] 多组分装置

[0135] 实施例3:电纺PTFE/电纺PVDF/电纺PTFE

[0136] 制备基于5.2% (PEO/PTFE) 300,000amu聚环氧乙烷和DaikinDX-9030的混合物,在水中60%PTFE分散体的电纺分散体,使其均化,并转动和过滤,实现平稳的稠度。在具有在纺丝电极上方安装的送料和收卷装置的传导织物辊上安装厚度0.002"的不锈钢箔片材

(15.5"x17.5")。使用80kV的总电势,促进PTFE纤维的形成,将所述PTFE纤维以无规形式收集在不锈钢箔上。从织物中取下含有PTFE膜的不锈钢箔,并在385℃下烧结5分钟。

[0137] 在旋转鼓周围环绕厚度0.0015"的不锈钢箔片材17"x18.5"。将转鼓组装件置于回转卡盘内,使得它被定位,以允许沿着旋转鼓组装件的整个长度电纺。使用设定为75℃的加热的搅拌板,在500rpm下,允许基于25%Atofina Kynar 740聚偏氟乙烯(PVDF)的混合物和50/50(以体积计)丙酮和二甲基甲酰胺的混合物的电纺溶液溶解并混合1小时。使用15.0kV的电压,促进PVDF纤维的形成,将所述PVDF纤维以无规形式收集在不锈钢箔上。从转鼓中取下含有PVDF垫子的不锈钢箔片材,并在室温下干燥1小时。

[0138] 在0.50"外径(OD)的不锈钢hypotube上环绕从不锈钢箔上取下的0.001"烧结过的电纺PTFE片材。在烧结过的电纺PTFE层周围环绕从不锈钢箔上取下的0.001"电纺PVDF片材两次。最后,在电纺PVDF层周围环绕0.001"烧结过的电纺PTFE片材两次,生成由烧结过的电纺PTFE/电纺PVDF/烧结过的电纺PTFE组成的管状组装件。然后在370℃下加热/烧结之前,一起压缩整个构造体15分钟,接着水骤冷作为冷却样品的方式。然后从hypotube中取下复合装置,并测试规定的性能。

[0139] 实施例4:电纺PTFE/支架/电纺PVDF/电纺PTFE

[0140] 类似于实施例3制备实施例4,并添加线材支架框架作为另一支持层。制备基于5.2%(PEO/PTFE)300,000amu聚环氧乙烷和DaikinDX-9030的混合物,在水中60%PTFE分散体的电纺分散体,使其均化,并转动和过滤,实现平稳的稠度。在具有在纺丝电极上方安装的送料和收卷装置的传导织物辊上安装厚度0.002"的不锈钢箔片材(15.5"x17.5")。使用80kV的总电势,促进PTFE纤维的形成,将所述PTFE纤维以无规形式收集在不锈钢箔上。从织物中取下含有PTFE膜的不锈钢箔,并在385℃下烧结5分钟(视需要)。

[0141] 在旋转鼓周围环绕厚度0.0015"的不锈钢箔片材17"x18.5"。将转鼓组装件置于回转卡盘内,使得它被定位,以允许沿着旋转鼓组装件的整个长度电纺。使用设定为75℃的加热的搅拌板,在500rpm下,允许基于25%Atofina Kynar 740聚偏氟乙烯(PVDF)的混合物和50/50(以体积计)丙酮和二甲基甲酰胺的混合物的电纺溶液溶解并混合1小时。使用15.0kV的电压,促进PVDF纤维的形成,将所述PVDF纤维以无规形式收集在不锈钢箔上。从转鼓中取下含有PVDF垫子的不锈钢箔片材,并在室温下干燥1小时。

[0142] 在0.50"外径(OD)的不锈钢hypotube上环绕从不锈钢箔上取下的0.001"烧结过的电纺的PTFE片材。然后,在这一0.001"烧结过的电纺PTFE片材上施加金属支架框架。在该金属支架周围环绕从不锈钢箔上取下的0.001"电纺PVDF片材两次。最后,在电纺PVDF层周围环绕0.001"烧结过的电纺PTFE片材两次,生成由烧结过的电纺PTFE/支架/电纺PVDF/烧结过的电纺PTFE组成的管状组装件。然后在370℃下加热/烧结之前,一起压缩整个构造体15分钟,接着水骤冷作为冷却样品的方式。然后从hypotube中取下复合装置,并测试规定的性能。

[0143] 实施例5:电纺PTFE/支架/电纺PU/电纺PTFE

[0144] 在(任何直径的)金属hypotube周围环绕本文中描述制备的烧结过的电纺PTFE片材两次,并在385℃下烧结5分钟(以防止PTFE层彼此脱层),在金属hypotube周围形成烧结过的电纺PTFE管状物(内径表面)。这代表该装置的ID表面。金属框架可能或可能没有施加在这一烧结过的电纺PTFE管状物上。OD表面由在金属框架或烧结过的电纺PTFE管状物(若

不存在金属框架的话) 周围环绕2次(图7E所示,但可以或多或少)的环绕片材组成。环绕的片材是组合片材,它由在电纺PTFE片材(它通过纺丝分散体来制备)上(从溶液中)电纺的PU组成,于是PU与金属框架或烧结过的电纺PTFE管状物(若不存在金属框架的话)直接接触。因此,OD表面是PU和PTFE的交替层的夹层(层数取决于环绕数量)。电纺PU可以是或者多孔(更多的纤维状)或非-多孔(更多的薄膜状)的,这取决于试验条件。电纺PU层也可具有薄至0.0001"的厚度范围。然后同时施加压力和热到该装置上,将所有层粘结成一个部件。该复合装置的厚度基于环绕数量,和输入材料的厚度。孔度取决于输入材料的加工以及环绕数量。

[0145] 实施例6:电纺PTFE/支架/电纺PDMS/电纺PTFE

[0146] 在(任何直径的)金属hypotube周围环绕本文中描述制备的烧结过的电纺PTFE片材两次(可以更多或更少),并在385°C下烧结5分钟(以防止PTFE层彼此脱层),在金属hypotube周围形成烧结过的电纺PTFE管状物(内径表面)。这代表该装置的ID表面。金属框架可能或可能没有施加在这一烧结过的电纺PTFE管状物上。OD表面由在金属框架或烧结过的电纺PTFE管状物(若不存在金属框架的话)周围环绕2次(可以更多或更少)的片材组成。环绕的片材由在电纺PTFE片材(它通过纺丝分散体来制备)上(从溶液中)电纺的PDMS组成,于是PDMS与金属框架或烧结过的电纺PTFE管状物(若不存在金属框架的话)直接接触。因此,OD是PDMS和PTFE的交替层的夹层(层数取决于环绕数量)。电纺PDMS可以是或者多孔(更多的纤维状)或非-多孔(更多的薄膜状)的,这取决于试验条件。电纺PDMS层也可具有薄至0.0001"的厚度范围。然后同时施加压力和热到该装置上,将所有层粘结成一个部件。该复合装置的厚度基于环绕数量,和输入材料的厚度。孔度取决于输入材料的加工以及环绕数量。

[0147] 对于受益于在前述说明中列出的教导的本发明公开内容所属技术领域的技术人员来说,会想起本发明的许多修饰和其他实施方案。因此,要理解,本发明不要被限制到所公开的具体实施方案上,和这些修饰与其他实施方案意欲包括在所附权利要求的范围内。尽管本文中使用了具体的术语,但它们仅仅以上位和描述的意义使用且不为限制的目的。

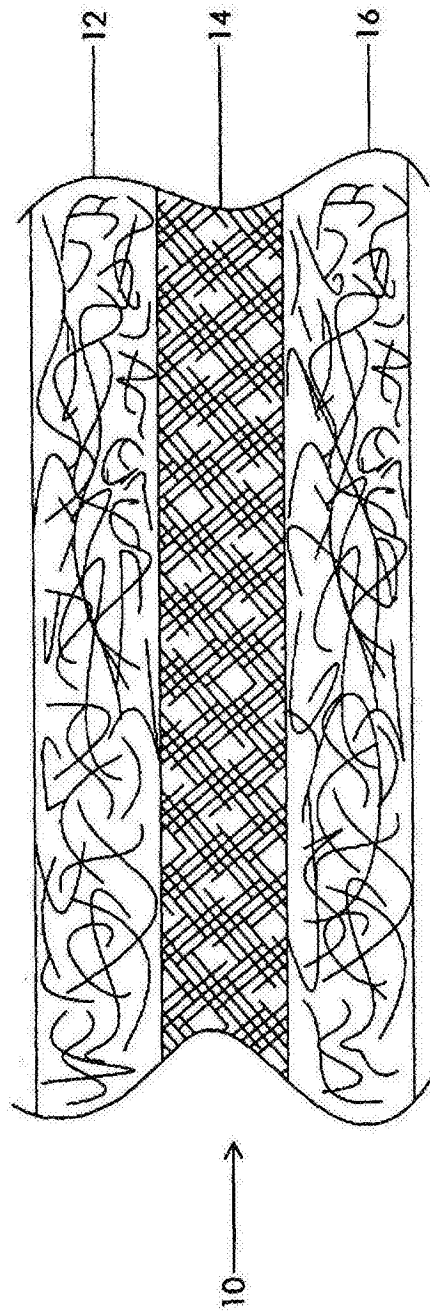


图1

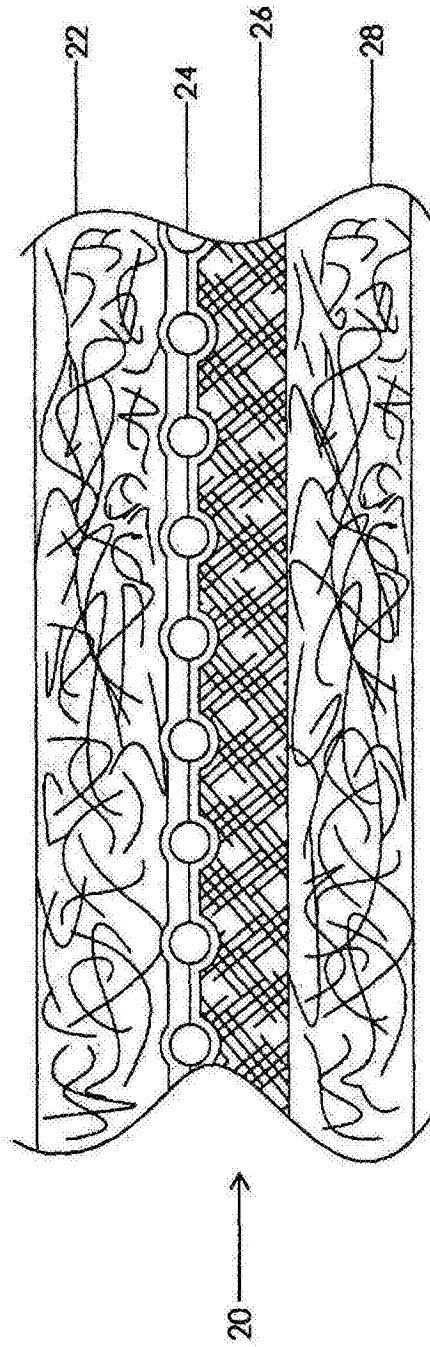


图2

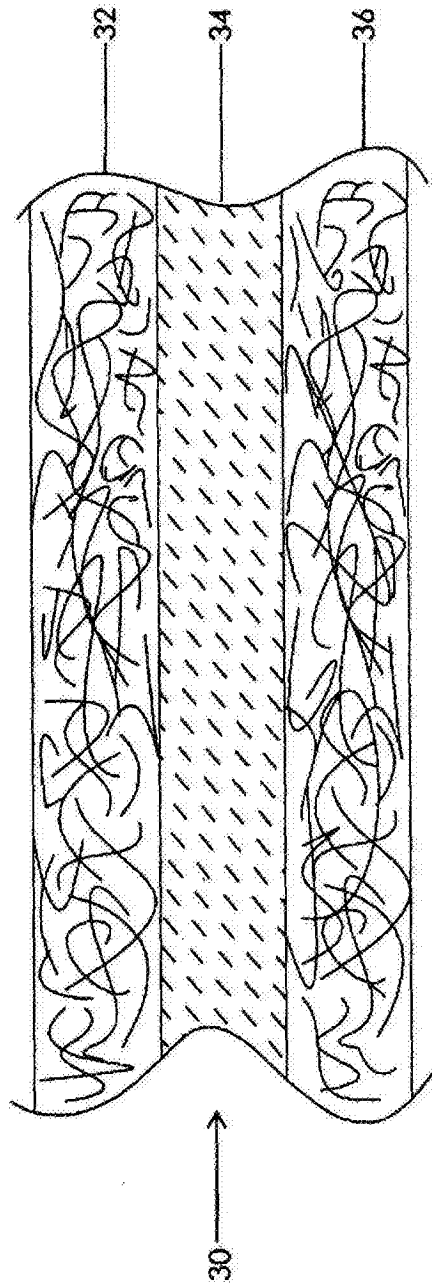


图3

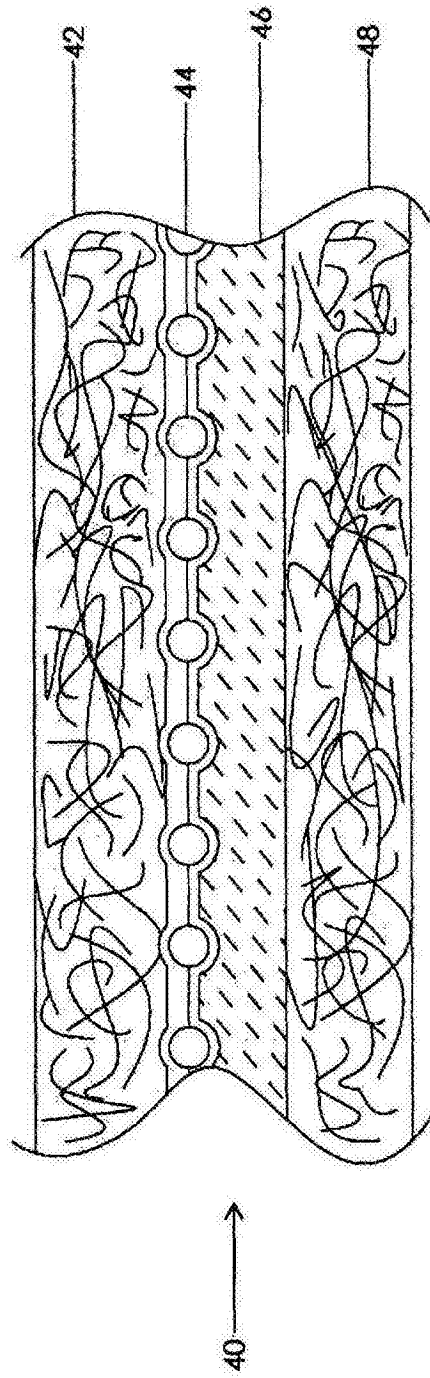


图4

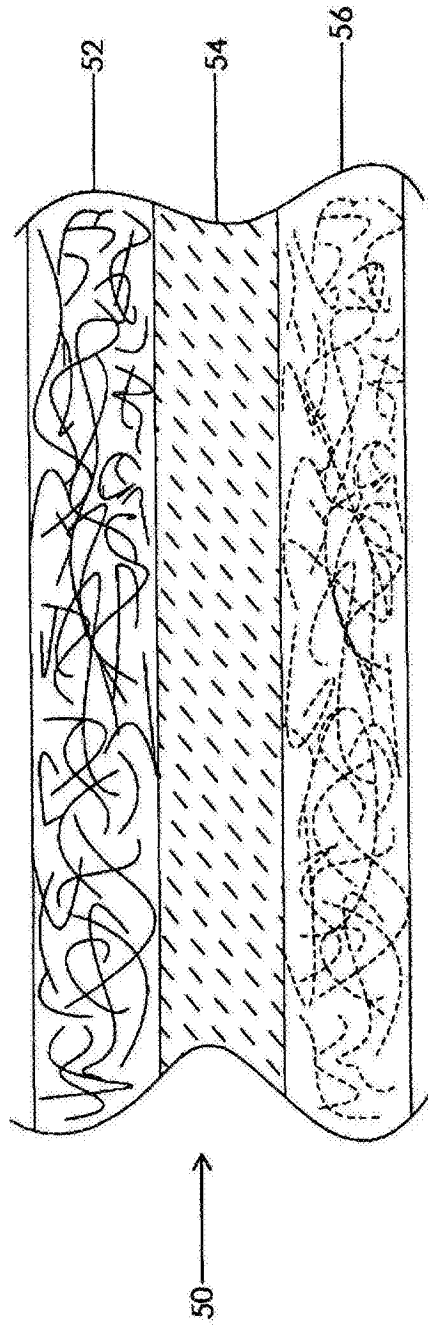


图5

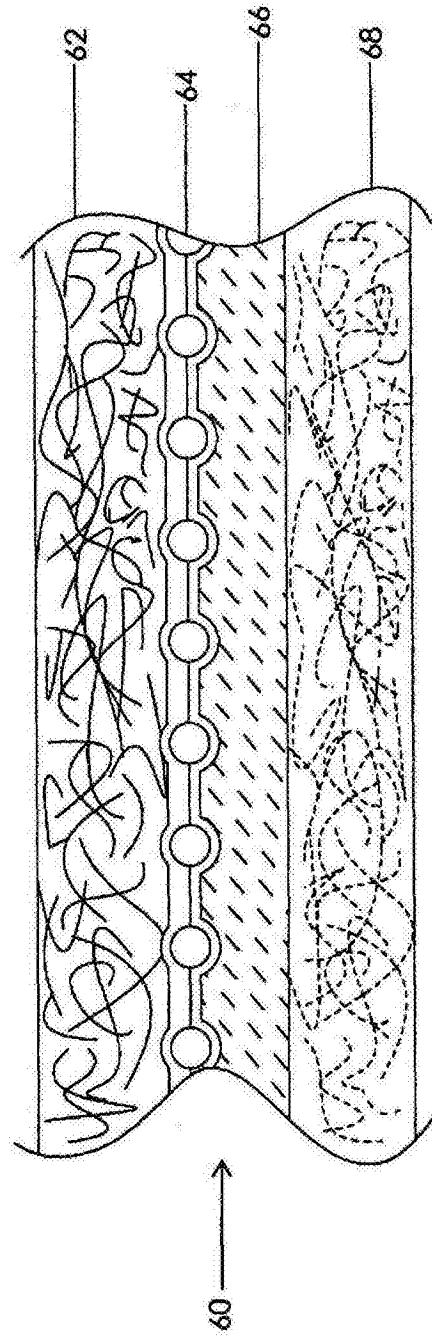


图6

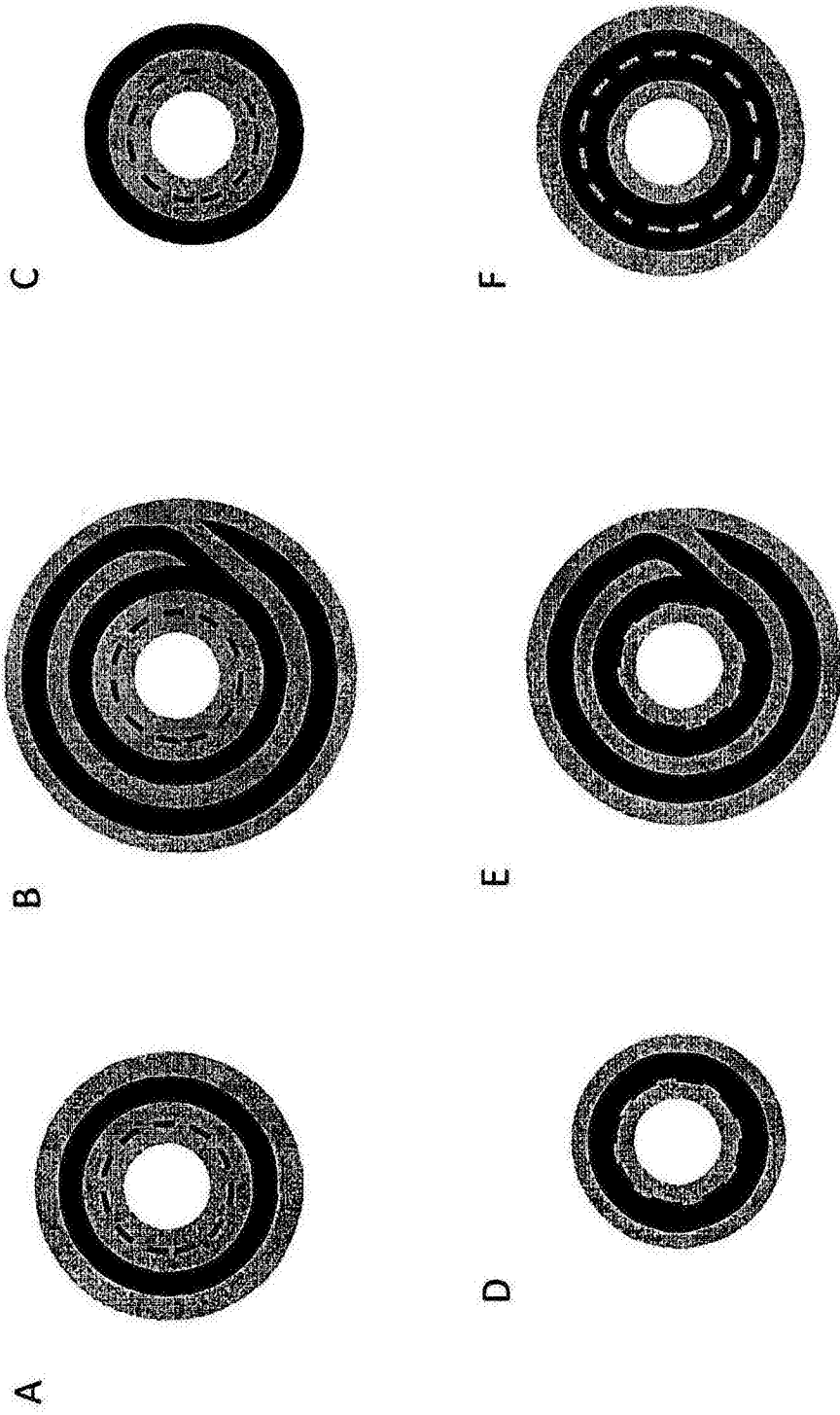


图7

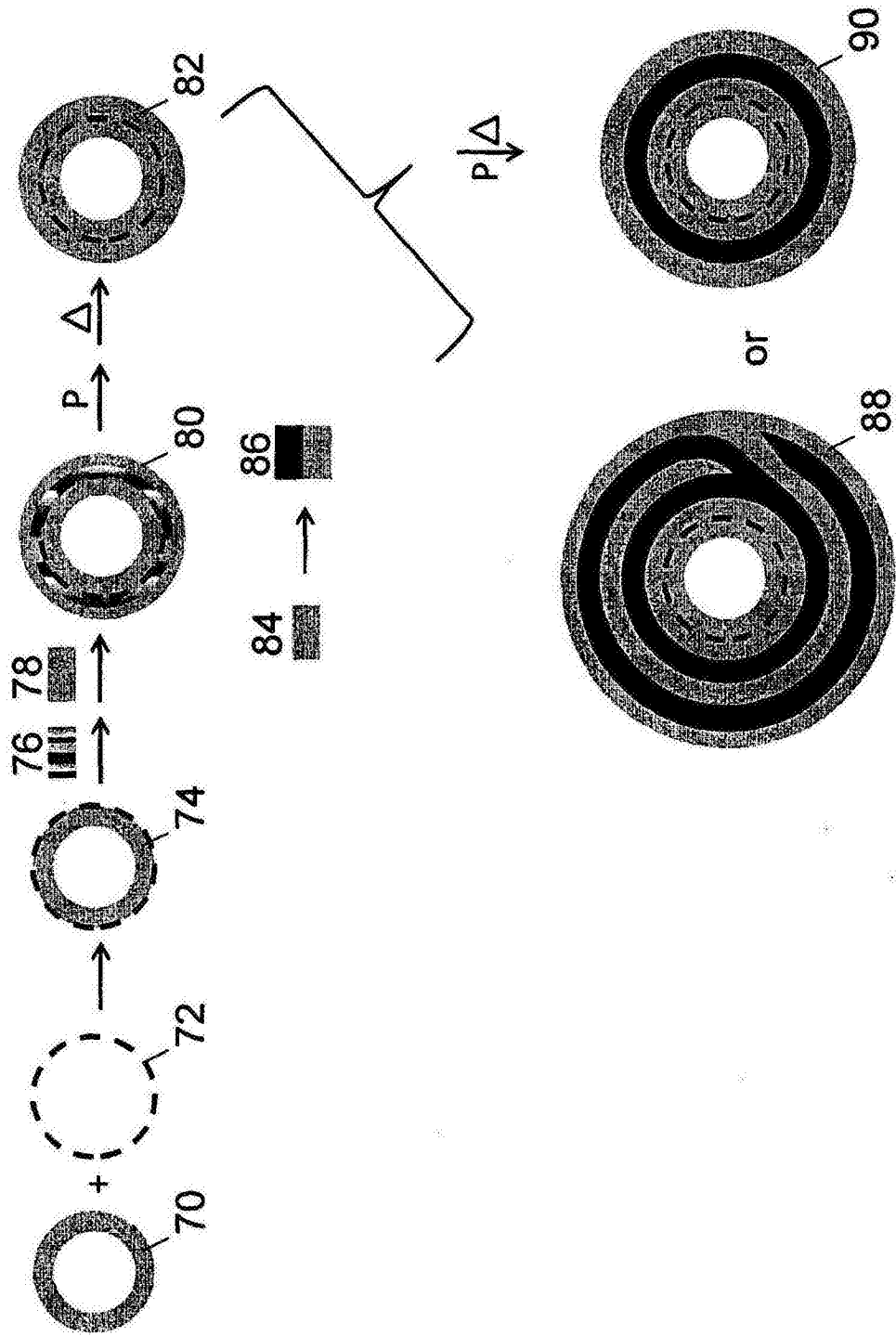


图8

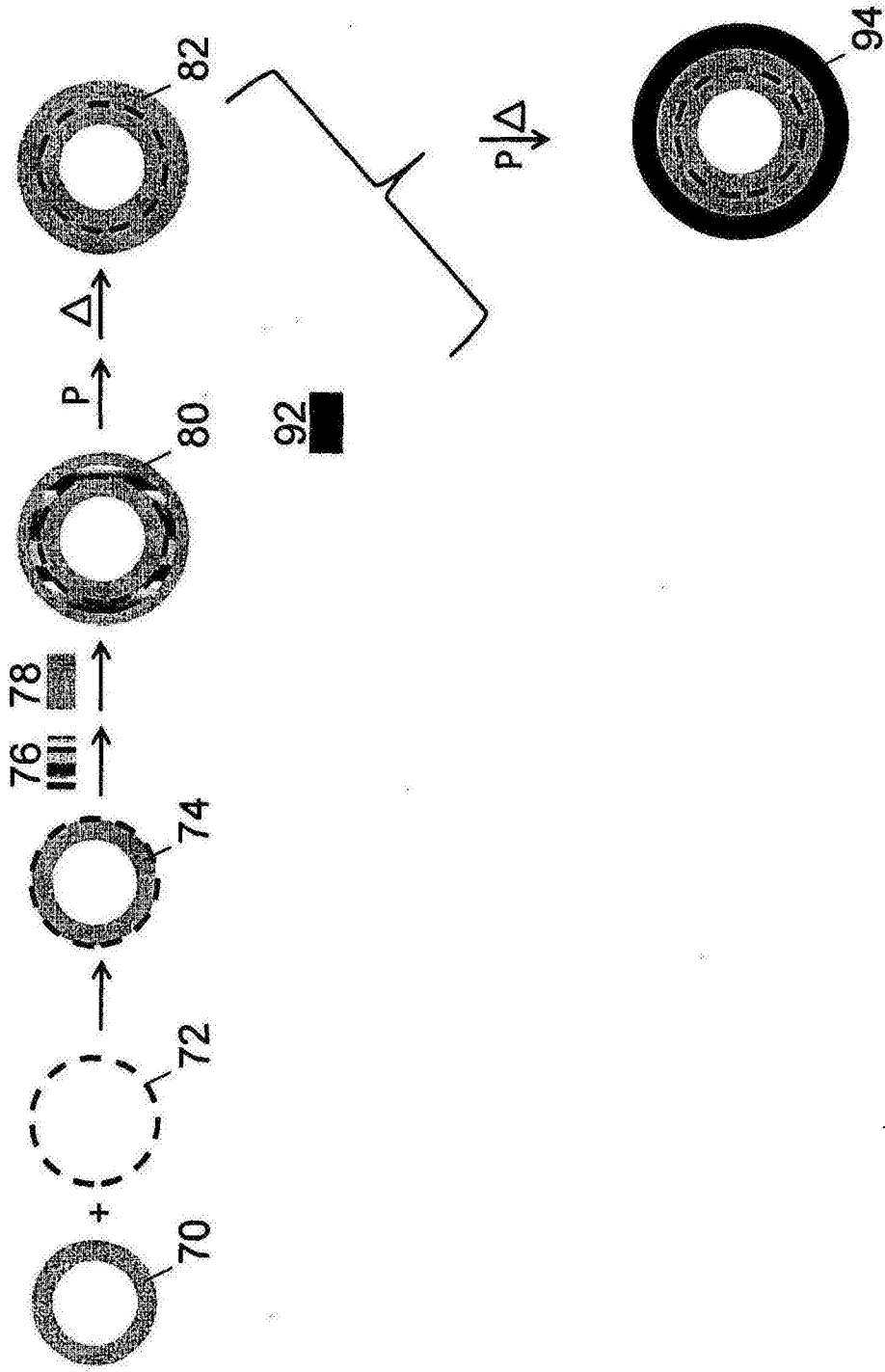


图9

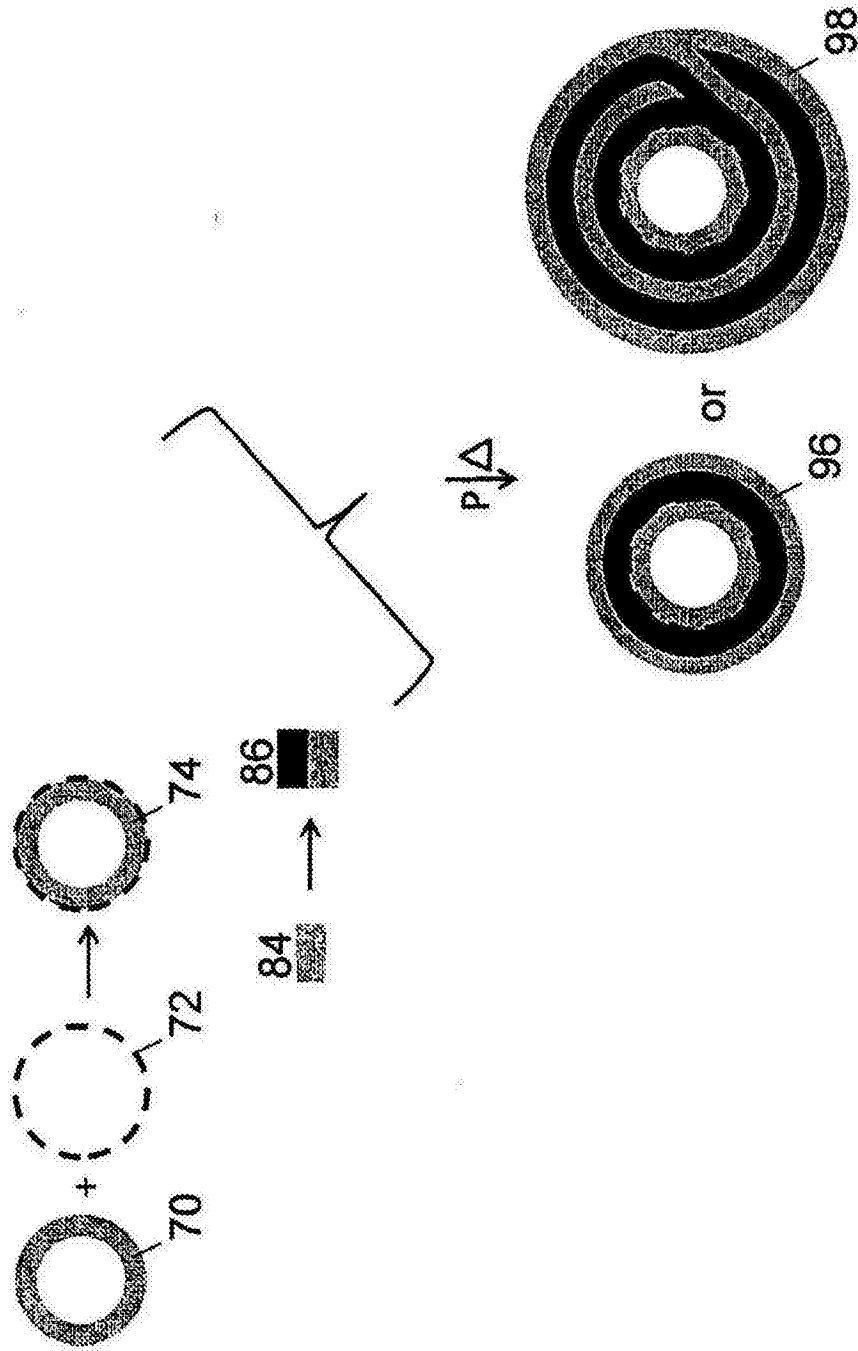


图10

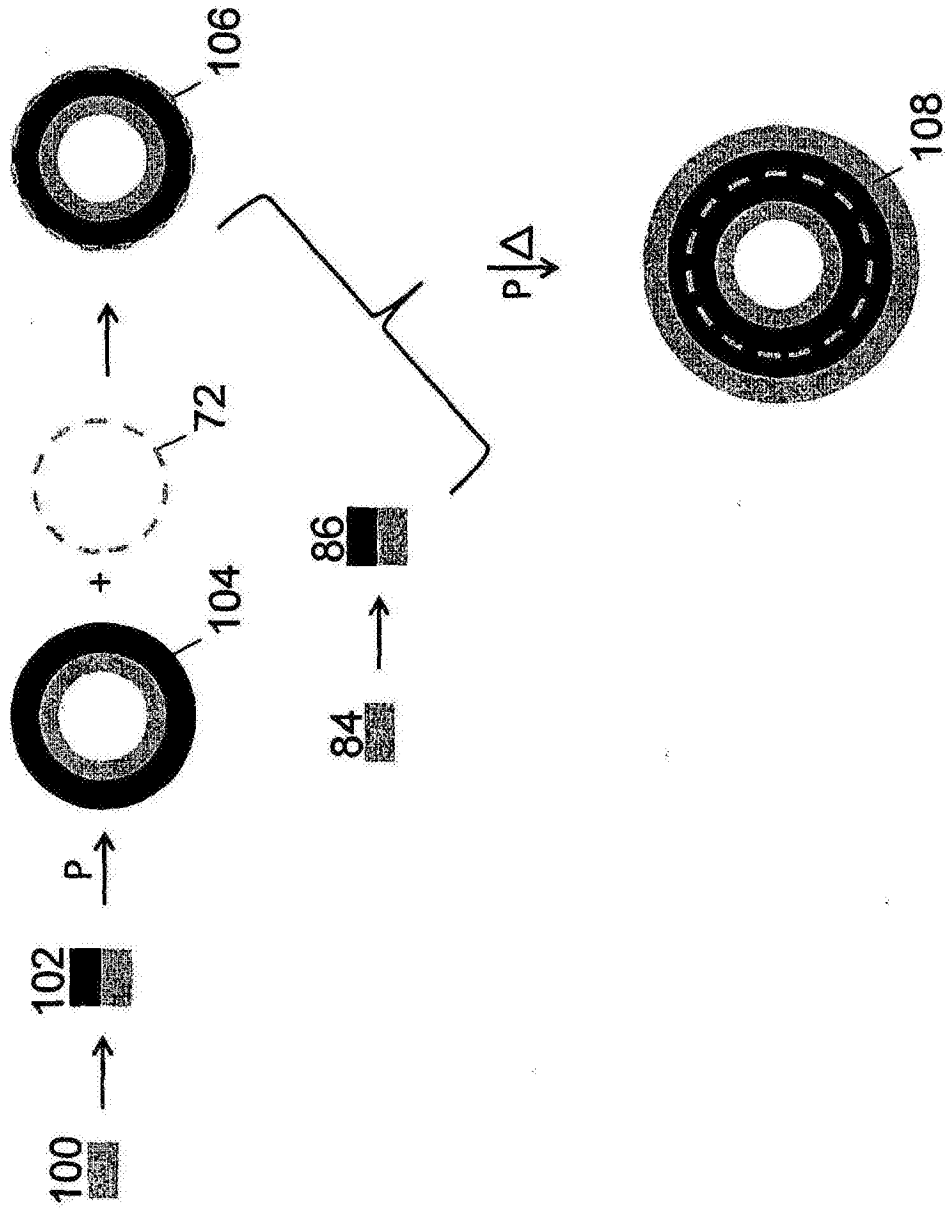


图11