

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61F 2/06

A61F 2/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01822667.1

[43] 公开日 2005年3月23日

[11] 公开号 CN 1599582A

[22] 申请日 2001.12.17 [21] 申请号 01822667.1

[30] 优先权

[32] 2000.12.19 [33] US [31] 60/256,323

[32] 2001.3.20 [33] US [31] 60/276,956

[32] 2001.10.19 [33] US [31] 09/982,017

[86] 国际申请 PCT/IL2001/001172 2001.12.17

[87] 国际公布 WO2002/049536 英 2002.6.27

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.15

[71] 申请人 尼卡斯特有限公司

地址 以色列卡萨里尔

[72] 发明人 A·杜布森 E·巴尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

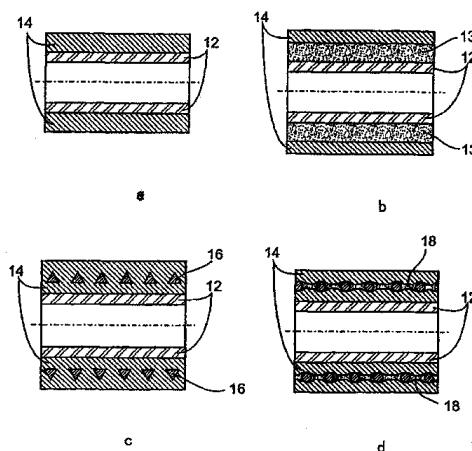
代理人 邹雪梅 王其灏

权利要求书 14 页 说明书 22 页 附图 11 页

[54] 发明名称 改进型脉管假体及其制造方法

[57] 摘要

一种脉管假体，该假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层和一个具有预定的第二空隙率的第二层，其中该第一层和该第二层各自用第一及第二静电纺丝聚合物纤维制造。



ISSN 1008-4274

1. 一种脉管假体，该脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层和一个具有预定的第二空隙率的第二层，其中所述第一层及第二层各自用第一及第二静电纺丝聚合物纤维制造。
- 5 2. 如权利要求 1 的脉管假体，其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用相同的聚合物制造。
3. 如权利要求 1 的脉管假体，其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用不同的聚合物制造。
4. 如权利要求 1 的脉管假体，其中所述第一层是内层而所述
10 第二层是外层。
5. 如权利要求 1 的脉管假体，其中所述第一及第二层各自独立地为一个管形结构。
6. 如权利要求 1 的脉管假体，该脉管假体还包括至少一个介于所述第一层及所述第二层之间的中间层。
- 15 7. 如权利要求 6 的脉管假体，其中所述至少一个中间层包括至少一个缠绕结构。
8. 如权利要求 7 的脉管假体，其中所述缠绕结构用缠绕长丝形成。
9. 如权利要求 7 的脉管假体，其中所述缠绕结构埋在所述第
20 一层内。
10. 如权利要求 7 的脉管假体，其中所述缠绕结构埋在所述第二层内。
11. 如权利要求 8 的脉管假体，其中所述缠绕长丝选自缠绕聚丙烯长丝和缠绕聚氨基甲酸酯长丝。
- 25 12. 如权利要求 8 的脉管假体，其中所述缠绕长丝用聚氨基甲酸酯溶液进行包覆。
13. 如权利要求 8 的脉管假体，其中所述缠绕长丝的横截面形状选自圆形、椭圆形、多边形和不规则形的横截面。
14. 如权利要求 7 的脉管假体，其中所述至少一个中间层包括
30 多个粘附子层，这些子层交替地介于所述第一层及所述缠绕结构之间、所述缠绕结构及所述第二层之间以及两个叠置的缠绕结构之间。
15. 如权利要求 14 的脉管假体，其中所述粘附子层是不可透过

的粘附子层。

16. 如权利要求 14 的脉管假体, 其中所述粘附子层以静电纺丝聚合物纤维形成。

5 17. 如权利要求 6 的脉管假体, 其中所述至少一个中间层具有预定的空隙率。

18. 如权利要求 17 的脉管假体, 其中所述至少一个中间层用第三静电纺丝聚合物纤维制成。

19. 如权利要求 1 的脉管假体, 其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维是生物相容的。

10 20. 如权利要求 18 的脉管假体, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地是生物相容的。

21. 如权利要求 18 的脉管假体, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨酯甲酸酯纤维。

15 22. 如权利要求 1 的脉管假体, 其中所述第一及所述第二静电纺丝聚合物纤维选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨酯甲酸酯纤维。

20 23. 如权利要求 1 的脉管假体, 其中所述第一层及所述第二层各自独立地包括至少一种引入其中的药剂, 以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

24. 如权利要求 23 的脉管假体, 其中所述第一聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

25 25. 如权利要求 18 的脉管假体, 其中所述至少一个中间层包括至少一种引入其中的药剂, 以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

26. 如权利要求 23 的脉管假体, 其中所述第二聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

27. 如权利要求 19 的脉管假体, 该脉管假体具有至少一个特征, 该至少一个特征选自:

30 (a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀至少 10% 的内直径;

(b) 在以二倍所述内直径的弯曲直径进行弯曲时仍能够维持

所述内直径;

(c) 具有至少为 60% 的空隙率;

(d) 能够防止血液穿透渗漏;

5 (e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内, 在至少 90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征;

(f) 具有自密封特性, 因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

28. 如权利要求 27 的脉管假体, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维的至少一部分是生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合。

10 29. 一种制造脉管假体的方法, 该方法包括:

将一种第一液化聚合物静电纺丝到一个沉积电极上, 因此提供一个具有预定的第一空隙率的第一层; 以及

将一种第二液化聚合物静电纺丝到所述沉积电极上, 因此提供一个具有预定的第二空隙率的第二层。

15 30. 如权利要求 29 的方法, 其中所述沉积电极是一个旋转心轴。

31. 如权利要求 29 的方法, 该方法还包括在静电纺丝第二液化聚合物之前将至少一种附加液化聚合物静电纺丝到所述沉积电极上, 因而提供至少一个介于所述第一层及所述第二层之间的中间层。

32. 如权利要求 31 的方法, 其中各个所述静电纺丝步骤包括:

20 (a) 对所述液化聚合物充电, 从而制成一种带电的液化聚合物;

(b) 使所述带电的液化聚合物经受到第一电场的作用; 以及

(c) 将所述带电的液化聚合物在第一电场中沿着所述沉积电极的方向进行分配。

25 33. 如权利要求 32 的方法, 其中所述第一电场在所述沉积电极及一个分配电极之间被界定, 所述分配电极处于相对于所述沉积电极的第一电位上。

34. 如权利要求 32 的方法, 该方法还包括提供一个第二电场, 该第二电场由一个辅助电极来界定, 该辅助电极处于相对于所述沉积电极的第二电位上, 该第二电场的用途为对所述第一电场进行修正。

30 35. 如权利要求 34 的方法, 其中所述辅助电极的用途为减少所述第一电场中的不均匀性。

36. 如权利要求 34 的方法, 其中所述辅助电极的用途为控制形成在所述沉积电极上的所述聚合物纤维壳的纤维方向。

37. 如权利要求 29 的方法, 其中所述第一层是内层而所述第二层是外层。

5 38. 如权利要求 29 的方法, 其中所述第一及第二层各自独立地为一个管形结构。

39. 如权利要求 29 的方法, 该方法还包括将一种长丝缠绕在所述第一层及所述第二层中的至少一个层上, 因而提供至少一个层, 该至少一个层中包括至少一个缠绕结构。

10 40. 如权利要求 39 的方法, 其中所述长丝由聚合物纤维挤出机来形成。

41. 如权利要求 40 的方法, 其中所述聚合物纤维挤出机包括一个用来装载熔化聚合物浴槽。

15 42. 如权利要求 41 的方法, 其中所述熔化聚合物是一种生物相容熔化聚合物。

43. 如权利要求 42 的方法, 其中所述生物相容熔化聚合物中的至少一部分包括熔化的聚氨基甲酸酯。

44. 如权利要求 40 的方法, 该方法还包括在所述聚合物纤维挤出机出口处用空气流对所述长丝进行冷却。

20 45. 如权利要求 39 的方法, 其中所述缠绕步骤和至少一个静电纺丝步骤是同时进行的。

46. 如权利要求 39 的方法, 其中所述方法还包括在缠绕步骤之前用聚氨基甲酸酯溶液对长丝进行包覆。

25 47. 如权利要求 46 的方法, 其中所述包覆包括将长丝浸入所述聚氨基甲酸酯溶液之中。

48. 如权利要求 39 的方法, 其中所述方法还包括在缠绕长丝步骤之前、之中或之后对所述长丝进行加热。

49. 如权利要求 30 的方法, 其中所述方法还包括在静电纺丝步骤之前、之中或之后对所述心轴进行加热。

30 50. 如权利要求 49 的方法, 其中所述对心轴进行加热选自内加热和外加热。

51. 如权利要求 50 的方法, 其中所述外加热用至少一个红外辐

射器来实施。

52. 如权利要求 51 的方法，其中所述至少一个红外辐射器是红外灯泡。

53. 如权利要求 50 的方法，其中所述内加热通过一个内置加热器来实施。

54. 如权利要求 53 的方法，其中所述内置加热器是一种内置的电阻加热器。

55. 如权利要求 31 的方法，其中所述方法还包括在所述至少一个中间层的至少一个层上缠绕长丝，从而得到至少一个包括至少一个缠绕结构的层。

56. 如权利要求 39 的方法，其中所述长丝选自聚丙烯长丝和聚氨基甲酸酯长丝。

57. 如权利要求 55 的方法，其中所述长丝选自聚丙烯长丝和聚氨基甲酸酯长丝。

58. 如权利要求 39 的方法，其中所述长丝的横截面选自圆形横截面、椭圆形横截面、多边形横截面及不规则图形横截面。

59. 如权利要求 55 的方法，其中所述长丝的横截面选自圆形横截面、椭圆形横截面、多边形横截面、及不规则图形横截面。

60. 如权利要求 39 的方法，其中所述至少一个中间层包括多个粘附子层，该粘附子层交替地介于所述第一层和所述缠绕结构之间、所述缠绕结构和所述第二层之间以及两个叠合的所述缠绕结构之间。

61. 如权利要求 60 的方法，其中所述粘附子层是不可透过的粘附子层。

62. 如权利要求 60 的方法，其中所述粘附子层以静电纺丝聚合物纤维形成。

63. 如权利要求 31 的方法，其中所述至少一个中间层具有预定的空隙率。

64. 如权利要求 29 的方法，其中所述第一及第二液化聚合物各自独立地是生物相容的。

65. 如权利要求 31 的方法，其中所述第一、所述第二和所述至少一种附加液体聚合物都各自独立地是生物相容的。

66. 如权利要求 29 的方法，其中所述第一及所述第二液化聚合

物各自独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨基甲酸酯纤维。

67. 如权利要求 31 的方法，其中所述第一液化聚合物、所述第二液化聚合物和所述至少一种附加液化聚合物各自独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨基甲酸酯纤维。

5 68. 如权利要求 29 的方法，其中所述方法还包括将至少一种药剂引入所述第一液化聚合物及第二液化聚合物中的至少一种液化聚合物中，以在该脉管假体植入体内脉管系统的过程中或植入之后将该至少一种药剂递送到体内脉管系统中。

10 69. 如权利要求 31 的方法，其中所述方法还包括将至少一种药剂引入所述第一液化聚合物、第二液化聚合物及至少一种附加液化聚合物中的至少一种液化聚合物中，以在该脉管假体植入体内脉管系统的过程中或植入之后将该至少一种药剂递送到体内脉管系统中。

15 70. 如权利要求 68 的方法，其中所述第一液化聚合物及第二液化聚合物都独立地是生物降解液化聚合物和生物稳定液化聚合物的组合。

71. 如权利要求 69 的方法，其中所述第一液化聚合物、第二液化聚合物及所述至少一种附加液化聚合物都独立地是生物降解液化聚合物和生物稳定液化聚合物的组合。

20 72. 一种由至少一种生物相容材料制成的脉管假体，该脉管假体具有至少两个特征，该至少两个特征选自：

- (a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀至少 10% 的内直径；
- (b) 在以二倍所述内直径的弯曲直径进行弯曲时仍能够维持所述内直径；
- 25 (c) 具有至少为 60% 的空隙率；
- (d) 能够防止血液穿透渗漏；
- (e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内，在至少 90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征；
- (f) 具有自密封特性，因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

30 73. 如权利要求 72 的脉管假体，其中所述至少一种生物相容材料中的至少一部分是生物降解材料。

74. 如权利要求 72 的脉管假体，其中所述至少一种生物相容材

料中的至少一部分是生物稳定材料。

75. 一种更换部分血管的方法，该方法包括：

提供一个脉管假体，该脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层及一个具有预定的第二空隙率的第二层，其中所述第一层及第二层各自以第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成；

切除部分血管，从而形成一对血管端头；

将所述脉管假体连接到该一对血管端头上以允许血液流过该脉管假体。

76. 如权利要求 75 的方法，其中所述血管选自外周血管、静脉及冠状动脉。

77. 如权利要求 75 的方法，其中所述脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层及一个具有预定的第二空隙率的第二层，其中所述第一层及第二层各自以第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成。

78. 如权利要求 77 的方法，其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用相同的聚合物制造。

79. 如权利要求 77 的方法，其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用不同的聚合物制造。

80. 如权利要求 77 的方法，其中所述第一层是内层而所述第二层是外层。

81. 如权利要求 77 的方法，其中所述第一及第二层各自独立地为一个管形结构。

82. 如权利要求 77 的方法，其中所述脉管假体还包括至少一个介于所述第一层及所述第二层之间的中间层。

83. 如权利要求 82 的方法，其中所述至少一个中间层包括至少一个缠绕结构。

84. 如权利要求 83 的方法，其中所述缠绕结构用缠绕长丝形成。

85. 如权利要求 83 的方法，其中所述缠绕结构埋在所述第一层内。

86. 如权利要求 83 的方法，其中所述缠绕结构埋在所述第二层内。

87. 如权利要求 84 的方法，其中所述缠绕长丝选自缠绕聚丙烯长丝和缠绕聚氨基甲酸酯长丝。

88. 如权利要求 84 的方法, 其中所述缠绕长丝用聚氨基甲酸酯溶液进行包覆。

89. 如权利要求 84 的方法, 其中所述缠绕长丝的横截面形状选自圆形、椭圆形、多边形和不规则形的横截面。

5 90. 如权利要求 83 的方法, 其中所述至少一个中间层包括多个粘附子层, 这些子层交替地介于所述第一层及所述缠绕结构之间、所述缠绕结构及所述第二层之间以及两个叠置的缠绕结构之间。

91. 如权利要求 90 的方法, 其中所述粘附子层是不可透过的粘附子层。

10 92. 如权利要求 90 的方法, 其中所述粘附子层以静电纺丝聚合物纤维形成。

93. 如权利要求 82 的方法, 其中所述至少一个中间层具有预定的空隙率。

15 94. 如权利要求 93 的方法, 其中所述至少一个中间层用第三静电纺丝聚合物纤维制成。

95. 如权利要求 77 的方法, 其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维是生物相容的。

96. 如权利要求 94 的方法, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地是生物相容的。

20 97. 如权利要求 94 的方法, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨基甲酸酯纤维。

98. 如权利要求 77 的方法, 其中所述第一及所述第二静电纺丝聚合物纤维选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨基甲酸酯纤维。

25 99. 如权利要求 77 的方法, 其中所述第一层及所述第二层各自独立地包括至少一种引入其中的药剂, 以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

30 100. 如权利要求 99 的方法, 其中所述第一聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

101. 如权利要求 94 的方法, 其中所述至少一个中间层包括至少一种引入其中的药剂, 以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入

以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

102. 如权利要求 99 的方法，其中所述第二聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

5 103. 如权利要求 95 的方法，该脉管假体具有至少一个特征，该至少一个特征选自：

(a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀至少 10% 的内直径；

(b) 在以二倍所述内直径的弯曲直径进行弯曲时仍能够维持所述内直径；

10 (c) 具有至少为 60% 的空隙率；

(d) 能够防止血液穿透渗漏；

(e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内，在至少 90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征；

(f) 具有自密封特性，因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

15 104. 如权利要求 103 的方法，其中所述第一、所述第二及所述第三静电纺丝聚合物纤维的至少一部分是生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合。

105. 一种旁通血管受阻部分的方法，该方法包括：

20 提供一个脉管假体，该脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层及一个具有预定的第二空隙率的第二层，其中所述第一层及第二层各自以第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成；

在该受阻部位的上、下游处的血管上各制作一个孔洞；

将脉管假体连接到该一对血管孔洞上以允许血液流过该脉管假体。

25 106. 如权利要求 105 的方法，其中所述血管选自外周血管、静脉及冠状动脉。

30 107. 如权利要求 105 的方法，其中所述脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层及一个具有预定的第二空隙率的第二层，其中所述第一层及第二层各自以第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成。

108. 如权利要求 107 的方法，其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用相同的聚合物制造。

109. 如权利要求 107 的方法, 其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用不同的聚合物制造。

110. 如权利要求 107 的方法, 其中所述第一层是内层而所述第二层是外层。

5 111. 如权利要求 107 的方法, 其中所述第一及第二层各自独立地为一个管形结构。

112. 如权利要求 107 的方法, 其中所述脉管假体还包括至少一个介于所述第一层及所述第二层之间的中间层。

10 113. 如权利要求 112 的方法, 其中所述至少一个中间层包括至少一个缠绕结构。

114. 如权利要求 113 的方法, 其中所述缠绕结构用缠绕长丝形成。

115. 如权利要求 113 的方法, 其中所述缠绕结构埋在所述第一层内。

15 116. 如权利要求 113 的方法, 其中所述缠绕结构埋在所述第二层内。

117. 如权利要求 114 的方法, 其中所述缠绕长丝选自由缠绕聚丙烯长丝和缠绕聚氨酯甲酸酯长丝所组成的群组。

20 118. 如权利要求 114 的方法, 其中所述缠绕长丝用聚氨酯甲酸酯溶液进行包覆。

119. 如权利要求 114 的方法, 其中所述缠绕长丝的横截面形状选自圆形、椭圆形、多边形和不规则形的横截面。

25 120. 如权利要求 113 的方法, 其中所述至少一个中间层包括多个粘附子层, 这些子层交替地介于所述第一层及所述缠绕结构之间、所述缠绕结构及所述第二层之间、以及两个叠置的缠绕结构之间。

121. 如权利要求 120 的方法, 其中所述粘附子层是不可透过的粘附子层。

122. 如权利要求 120 的方法, 其中所述粘附子层以静电纺丝聚合物纤维形成。

30 123. 如权利要求 112 的方法, 其中所述至少一个中间层具有预定的空隙率。

124. 如权利要求 123 的方法, 其中所述至少一个中间层用第三

静电纺丝聚合物纤维制成。

125. 如权利要求 107 的方法，其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维是生物相容的。

126. 如权利要求 124 的方法，其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地是生物相容的。

127. 如权利要求 124 的方法，其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨酯甲酸酯纤维。

128. 如权利要求 107 的方法，其中所述第一及所述第二静电纺丝聚合物纤维选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨酯甲酸酯纤维。

129. 如权利要求 107 的方法，其中所述第一层及所述第二层各自独立地包括至少一种引入其中的药剂，以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

130. 如权利要求 129 的方法，其中所述第一聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

131. 如权利要求 124 的方法，其中所述至少一个中间层包括至少一种引入其中的药剂，以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

132. 如权利要求 129 的方法，其中所述第二聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

133. 如权利要求 125 的方法，该脉管假体具有至少一个特征，该至少一个特征选自：

- (a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀至少 10% 的内直径；
- (b) 在以二倍所述内直径的弯曲直径进行弯曲时仍能够维持所述内直径；
- (c) 具有至少为 60% 的空隙率；
- (d) 能够防止血液穿透渗漏；
- (e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内，在至少 90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征；
- (f) 具有自密封特性，因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

134. 如权利要求 133 的方法, 其中所述第一、所述第二及所述第三静电纺丝聚合物纤维的至少一部分是生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合。

135. 一种连接一对血管的方法, 该方法包括:

5 提供一个脉管假体, 该脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层及一个具有预定的第二空隙率的第二层, 其中所述第一层及第二层各自以第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成;

在该一对血管上形成一对孔洞;

10 将脉管假体连接到该一对血管孔洞上以允许血液流过该脉管假体, 从而将该一对血管连接起来。

136. 如权利要求 135 的方法, 其中所述一对血管选自外周血管、静脉及冠状动脉。

137. 如权利要求 135 的方法, 其中所述脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层及一个具有预定的第二空隙率的第二层,
15 其中所述第一层及第二层各自以第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成。

138. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用相同的聚合物制造。

20 139. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维用不同的聚合物制造。

140. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一层是内层而所述第二层是外层。

141. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一及第二层各自独立地为一个管形结构。

25 142. 如权利要求 137 的方法, 其中所述脉管假体还包括至少一个介于所述第一层及所述第二层之间的中间层。

143. 如权利要求 142 的方法, 其中所述至少一个中间层包括至少一个缠绕结构。

30 144. 如权利要求 143 的方法, 其中所述缠绕结构用缠绕长丝形成。

145. 如权利要求 143 的方法, 其中所述缠绕结构埋在所述第一层内。

146. 如权利要求 143 的方法, 其中所述缠绕结构埋在所述第二层内。

147. 如权利要求 144 的方法, 其中所述缠绕长丝选自缠绕聚丙烯长丝和缠绕聚氨酯甲酸酯长丝。

5 148. 如权利要求 144 的方法, 其中所述缠绕长丝用聚氨酯甲酸酯溶液进行包覆。

149. 如权利要求 144 的方法, 其中所述缠绕长丝的横截面形状选自圆形、椭圆形、多边形和不规则形的横截面。

10 150. 如权利要求 143 的方法, 其中所述至少一个中间层包括多个粘附子层, 这些子层交替地介于所述第一层及所述缠绕结构之间、所述缠绕结构及所述第二层之间、以及两个叠置的缠绕结构之间。

151. 如权利要求 150 的方法, 其中所述粘附子层是不可透过的粘附子层。

15 152. 如权利要求 150 的方法, 其中所述粘附子层以静电纺丝聚合物纤维形成。

153. 如权利要求 142 的方法, 其中所述至少一个中间层具有预定的空隙率。

154. 如权利要求 153 的方法, 其中所述至少一个中间层用第三静电纺丝聚合物纤维制成。

20 155. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维是生物相容的。

156. 如权利要求 154 的方法, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地是生物相容的。

25 157. 如权利要求 154 的方法, 其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维各自独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨酯甲酸酯纤维。

158. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一及所述第二静电纺丝聚合物纤维选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维及聚氨酯甲酸酯纤维。

30 159. 如权利要求 137 的方法, 其中所述第一层及所述第二层各自独立地包括至少一种引入其中的药剂, 以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

160. 如权利要求 159 的方法，其中所述第一聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

5 161. 如权利要求 154 的方法，其中所述至少一个中间层包括至少一种引入其中的药剂，以在脉管假体植入体内脉管系统过程中或植入以后将所述至少一种药剂递送到所述体内脉管系统中。

162. 如权利要求 159 的方法，其中所述第二聚合物纤维是生物降解聚合物及生物稳定聚合物的组合。

163. 如权利要求 155 的方法，该脉管假体具有至少一个特征，该至少一个特征选自：

- 10 (a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀至少 10% 的内直径；
- (b) 在以二倍所述内直径的弯曲直径进行弯曲时仍能够维持所述内直径；
- (c) 具有至少为 60% 的空隙率；
- 15 (d) 能够防止血液穿透渗漏；
- (e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内，在至少 90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征；
- (f) 具有自密封特性，因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

20 164. 如权利要求 163 的方法，其中所述第一、所述第二和所述第三静电纺丝聚合物纤维的至少一部分是生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合。

改进型脉管假体及其制造方法

发明领域及背景

5 本发明涉及一种改进型脉管假体，更具体地涉及一种具有改进的生物、物理及机械性能并具有改进的药物递送能力的无纺脉管假体。

管形假体普遍地作为脉管移植物用来替代或旁通受到损坏或有病的静脉和动脉。当替代血管时，移植物应当具有足够高的径向抗张强度，以抵御血液流过时产生的脉动压强而不发生破裂或破碎。移植物的弹性也是至关重要的，以适应体内复杂的几何形状。此外，移植物应当能够在弯曲的时候不发生破裂和扭转以保证血流的继续。

人造血管及脉管假体在本专业中是公知的，特别是聚合物材料制造的假体器件。这种器件通常呈现一种微孔结构，该微孔结构一般允许健康组织生长以及细胞内皮化，因此有助于进行长期治疗和保持假体的不闭合状态。具有充分的微孔结构的移植物倾向于能够促进组织沿着它的内表面向内生长以及促进细胞沿着其内表面内皮化。增加血管移植物的空隙率将使该移植物在植入时及植入以后对血液来说是高度可渗透的。为了避免移植物在植入时的严重漏血问题，一种典型的做法是在植入之前用患者的血液或诸如清蛋白、白明胶、胶原、或血纤维蛋白等生物降解成分将移植物堵塞起来。高空隙率脉管假体的另一个缺点是移植物的机械强度及抗拉强度明显降低，因此移植物在脉管系统内保持其正确位置的能力变弱。另外，低的机械强度及抗拉强度甚至可能导致移植物的破裂。高空隙率移植物的例子包括用聚对苯二甲酸乙二酯（PET）纺织品或针织品制成的脉管假体，该脉管假体公开在例如美国专利 5,527,353; 4,441,215; 4,695,280; 及 5,584,875 中。

在天然的动脉组织中，血管的直径可以随血压的改变而变化达 15 % 之多。天然血管的这种特性叫作柔顺性，这一特性对于人造血管的制作来说是至关重要的。一个柔顺的血管壁应当象一个弹性容器一样，在收缩期中吸收能量而在舒张期内释放出能量。一个坚硬的血管壁则会减小舒张期内反冲的脉动分量，从而使得可用于远端灌注的有效能量减小。实验证明，脉管移植物的柔顺性和宿主动脉的柔顺性不

匹配对于移植物的性能是有害的 (Barid R. N., Abbott W. M. "Pulsatile blood-flow in arterial grafts", The Lancet 1976, 30:948 - 9 及 Abbott W. M., Megerman J. M. 等人 "Effect of compliance mismatch upon vascular graft patency", J. Vasc. Surg. 1987, 5: 376 - 82)。

几年来, 人们致力于制造具有和人类动脉相似的柔顺性的假体 (Reed A. M., Potter J, Szycher M., "A solution grade biostable Polyurethane elastomer: Chronoflex AR", Journal of Biomaterials Applications 1994, 8: 210 - 36; Edwards A, Carson R. J, Bowald S, "Development of microporous small bore vascular graft", Journal of Biomaterials Applications 1995, 10:171 - 87)。因此, 许多脉管移植物出现在市场上或是正在研制之中 (Brewster D. C., Rutherford R. B., "Prosthetic Grafts", Vascular Surgery 4th ed. Philadelphia; Saunders W. B., 1955:492 - 521; Quinones-Baldrich W. J., Busutill R. W., Baker I.D. 等人 "Is the preferential use of PTFE grafts for femoropopliteal bypass justified?", J. Vasc. Surg., 1988; 219 - 228)。然而, 没有出现具有令人满意柔顺性的已知移植物材料。

大直径和中等直径的动脉假体通常用膨化的聚四氟乙烯 (ePTFE) 以挤出、拉伸、烧结等工艺制成管子形状, 该管形假体具有多孔的管壁。用 ePTFE 制作的移植物及其制造方法可参见例如: 美国专利 5,628,786; 4,306,318; 及 5,061,276。在脉管移植物改进的机械强度方面, 出现了几种不同的 ePTFE 移植物, 并可参见例如美国专利 No.6,001,125, 该专利涉及一个多层的可植入脉管的微孔 ePTFE 脉管假体。另一个例子为美国专利 No. 5,628,786, 该专利公开了一个具有加强结构的 ePTFE 脉管移植物, 该移植物能够径向扩展但又能抵御轴向压力而保持稳定性。然而, ePTFE 材料的本性是低柔顺性的, 因此限制了其在脉管移植物制造中的应用。

还有人致力于利用纤维状的聚氨酯甲酸酯来制造出既是高柔顺性的又是高空隙率的移植物。但是许多种类的聚氨酯甲酸酯, 包括基于聚碳酸酯软链段基础上的聚氨酯甲酸酯, 所具有的长期生物稳定性都不够好。近年来, 已经研制出一种硅氧烷型的芳香族聚氨酯甲酸酯,

这种材料即使在细纤维情况下也具有可以接受的生物稳定性 (In Vivo Degradation of Polyurethanes: Transmission FTIR Microscopic Characterization of Polyurethanes Sectioned by Cryomicroscopy. McCarthy S. J. 等, Biomaterials, 18, 1387 (1997);
5 Polydimethylsiloxane (polyether-mixed macrodiol-based polymethane Elastomers) biostability, Martin D.J. 等, Biomaterials, 21, 1021-1029 (2000); PCTAU 91/00270; PCT/AU 99/00236; PCTAU 98/00497; PP 9917)。

静电纺丝是一种制作超细合成纤维的方法, 该方法不但减少了工
10 艺步骤并且增加了制成品的稳定性。用静电纺丝及类静电纺丝制作方
法、脉管假体公开在例如美国专利 4,562,707; 4,654,414; 5,639,278;
5,723,004 及 5,948,018 中。根据静电纺丝方法, 当聚合物溶液在电
场作用下从毛细小孔流出的过程中便形成了预定长度的纤维, 该纤维
落到一个接收器上就形成一个无纺的聚合物材料, 该无纺聚合物材料
15 的基本性能可以有效地改变。由于纤维是带电的, 因此纤维落到接收
器上的方式使孔径偏差降到最小。正如已经提到的, 高的空隙率可能
影响移植物的机械强度及抗拉强度。

因此广泛地需要提供一种能够避免上述缺点的脉管移植物及其制
造方法, 采用这样的脉管移植物及其制造方法将是十分有利的。

20 发明综述

根据本发明的一个内容, 提供了一种脉管假体, 该假体包括一个
具有预定的第一空隙率的第一层和一个具有预定的第二空隙率的第二
层, 其中该第一层及第二层各自用第一及第二静电纺丝聚合物纤维制
造。

25 根据本发明的另一个内容, 提供了一种以至少一种生物相容材料
制成的脉管假体, 该假体具有至少两个特征, 该至少两个特征选自:
(a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀
至少 5% 的内直径; (b) 在以二倍内直径的弯曲直径 (bent diameter)
进行弯曲时仍能够维持其内直径; (c) 空隙率为至少 60%; (d) 能够防
30 止血液穿透渗漏; (e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内, 在至少
90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征; (f) 具有
自密封特性, 因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

根据本发明的又一个内容，提供了一个更换部分血管的方法，该方法包括：提供一个如上所述的脉管假体；切除部分脉管，从而形成一对血管端头；将脉管假体连接到该一对血管端头上以使血液通过该脉管假体流动。

- 5 根据本发明的又一个内容，提供了一个旁通血管受阻部分的方法，该方法包括：提供一个如上所述的脉管假体；在该受阻部位的上、下游处的血管上各制作一个孔洞；将脉管假体连接到该一对血管孔洞上以使血液通过该脉管假体流动。

- 10 根据本发明的一个附加内容，提供了一个连接一对血管的方法，该方法包括：提供一个如上所述的脉管假体；在该一对血管上形成一对孔洞；将该脉管假体连接到该一对孔洞上以使血流通过该脉管假体，从而将该一对血管连接起来。

根据本发明的下述优选实施方案的另外的特性，所述血管选自外周血管、静脉、冠状动脉。

- 15 根据本发明的又一个内容，提供了一个制作脉管假体的方法，该方法包括：将一种第一液化聚合物静电纺丝到一个沉积电极上因而得到一个具有第一预定空隙率的第一层；将一种第二液化聚合物静电纺丝到该沉积电极上因而得到一个具有第二预定空隙率的第二层。

- 20 根据本发明的下述优选实施方案的又一特性，所述沉积电极是一个旋转心轴。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括：在进行第二液化聚合物的静电纺丝步骤之前，将至少一种附加液化聚合物静电纺丝到该沉积电极上，从而得到介于第一层和第二层之间的至少一个中间层。

- 25 根据所述优选实施方案的又一特性，所述各个静电纺丝步骤包括：(a)对液化聚合物进行充电，从而生成带电的液化聚合物；(b)使该带电的液化聚合物受到一个第一电场的作用；(c)将该带电的液化聚合物在第一电场中分配到该沉积电极的方向上。

- 30 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一电场在沉积电极和分配电极之间被界定，该分配电极处于相对于沉积电极的第一电位上。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括：提供一个

第二电场，该第二电场由一个辅助电极来界定，该辅助电极处于相对于沉积电极的第二电位上，该第二电场的作用为对第一电场进行修正。

5 根据所述优选实施方案的又一特性，所述辅助电极的用途为减少第一电场的均匀性。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述辅助电极的用途为对生成在沉积电极上的聚合物纤维壳的纤维方向进行控制。

10 根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括将一种长丝缠绕在第一层和第二层中的至少一层周围，从而得到至少一个包括至少一个缠绕结构 (coiled pattern) 的层。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述长丝由聚合物纤维挤出机来形成。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述聚合物长丝挤出机包括一个用来储存熔化聚合物的浴槽。

15 根据所述优选实施方案的又一特性，所述熔化聚合物是生物相容的熔化聚合物。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述生物相容熔化聚合物的至少一部分包括熔化的聚氨基甲酸酯。

20 根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括在长丝离开聚合物纤维挤出机时用空气流对该长丝进行冷却。

根据所述优选实施方案的又一特性，缠绕步骤和至少一个静电纺丝步骤是同时进行的。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括在缠绕长丝步骤之前用聚氨基甲酸酯溶液对长丝进行包覆。

25 根据所述优选实施方案的又一特性，所述长丝的内覆是通过将长丝浸入聚氨基甲酸酯溶液的方法来实施的。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括在缠绕长丝步骤之前、之中或之后对长丝进行加热。

30 根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括在静电纺丝步骤之前、之中或之后对心轴进行加热。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述对心轴进行的加热选自内加热和外加热。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述外加热用至少一个红外辐射器来实施。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述至少一个红外辐射器是红外灯泡。

5 根据所述优选实施方案的又一特性，所述内加热通过一个内置加热器来实施。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述内置加热器是一种内置的电阻加热器。

10 根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括在所述至少一个中间层的至少一层上缠绕长丝，从而得到至少一个包括至少一个缠绕结构 (coiled pattern) 的层。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一液化聚合物、第二液化聚合物及至少一种附加液化聚合物都独立地是生物相容的液化聚合物。

15 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一液化聚合物、第二液化聚合物及至少一种附加液化聚合物都独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维和聚氨基甲酸酯纤维。

20 根据所述优选实施方案的又一特性，所述方法还包括将至少一种药剂引入所述第一液化聚合物、第二液化聚合物及至少一种附加液化聚合物中的至少一种液化聚合物中，以在该脉管假体植入体内脉管系统的过程中或植入之后将该至少一种药剂递送到体内脉管系统中。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一液化聚合物、第二液化聚合物及至少一种附加液化聚合物都独立地是生物降解液化聚合物和生物稳定液化聚合物的组合。

25 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维以相同的聚合物制成。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维以不同的聚合物制成。

30 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一层是内层，所述第二层是外层。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一层和所述第二层都独立地是一种管形结构。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述脉管假体还包括至少一个介于第一层和第二层之间的中间层。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述至少一个中间层包括至少一个缠绕结构。

5 根据所述优选实施方案的又一特性，所述缠绕结构由缠绕长丝形成。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述缠绕结构埋在第一层中。

10 根据所述优选实施方案的又一特性，所述缠绕结构埋在第二层中。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述缠绕长丝选自缠绕聚丙烯长丝和缠绕聚氨酯长丝。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述缠绕长丝以聚氨酯溶液进行包覆。

15 根据所述优选实施方案的又一特性，所述缠绕长丝的横截面选自圆形横截面、椭圆形横截面、多边形横截面及不规则图形横截面。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述至少一个中间层包括多个粘附子层，该粘附子层交替地介于第一层和缠绕结构之间、缠绕结构和第二层之间、以及两个叠合的缠绕结构之间。

20 根据所述优选实施方案的又一特性，所述粘附子层是不可透过的粘附子层。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述粘附子层用静电纺丝聚合物纤维来形成。

25 根据所述优选实施方案的又一特性，所述至少一个中间层具有预定的空隙率。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述至少一个中间层用第三静电纺丝聚合物纤维来形成。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一及第二静电纺丝聚合物纤维是生物相容的。

30 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一、第二及第三静电纺丝聚合物纤维中的每一个都独立地是生物相容的。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一、第二及第三静电

纺丝聚合物纤维中的每一个都独立地选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维和聚氨基甲酸酯纤维。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一和第二静电纺丝聚合物纤维选自聚对苯二甲酸乙二酯纤维和聚氨基甲酸酯纤维。

5 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一和第二层中的每一个都独立地包括引入其中的至少一种药剂，其目的为在该脉管假体植入身体的脉管系统时或植入之后将该至少一种药剂递送到身体的脉管系统内。

10 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第一聚合物纤维用一种生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合制成。

根据所述优选实施方案的又一特性，所述至少一个中间层包括引入其中的至少一种药剂，其目的为在该脉管假体植入身体的脉管系统时或植入之后将该至少一种药剂递送到身体的脉管系统内。

15 根据所述优选实施方案的又一特性，所述第二聚合物纤维用一种生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合制成。

本发明通过提供一种脉管假体及其制造方法成功地克服现有已知结构的缺点，该脉管假体的机械性能及生物学性能都远远超过先前技术。

附图简介

20 现在仅仅通过举例的方法并参照附图来对本发明进行描述。在具体的涉及附图的详细情况时，这里强调指出，图中通过举例的方法所展示具体构造其目的仅仅是为了对本发明的优选实施方案进行图示讨论，所展示的仅是本发明的原理和概念性的内容中相信是最有用的、并且易于理解的那部分内容。这里所展示的内容是为了使读者对本发明有一个基本了解所必须的内容，而并不打算对发明的构造作更详细的介绍。本专业的技术人员能够从结合附图而作的描述中清楚地知道如何在实践中以几种形式来实施本发明。

附图中：

30 图 1a 所示为一种符合本发明的脉管假体的纵剖面图，该脉管假体具有第一及第二层；

图 1b 所示为一种符合本发明的脉管假体的纵剖面图，该脉管假体还包括一个中间层；

图 1c 所示为一种符合本发明的脉管假体的纵剖面图，该脉管假体还包括一个缠绕结构；

图 1d 所示为一种符合本发明的脉管假体的纵剖面图，该脉管假体还包括多个粘附子层；

5 图 2 所示为一个符合本发明教导的多孔层的典型结构；

图 3 所示为先前技术的一个典型的静电纺丝设备；

图 4 所示为一个根据本发明的静电纺丝设备，该设备还包括一个辅助电极；

10 图 5 所示为一个在根据本发明进行缠绕步骤时对所用长丝进行浸渍的设备；

图 6 所示为一个根据本发明的聚合物长丝挤出机，该挤出机用来为缠绕步骤生成长丝；

图 7 所示为可用于提供符合本发明的缠绕结构的横截面形状；

图 8 为一个加强的脉管移植物；

15 图 9 所示为各种类型聚合物支持体的细胞增生反应效率图；

图 10a 所示为符合本发明教导的上皮细胞接种的电子显微镜图象；

图 10b 所示为符合先前技术教导的上皮细胞接种的电子显微镜图象；

20 图 11 所示为显微解剖学研究的结果；

图 12a 所示为一个符合本发明教导的移植物的血管造影照片；

图 12b 所示为一个符合先前技术教导的移植物的血管造影照片；

图 13a (i) 至 (iv) 所示为符合本发明教导的脉管内超声 (IVUS) 成象研究结果；

25 图 13b (i) 至 (iv) 所示为符合先前技术教导的 IVUS 成象研究结果。

优选实施方案描述

本发明涉及一种脉管假体，该脉管假体具有改进的生物、物理及机械性能，该脉管假体可以植入哺乳动物体内。具体地说，本发明可以用来更换、旁通或连接血管或身体的其他流体输送导管，例如冠状动脉、外周血管、尿道等等。

30 通过下面的描述并结合附图将对本发明的脉管假体的原理及操作有更好的了解。

在对本发明的至少一个实施方案进行详细说明之前，这里指出，以下的描述及附图中所陈述的有关各个元件的详细构造及布局的内容并不对本发明构成限制。本发明能够包括其他的多个实施方案，或是能够以许多途径来实施。另外还要指出，本文的措辞及所使用的术语仅仅是为了便于进行描述，而不应当理解成为对本发明的限制。

现在来看附图。图 1a-1d 所示为根据本发明的教导设计并制造的脉管假体的纵剖面图。如图 1a 所示，该脉管假体包括一个具有预定的第一空隙率的第一层 12 和一个具有预定的第二空隙率的第二层 14，其中该第一层 12 及第二层 14 各自用第一及第二静电纺丝聚合物纤维制成。根据本发明的一个优选实施方案，第一层 12 是内层，第二层 14 是外层。

第一层 12 优选为表面基本上光滑并具有相对较低的空隙率。第一层 12 的作用是在植入后的长达几个小时内作为密封层来防止出血，从而阻止预凝血。另外，在脉管假体的整个寿命期内，第一层 12 要保证其抗血栓形成性能以及脉管假体内表面有效的内皮化。第一层 12 的典型厚度在约 40 微米到约 80 微米的范围内。

根据本发明的一个优选实施方案，第二层 14 向脉管假体提供符合要求的机械性能，特别是提供高的柔顺性及高的断裂强度，因此第二层的厚度优选大于第一层 12 的厚度。第二层 14 的典型厚度在约 50 微米到约 1000 微米的范围内。另外，第二层 14 的预定空隙率优选大于第一层 12 的预定空隙率。公知的是，多孔结构能够促进周围组织的向内生长，这对于脉管假体的迅速一体化以及脉管的长期不闭合是非常重要的。图 2 所示为第二层 14 的多孔结构的一个实例。

下面对如何获得高的柔顺性和断裂强度的综合性能的方法进行详细描述。

根据本发明的一个优选实施方案，脉管假体还包括至少一个中间层 13（如图 1b 所示），该中间层位于第一层 12 及第二层 14 之间。各个中间层 13 都以第三静电纺丝聚合物纤维制成并具有预定的空隙率。在本发明的该优选实施方案中，空隙率水平是该层和脉管假体中心之间的距离的递减函数。然而应当了解，在其他的实施方案中，任何预定的空隙率分布都是可以使用的。在有高出血危险的情况下，例如当植入一个旁路时，脉管假体将作为体内脉管系统的一个流体输入或输出

通道，这时就可以使用多层的脉管假体。

药剂向体内脉管系统的递送可以在脉管假体植入到体内脉管系统的过程中或植入之后实施。因此，根据本发明的一个优选实施方案，每个第一层 12、第二层 14 或任何一个中间层 13 中可以引入至少一种药剂，这种药剂可以通过，例如，一种缓慢释放的机理递送进入体内脉管系统。应当理解，引入假体的药剂、浓度以及引入方法根据待更换的导管的类型及患者的病理学特点而定。

图 1c 所示为符合本发明的另一个优选实施方案的脉管假体的纵剖面。图中，脉管假体还可以包括至少一个缠绕结构 16，其作用为对脉管假体进行加强，特别是增强其抗扭转性能。经过加强的脉管假体可以用于，例如，在把长移植物植入体内脉管系统的情况，在该情况下移植物应当适应宿主体内的复杂的几何形状。图 8 所示为一个经过加强的移植物的实例（在下面实例一节中还将叙述）。

根据本发明的该优选实施方案，缠绕结构 16 以缠绕长丝来形成，该长丝可以是，例如，一种缠绕的聚丙烯长丝或缠绕的聚氨酯长丝。缠绕长丝的横截面可以选择能够增加脉管假体机械性能的那种形状。

在图 1c 中，缠绕长丝的横截面为三角形。然而，可以选择任何形状的横截面，例如多边形（不同于三角形）、圆形、椭圆形、不规则形。符合本发明的该优选实施方案的优选的横截面形状如图 7 所示，下面还将对此作更详细的叙述。

现在参考图 1d，它仍旧是脉管假体的纵剖面。该脉管假体还可以包括多个粘附子层 18，该粘附子层 18 交替地夹在第一层 12 和缠绕结构 16 之间、缠绕结构 16 和第二层 14 之间、以及两个叠置的缠绕结构 16 之间（在存在不止一个缠绕结构的情况下）。粘附子层 18 的用途为使各个层相互粘结在一起，粘附子层 18 可以是不可透过的也可以是可透过的。图 1d 中的粘附子层 18，其在一个侧面将缠绕结构 16（图 1d 中为圆形横截面）粘附到第二层 14 上，在另一个侧面将缠绕结构 16 粘附到静电纺丝聚合物纤维制成的中间层 20 上。

应当理解，在本发明的某些实施方案中，为了保证脉管假体的稳定性而采用了下面还更详细描述的生产过程时，在粘附子层 18 是不需要的。

本发明成功地克服了先前的脉管介入移植物 (vascular access graft, VAG) 所存在的问题, 这种移植物也称作动静脉分路。除了前面所述的常规外周血管移植物的要求以外, VAG 还应当具有一些特殊的构造特性。由于要多次地进入脉管内部, VAG 原则上应当综合具有

5 良好的机械性能和自密封性能, 以便能够在被刺破之后出血最少并可防止出现血肿, 这种血肿通常出现在被诸如透析针头刺破之后。另外, VAG 还应当适于快速植入并进行穿刺, 而不需要任何特殊的准备手术。

先前的 VAG 在被刺破后往往由于材料的弹性欠佳而出现明显的流血。所有已知的 VAG 在每次被刺破后总要出现显著的非愈合穿刺特征。

10 在经过长期的反复的穿刺以后, 这种非愈合穿刺特征就会对 VAG 的机械性能产生不利影响。这种非愈合特征的原因是由于透析针头一般直径较大 (高达 2 毫米), 穿透 VAG 壁时会造成不可逆的破损。

因此, 根据本发明的一个优选实施方案提供了一种三层的 VAG, 该 VAG 具有一个内层、一个外层和一个中间层。内层和外层均用粗纤维制造, 纤维方向主要是横向 (极线方向) 的, 预定的空隙率范围为

15 从约 50% 到约 70%。中间层用细的随机方向的纤维制成, 预定的空隙率范围为从约 80% 到约 90%。优选的是, 中间层厚度约占 VAG 总壁厚的 70%。根据本发明的该优选实施方案, 内层及外层的用途为支撑中间层。

20 当穿刺时, 针头迫使中间层的纤维分开而穿透它, 因而不破坏该中间层。由于纤维的高弹性以及纤维之间存在大量的空隙和少量的连接点, 因而防止了破损的发生。由于纤维的弹性和内层及外层所作用的压强, 一旦针头从 VAG 中拔出原有的纤维网络便重新形成。于是移植物可以达到高度的密封或网络恢复。

25 VAG 的强度主要由内层和外层来保证。内层和外层上的刺破点一般相互间隔开某个距离, 因此对壁的力度影响减到最小。

根据本发明的一个优选实施方案, VAG 的抗压及抗扭转性能以及自密封性能可以通过设置一个包括埋有缠绕结构的层来明显地加以提高, 该埋有缠绕结构的层位于至少一个内层及外层之间。如果该层中

30 埋有两个缠绕结构, 这两个线圈的螺旋方向最好相反。

脉管假体各层可以用任何已知的诸如 (但不限于) 聚对苯二甲酸乙二酯纤维和聚氨基甲酸酯纤维等生物相容聚合物来制造。在一个优

选实施方案中，其中脉管假体中引入了至少一种药剂以在该脉管假体植入体内脉管系统的过程中或植入之后将该至少一种药剂递送到体内脉管系统中；其中形成释放层的聚合物纤维是生物降解聚合物和生物稳定聚合物的组合。

- 5 因此，根据本发明的优选实施方案提供一种脉管假体，该脉管假体具有各种物理、机械及生物特性，这些特性是下列特性的任意组合：
(a) 具有一个在哺乳动物血液系统特征的脉动压强的作用下能够膨胀至少 10% 的内直径；(b) 在以二倍内直径的弯曲直径进行弯曲时仍能够维持其内直径；(c) 空隙率为至少 60%；(d) 能够防止血液穿透泄漏；
10 (e) 在植入哺乳动物体内后的至少 10 天内，在至少 90% 的脉管假体上呈现出组织向内生长及细胞内皮化特征；(f) 具有自密封特性，因此在被刺穿后血液泄漏达到最小。

本发明的脉管假体机械性能的组合特别是高断裂强度、可以接受的柔顺性和空隙率的组合，是由于使用了下面还更详细叙述的静电
15 纺丝方法。尽管静电纺丝技术能够有效地用来生成大直径的壳，但静电纺丝工艺的本质属性妨害了其生成诸如脉管移植物等小直径产品的有效性。具体地说，小直径移植物的静电纺丝使得纤维主要呈轴向取向，这将使得产品的径向强度和轴向强度相差过分明显。

在将本发明付诸实践的过程中我们发现，当使基本上为粗而刚强的
20 纤维处于轴向位置，而使基本上为细而富有弹性的纤维处于横的方向（极线方向）时，便可获得适当的柔顺性并且同时还可改善其机械强度。

于是，根据本发明提供了一个制作脉管假体的方法。该方法包括将第一液化聚合物静电纺丝到一个沉积电极上以生成具有预定的第一
25 空隙率的第一层 12（如图 1a 所示）。该方法还包括将第二液化聚合物静电纺丝到所述沉积电极上以生成具有预定的第二空隙率的第二层 14（如图 1a 所示）。用来在其上生成脉管假体的沉积电极可以是，例如一个旋转心轴。根据待生成脉管假体的尺寸，该心轴可以具有均匀分布的半径或不均匀分布的半径。

30 如上所述，在本发明的一个优选实施方案中，脉管假体还可以包括至少一个位于第一层 12 及第二层 14 之间的中间层 13。在这种情况下，该方法还包括在静电纺丝第二液化聚合物步骤之前将至少一种附

加液化聚合物静电纺丝到沉积电极上，以生成至少一个位于第一层 12 及第二层 14 之间的中间层 13。

静电纺丝步骤可以用本专业公知的任何静电纺丝设备来实施。现在再次参考附图，图 3 所示为一个典型的静电纺丝设备，该设备包括一个泵 20、一个和动力源 23 相连的沉积电极 22、以及一个分配电极 24。泵 20 将液态聚合物通过注射管（图中未表示）抽出来抽到分配电极 24 中。沉积电极 22 及分配电极 24 之间保持一个第一电位差，因此二者之间便产生一个第一电场。根据静电纺丝方法，液化聚合物被充电并抽入分配电极 24 中后便经受到第一电场的作用并被分布到沉积电极 22 的方向上。液化聚合物射流在电极间空间内高速运动时蒸发，于是形成纤维，并被收集在沉积电极 22 表面上。所生成的纤维的典型厚度在 50 纳米到 50 微米之间。

图 4 所示为本发明另一个优选实施方案制作脉管假体时所用的静电纺丝设备。该方法还可以包括设置一个第二电场，该第二电场由一个辅助电极 26 来界定，该辅助电极 26 保持一个相对于沉积电极 22 的第二电位。第二电场（以及辅助电极 26）的作用为对第一电场进行修正，以在形成脉管假体时保证获得预定的纤维方向。如上所述，为了制作一个综合具有上述各个结构特征的脉管假体，所述预定的纤维方向是很重要的。

采用静电纺丝方法来制造脉管假体的好处是易于选择聚合物的类型以及纤维的厚度，因而所制得的最终产品可以具有如这里所指出的强度、弹性、及这里指出的其他性能的所需组合。另外，该方法还可以生成交替排列的多个层，每个该多个层都用不同方向的纤维形成，这些层确定了空隙率沿着脉管假体壁厚方向的分布情况。此外，静电纺丝方法的另一个好处为允许将各种化学组分，诸如药剂，在进行静电纺丝之前通过溶解在液化聚合物中而引入纤维中。

于是，根据本发明的一个优选实施方案，该方法还可以包括将至少一种药剂引入到至少一种液化聚合物中，以在该脉管假体植入体内脉管系统时或植入之后将药剂递送到体内脉管系统中。优选的是，对脉管假体的径向强度基本上没有贡献的轴向取向纤维可以用生物降解聚合物制造并载有药剂。当纤维生物降解时，这种引入纤维的药剂便缓慢释放。

根据本发明的一个优选实施方案，该方法还包括在以静电纺丝方法形成至少一个层以后将长丝 16 缠绕到该至少一个层上，因而得到至少一个层，该层包括至少一个缠绕结构。应当理解，所述静电纺丝步骤和缠绕步骤也可以同时实施。如上所述，缠绕步骤的作用是对脉管假体进行加强。长丝 16 的直径可以根据脉管假体的直径及其柔顺性要求而取为从约 0.2 毫米到约 0.5 毫米。典型的缠绕节距为约 0.3 毫米到约 1.5 毫米。缠绕时作用在长丝 16 上的拉力的典型值为从约 0.1 牛到约 0.5 牛。

根据本发明的一个优选实施方案，该方法还包括形成至少一个粘附子层来将移植物的各个部件，特别是将缠绕结构粘结到各个静电纺丝层上。可以用下述的多种方法来进行粘附。

根据本发明的一个优选实施方案，第一种粘合方法包括在待形成缠绕结构的表面上以一种高弹性的聚合物纤维制作一层包覆层。该包覆层可以用静电纺丝液化聚合物的方法来制作。该液化聚合物溶解在一种高沸点溶剂中，因而形成基本上不可透过的具有粘性的层。一旦该粘附子层形成便可进行缠绕步骤，缠绕完成后即可进行附加粘附子层的施加。于是，根据本发明的优选实施方案，每个缠绕结构都夹在两个粘附子层之间。这些粘附子层紧密地贴附在长丝上，基本上降低了移植物壁的可透过性。

图 5 所示为第二种粘合方法。在进行缠绕步骤之前，用来形成缠绕结构的长丝 16 浸在聚氨基甲酸酯 44 中以在长丝上形成一个粘合涂层。该长丝经过一个刮浆器 46 以去除表面上过多的粘合涂层。长丝优选缠绕在脉管假体的第一层 12 的周围。粘合涂层确保将长丝粘合在该层上。

图 6 所示为第三种粘合方法。长丝 16 由聚合物长丝挤出机 52 来生成，该挤出机 52 包括一个装有熔融聚合物的浴槽 54 以及一个毛细管 56，该毛细管 56 将生成的长丝挤向沉积电极 22 方向。该项技术的好处在于可以使用包括各种聚氨基甲酸酯组合物在内的广泛品种的生物相容聚合物。采用聚合物长丝挤出机 52 的另一个好处如图 7 所示，其示出可以用于长丝 16 的各种横截面形状。聚合物长丝挤出机 52 可以为长丝 16 提供任何需要的横截面形状，为了获得最佳的载荷分布，优选的形状为梯形或三角形。然而应当理解，长丝 16 的横截面可以

是任何形状的，例如但不限于，圆形、椭圆形或其他任何不规则形状的横截面。

第四种粘合方法包括将长丝加热到从约 120℃到约 135℃温度范围内，使得长丝的外表面熔融并熔接在脉管假体壁上。

5 在将本发明付诸实施的过程中，我们发现对已经形成在沉积电极 22 上的层进行加热便可增加结构的空隙率。除了对纤维结构空隙率的影响以外，加热还能够降低剩余溶剂的含量并能够使最终产品从心轴上取下后保持更好的形状，特别是对薄壁移植物来说。根据本发明的优选实施方案，加热过程可以或是通过外部加热来实施或是通过内部
10 加热来实施。该外部加热可以，例如，用灯或各种不同的红外辐射器来实施。该内部加热可以通过，例如，用电阻加热器对沉积电极 22 进行加热来实施。典型的加热温度范围在约 50℃到约 100℃之间。

这里指出，为了清楚起见而分别放在几个实施方案中描述的本发明的某些特性也可组合到单个实施方案中。相反，为了简单起见而放在
15 单个实施方案中描述的本发明的各个特性也可以分别或组合成任何子集而分别放到几个实施方案中去。

本专业的技术人员在阅读了下面将要描述的实例后将对本发明的其他目的、好处及新的特点了解得更清楚。这些实例对本发明的范围
20 不构成限制。此外，本发明的上述内容及权利要求书中涉及的各个实施方案及各项内容都在下面将要描述的实例中得到实验支持。

实 例

现在参考下面的实例，这些实例与以上说明一起仅对本发明进行
25 非限制性的说明。

材料、器件及方法

移植物用 Polymer Technology Group Incorporated 销售的 CarboSil 20 硅酮聚碳酸酯聚氨基甲酸酯共聚物制作。此聚合物具有符合要求的成纤维能力，并且是一种具有亲脂性药剂引入能力的生
30 物相容聚合物。所有实验中使用的溶剂为二甲基甲酸胺和甲苯的混合物，其中二甲基甲酸胺和甲苯的比例范围为从 1:1 到 1:2。形成粘附于层时使用聚碳酸酯聚氨基甲酸酯 Chronoflex 80A。

静电纺丝设备中使用 Harvard Apparatus 公司销售的泵。分配电极由三个同时运作的纺丝头组成，三个纺丝头上、下安装，每个之间的间隔为 20 毫米。纺丝头的内径为 0.5 毫米。每个纺丝头的流速为约 1 毫升/小时到 5 毫升/小时之间。分配电极接地，而沉积电极保持约 50 千伏的电位。心轴以经过抛光的不锈钢制作，并以 0.5-5 弧度/秒的角速度旋转。

分配电极和沉积电极之间的距离约为 25 到 35 厘米。分配电极以柔软的聚四氟乙烯管和泵相连。分配电极沿着心轴的轴向作往复运动，往复运动的频率为 2-3 次/分钟。往复运动的行程超过所制作的移植物约 10% 到 15%。

实例 1

两层的移植物

制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体。心轴是一个 6 毫米直径长 300 毫米的棒体，在室温 24℃ 下对棒体的中央 200 毫米部分进行包覆。泵的输出速率为 3 毫升/小时。

用 Carbosil 20 聚氨基甲酸酯溶液来形成内层及外层，其厚度分别为 80 微米和 720 微米，因此总壁厚为 800 微米。制作内层时，溶液的粘度为 450 厘泊，电导为 0.45 微西门子；制作外层时，溶液的粘度为 680 厘泊，电导为 1.8 微西门子。移植物从心轴上取下后在去离子水中反复漂洗、干燥并进行灭菌。

结果

移植物的机械性能按 ISO7198 : 1998 (E) 测试结果为：总空隙率 68%，扭转直径 30 毫米，动态柔顺性 9%。

实例 2

溶液粘度的影响

如实例 1 所述制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体，但内、外两个层所用溶液的粘度都是 450 厘泊，电导都是 0.45 微西门子。另外，泵的输出速率增加到 5 毫升/小时。

结果

上述改变使总空隙率稍有提高但抗扭转强度及柔顺性降低。移植

物的机械性能按 ISO 测试结果为：总空隙率 70%，扭转直径 35 毫米，动态柔顺性 8%。

实例 3

5

预定的纤维取向的影响

如实例 2 所述制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体，而形成外层的纤维取向为横（极线）的方向以增强移植物的径向强度。另外，外层厚度为 520 微米，因此总壁厚减至 600 微米。

结果

10

上述改变使抗扭转强度及动态柔顺性得到改善，而总空隙率未受影响。移植物的机械性能按 ISO 测试结果为：总空隙率 70%，扭转直径 32 毫米，动态柔顺性 10%。

实例 4

15

加热的影响

如实例 3 所述制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体，并按下述要求实施加热。在内层形成后用一個内置的电阻加热器将心轴及内层加热到 70℃。在整个外层形成过程中心轴保持在该温度之上。

结果

20

在内层形成后对心轴进行加热使得溶剂残留量从约 1200 ppm 下降到 20 ppm。过程中的低质量增益保证了心轴及外层的温度相等。加热使空隙率、动态柔顺性及抗粘结强度都得以增加。移植物的机械性能按 ISO 测试结果为：总空隙率 78%，扭转直径 16 毫米，动态柔顺性 14%。

25

实例 5

引入缠绕结构的影响

如实例 3 所述制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体，并在移植物中加了一个缠绕结构。缠绕结构以 0.3 毫米粗的 RI CarboSil 20 长丝缠绕而成，缠绕节距为 1.1 毫米，缠绕时长丝的张力为 0.1 牛。缠绕过程在层的厚度大致到达 500 微米时开始，缠绕结构的厚度为 100 微米。

结 果

图 8 所示为经过加强的移植物。该图显示了经过加强的移植物的抗扭转性能。移植物的机械性能按 ISO 测试结果为：总空隙率 64%，扭转直径 16 毫米，动态柔顺性 8%。

5

实例 6

带有附加缠绕结构的多层移植物

制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体。心轴是一个 6 毫米直径长 300 毫米的棒体，在室温下对棒体的中央 200 毫米部分进行包
10 覆。泵的输出速率为 3 毫升/小时。

以 CarboSil 20 聚氨基甲酸酯溶液来形成内层，其厚度为 80 微米，所用溶液的粘度为 450 厘泊，电导为 0.45 微西门子。一旦内层形成，便施加一层 16 微米的低硬度、高弹性的聚氨基甲酸酯 Chronoflex 80A 作为第一中间层。然后，以 0.3 毫米的聚丙烯外科用
15 线通过一个装有粘度为 1500 厘泊的 Chronoflex 80A 的浴槽，以形成一种带有半固体的粗约 1 毫米的聚氨基甲酸酯的长丝。随后将该经过包
覆的长丝以 4.4 米/分钟的速率、2 牛的缠绕张力、1.1 毫米的缠绕节距缠绕到所述中间层上。

缠绕过程一旦完成，便施加与第一中间层相同的第二中间层。然
20 后用粘度为 680 厘泊，电导为 1.8 微西门子的 CarboSil 20 聚氨基甲酸酯溶液在该第二中间层上形成一个 720 微米厚的外层。

结 果

由于该线是完全包覆的，形成的粘附结合力足以防止形成非缠绕。移植物的机械性能按 ISO 测试结果为：总空隙率 64%，扭转直
25 径 12 毫米，动态柔顺性 5%。

实例 7

使用聚合物纤维挤出机的影响

如实例 6 所述制造了一个 6 毫米直径 200 毫米长的脉管假体，所
30 不同的是长丝用聚合物长丝挤出机生成并且长丝不进行浸渍。聚合物纤维挤出机所用的熔体是 CarboSil 20，所生成的为整圆形截面、0.32 毫米直径的长丝。长丝刚生成时的温度为 195℃，随后用空气流进行

冷却，因此长丝在 130℃ 温度下接触移植物以保证其和移植物之间的粘附。在该实例中缠绕的节距为 1.4 毫米。

结 果

5 聚合物长丝挤出机的使用改进了移植物的动态柔顺性，其他参数则保持不变。移植物的机械性能按 ISO 测试结果为：总空隙率 64%，扭转直径 12 毫米，动态柔顺性 10%。

以上各个实例所测得的机械性能数据列于表 1 及图 9 中。

表 1

| 实例序号 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------|----|----|----|----|----|----|----|
| 内直径 (毫米) | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 总空隙率 (%) | 68 | 70 | 70 | 78 | 64 | 64 | 64 |
| 扭转直径 (毫米) | 30 | 35 | 32 | 16 | 16 | 12 | 12 |
| 动态柔顺性 (%) | 9 | 8 | 10 | 14 | 8 | 5 | 10 |

10

实例 8

体外试验生物学性能

本实例是基于四唑阳离子盐在存在电子耦合试剂的情况下通过活性线粒体产生一种可溶的 formazan 盐进行分裂的基础之上。所以，
15 这种转变仅对存活细胞才发生。

因此，在一块 96 井的组织培养板中进行细胞生长试验，细胞在盐混合物中孵化 3 小时。孵化期过后，用一个扫描多井分光光度计对所形成的 formazan 染色物进行定量检测，得出细胞数量的直接计数。

图 9 所示为几种基质的 3 小时细胞增殖反应效率。

20 图中试样 1 及 2 相应于以直径为 40 纳米到 60 纳米之间的纤维形成的厚度为 40 微米到 50 微米空隙率为约 65% 的第一层。

图中试样 3 到 6 相应于以直径为 50 纳米到 150 纳米之间的纤维形成的厚度为 40 微米到 80 微米空隙率为约 50% 的第一层。

25 图中试样 7 及 8 相应于以直径最高为 1 微米的相对较粗的纤维形成的厚度为 100 微米到 120 微米空隙率为约 60-80% 的第一层。

图中试样 9 到 12 类似于试样 3 到 6，其中试样 9 的厚度为 120 微米，试样 11 的厚度为 20 微米、试样 12 的厚度为 10 微米。

另外，以一种购自 W. L. Gore 公司的膨化聚四氟乙烯基质来和上述试样进行对比。

图 10a 到 10b 所示为上皮细胞附着在试样 4 上的电子显微镜图像（图 10a）以及附着在与之对比的购自 W. L. Gore 公司的标准膨化聚
5 四氟乙烯基质上的图像（图 10b）。

图 10a 中所附着的上皮细胞数目明显多于图 10b 的中所附着的上皮细胞数目，这可以证明本发明基质的优点。

实例 9

10

体内试验生物学性能

一个如实例 4 制作的脉管移植物植入到一条狗的股动脉内。植入后的 30 天，取出该移植物作显微解剖学分析。

图 11 所示为该脉管移植物的显微解剖学切面。可以看到，移植物的内表面被内皮所覆盖。内皮沿着一个不规则的组织薄层迁移，该
15 组织薄层衬在移植物的内表面上。该组织薄层具有构成血栓的所有组分。

移植物的内层在保证假体整体不闭合这一点上起很重要的作用。一旦植入以后，血流接触到的是一个纳米级的纤维层，该纤维层具有致密的结构及光滑而有弹性的表面，该纤维层与血流接触并阻止了出
20 血及血栓的形成。该层的性能保证了内皮在二至三星期后能够有效形成。

实例 10

体内试验生物学性能

25 一个如实例 4 制作的脉管移植物植入到一条狗的右腿动脉内。作为对比，将一个膨化聚四氟乙烯移植物植入到狗的左腿动脉内。植入后的六个星期，对所植入的移植物进行成象。

图 12a、12b、图 13a(i)到图 13a(iv)分别为所植入的移植物的血管造影图像及脉管内超声（IVUS）图像。图 12a 为按照本发明方法制
30 作的脉管移植物的血管造影图像，图 12b 则为膨化聚四氟乙烯移植物的血管造影图像。图 12a 中未显示出有狭窄或血栓吸留的存在，整个长度上腔道都是打开的。图 12b 中，在膨化聚四氟乙烯移植物的近端

连接处显示有一个约 30% - 50% 的狭窄和/或血栓吸留存在。

图 13a 及图 13b 分别为两种移植物从近端连接处到远端连接处的四处腔道的 IVUS 图像。带有标记 R1 到 R4 的是本发明移植物的图像，带有标记 L1 到 L4 的是膨化聚四氟乙烯移植物的图像。在膨化聚四氟乙烯移植物图像中可以鲜明地见到腔道狭窄现象，而按照本发明方法制造的移植物的腔道则是打开的。

尽管已结合几个实施方案对本发明作了详细描述，但本专业的技术人员都显然能够构想出许多替代的方案或对这些实施方案作出许多修改及改型。因此，在权利要求书中将把所有这些在本发明的精神及范围内的替代方案、修改及改型包括在内。本说明书所述及的所有出版物、专利及专利申请的全文都引入在这里以作参考，所有这些出版物、专利及专利申请所具体及单独表明的内容都引入在这里以作参考。此外，本申请书中对这些参考文件的任何引证或鉴辨都不应该解释成申请人承认在先前技术中存在本发明的内容。

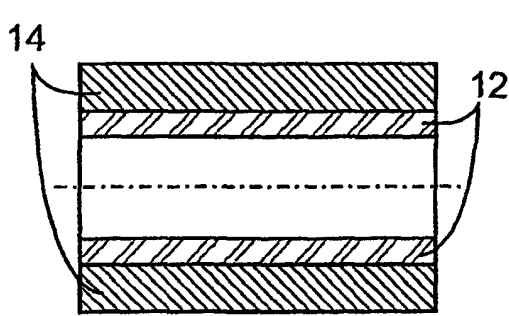


图 1a

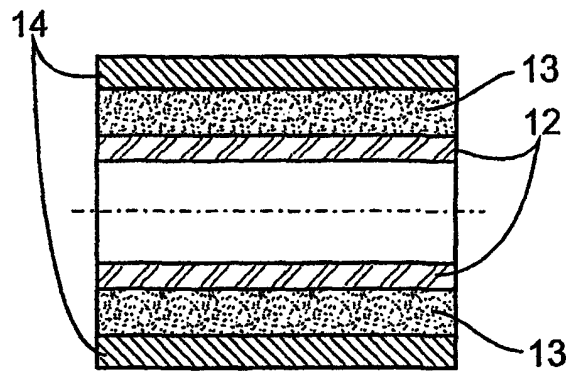


图 1b

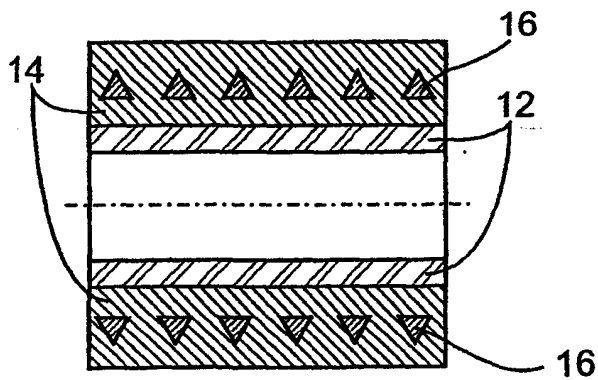


图 1c

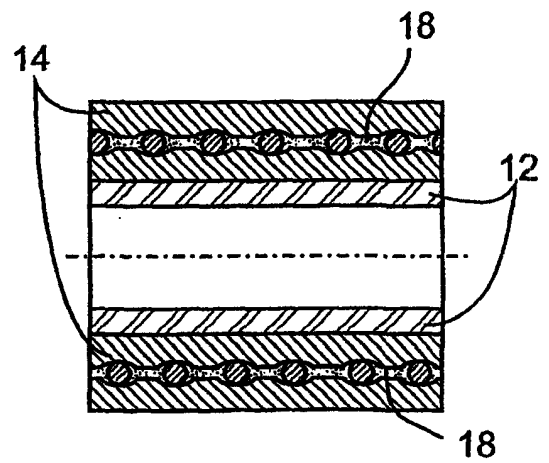


图 1d

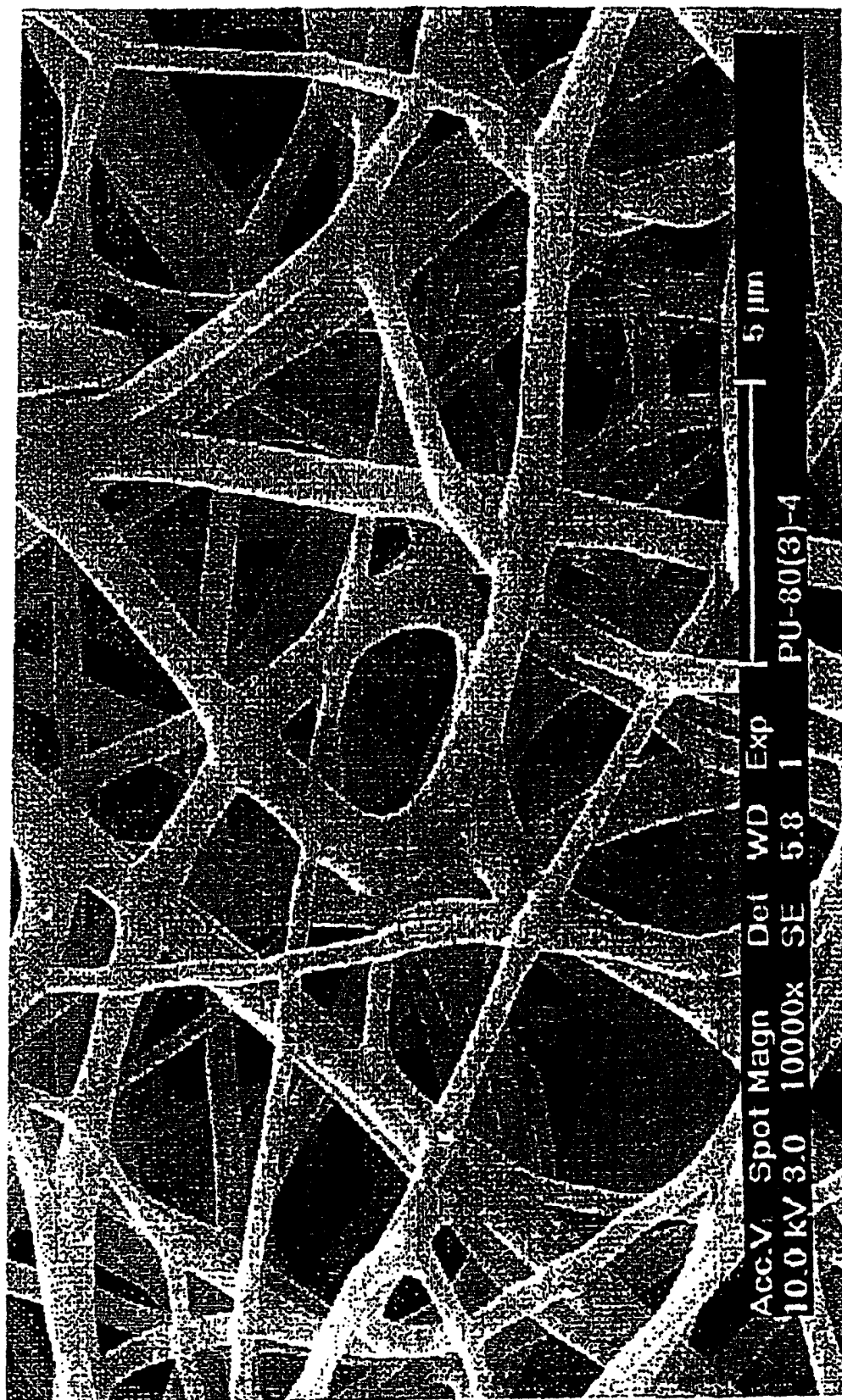


图 2

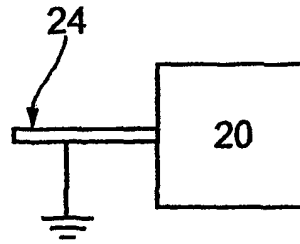
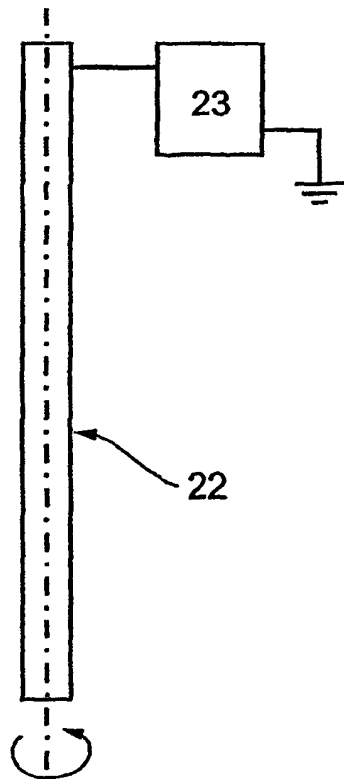


图 3

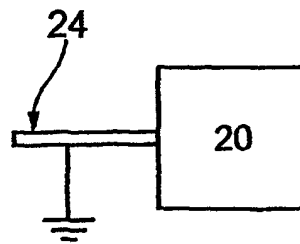
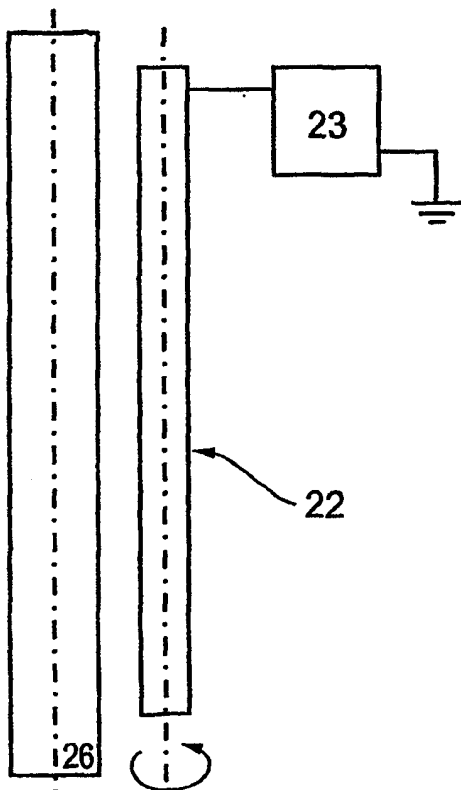


图 4

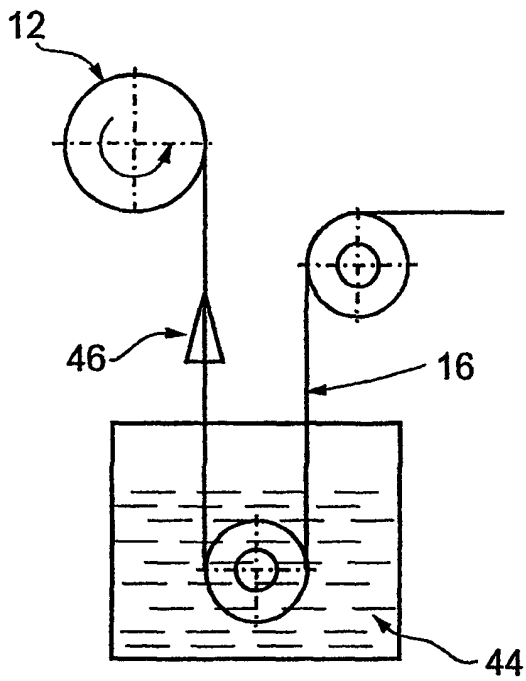


图 5

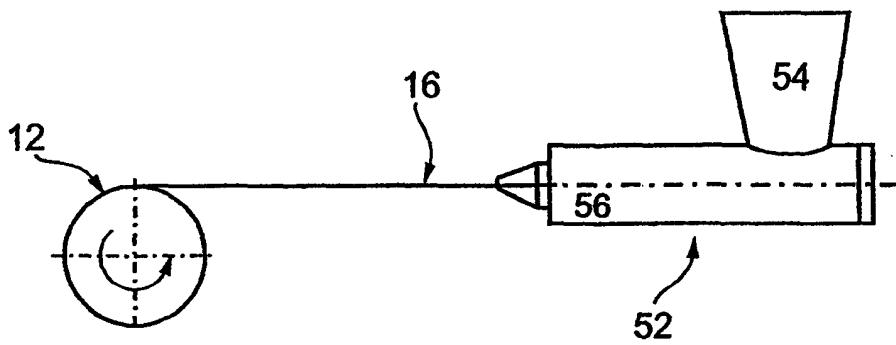


图 6



图 7

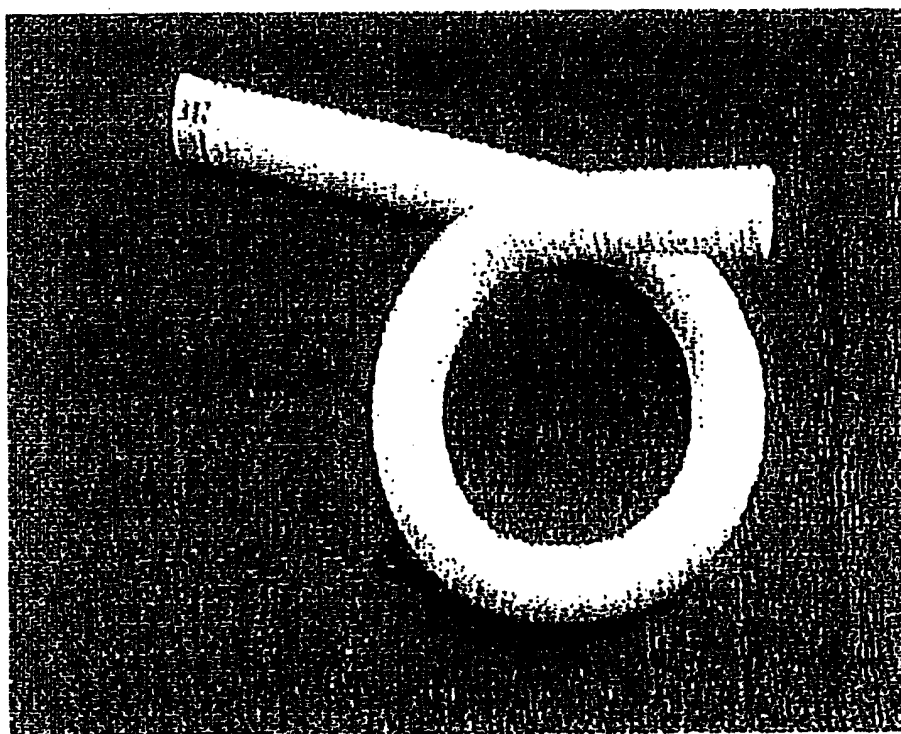


图 8

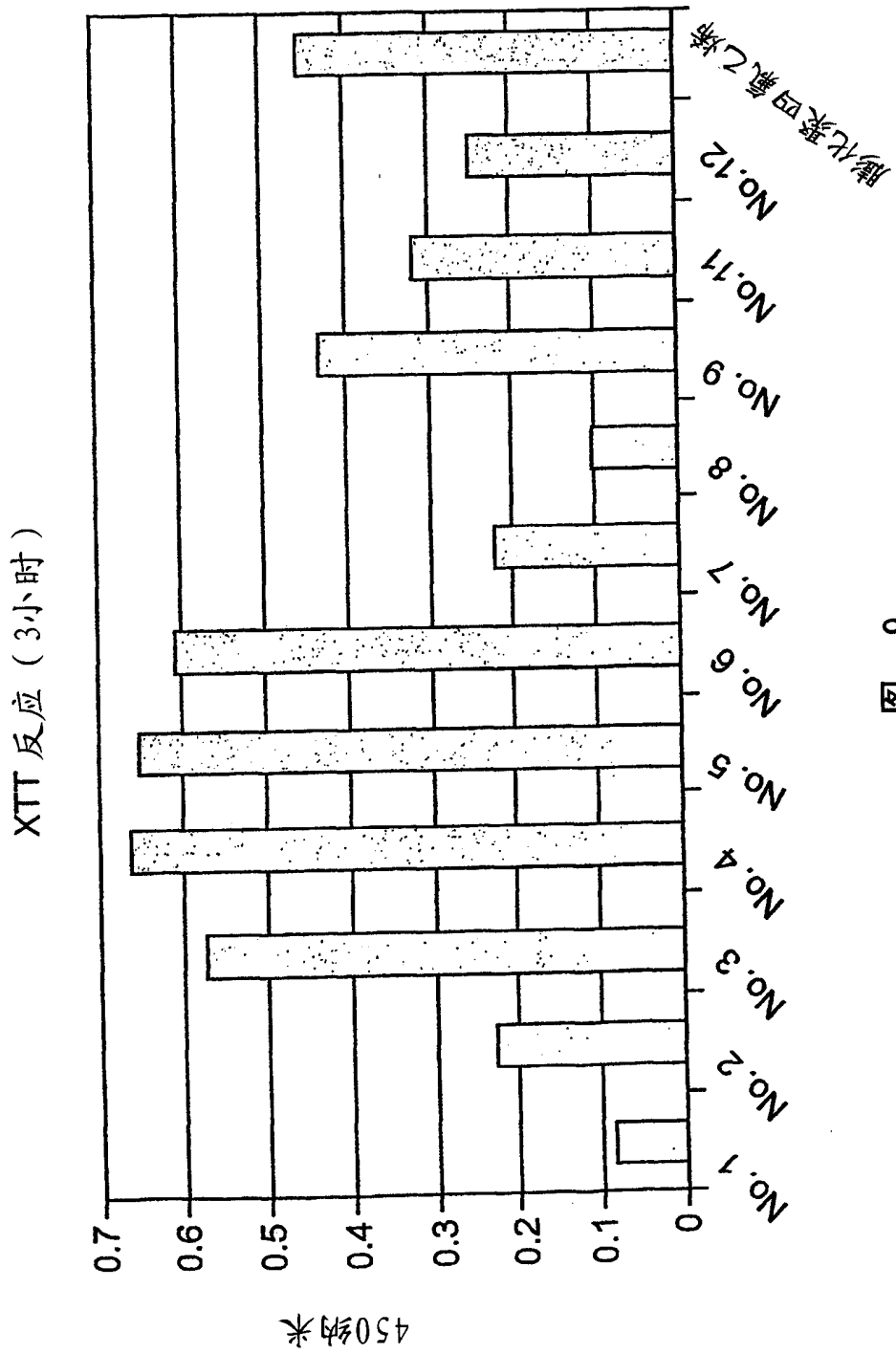


图 6

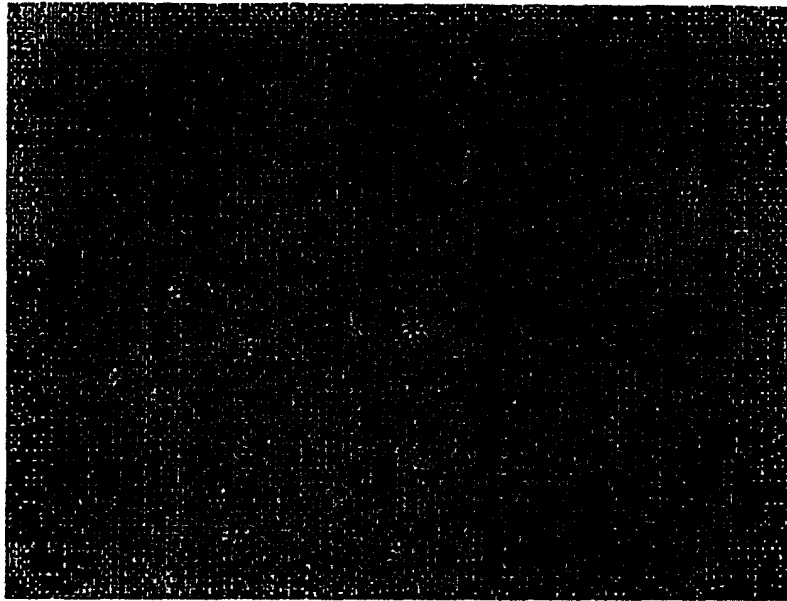


图 10a

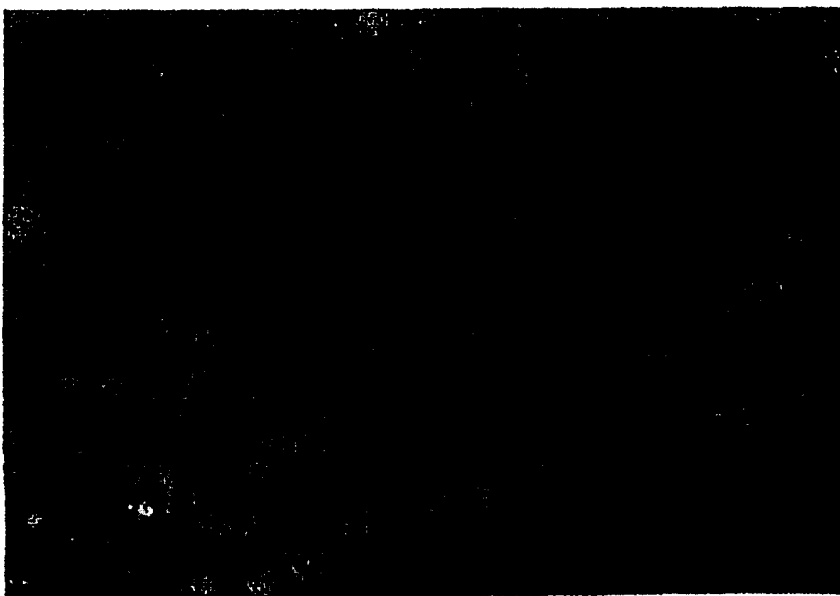


图 10b

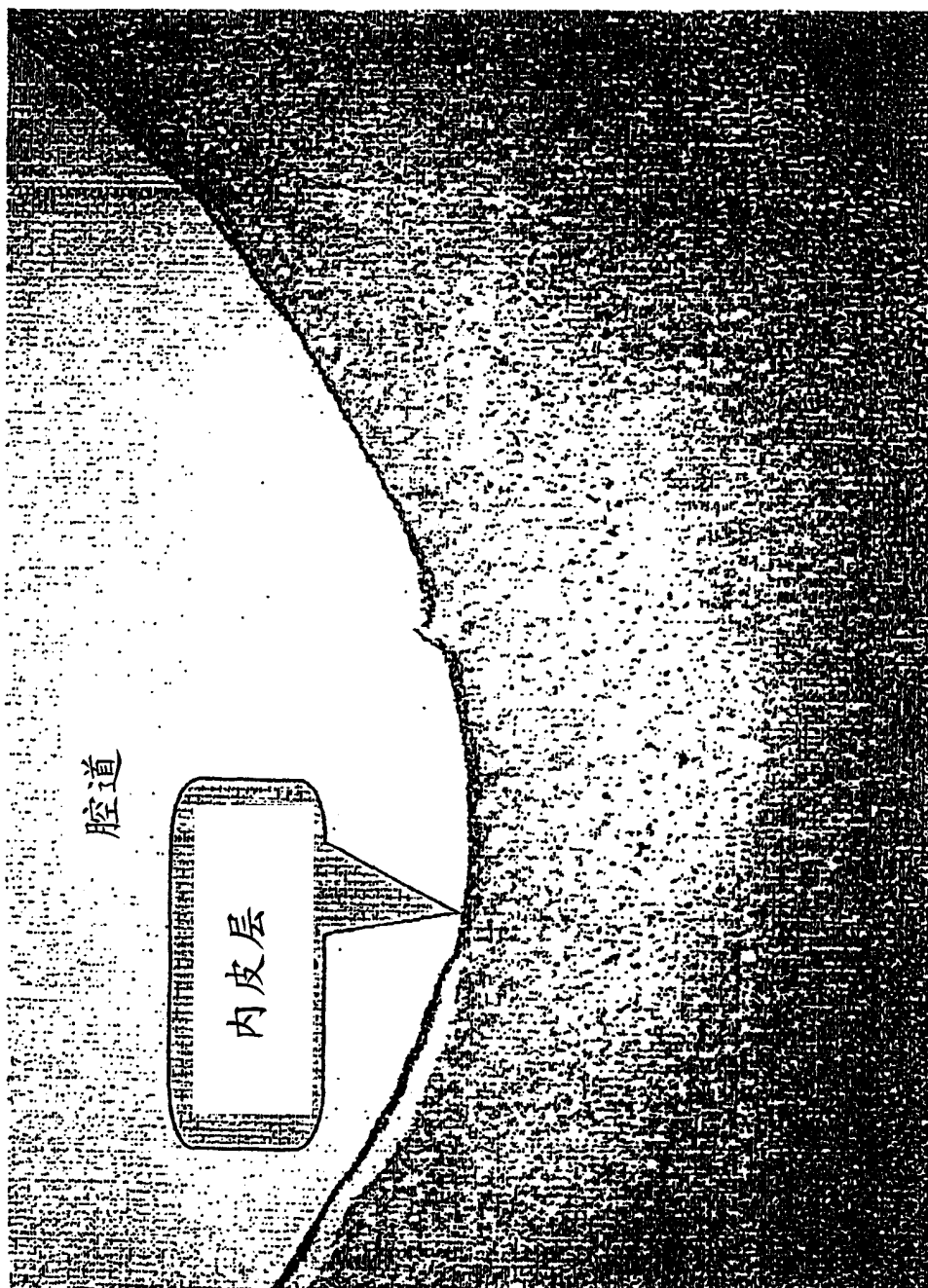


图 11

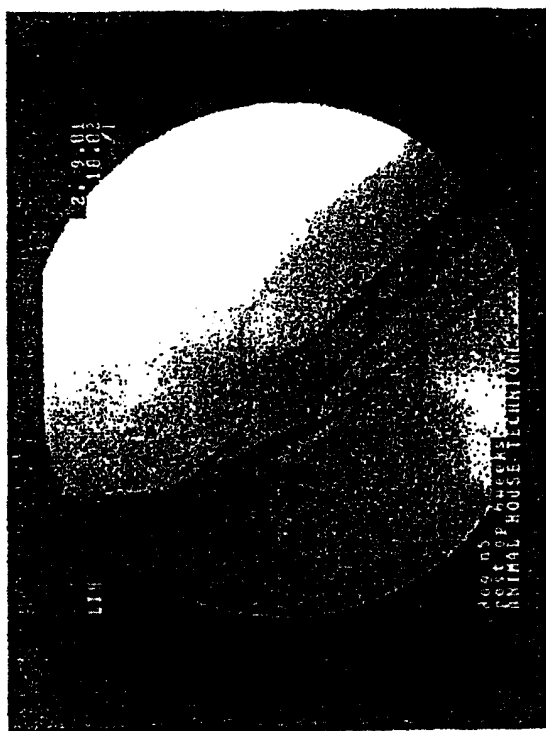


图 12b



图 12a

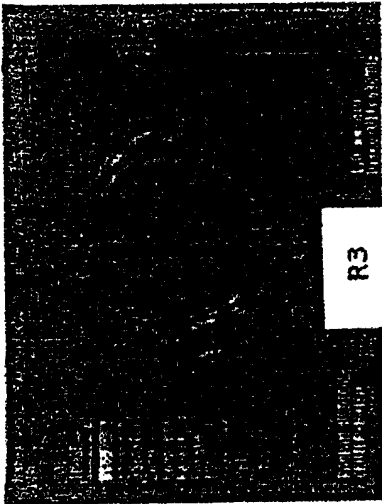


图 13a(iii)

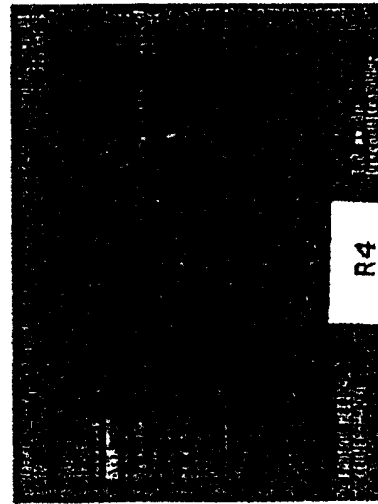


图 13a(iv)

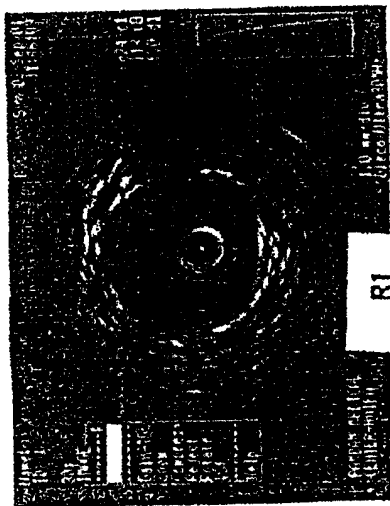


图 13a(i)

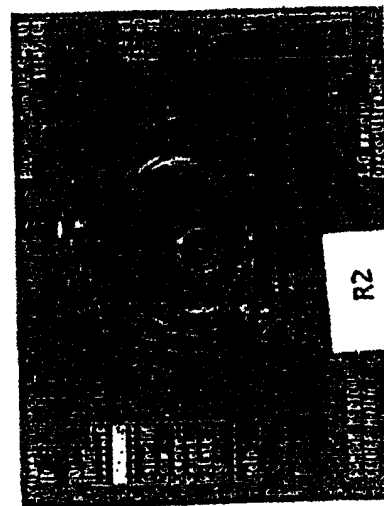


图 13a(ii)

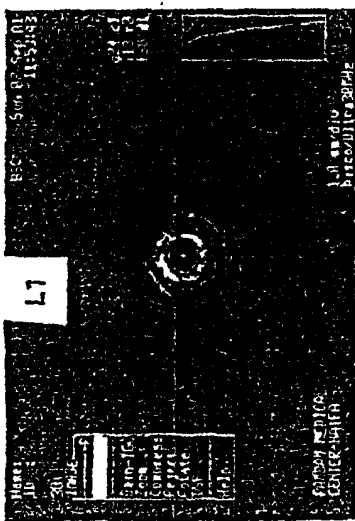


图 13b(i)

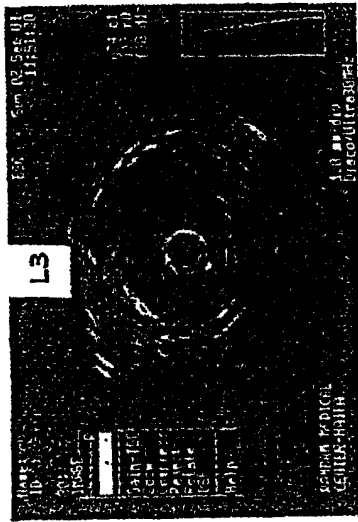


图 13b(iii)

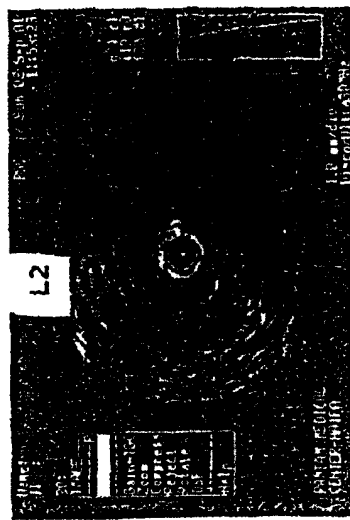


图 13b(ii)

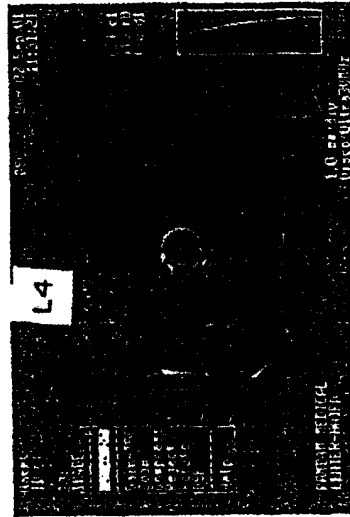


图 13b(iv)