



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104068905 B

(45)授权公告日 2018.07.03

(21)申请号 201410088950.4

(22)申请日 2014.03.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104068905 A

(43)申请公布日 2014.10.01

(30)优先权数据

13/796415 2013.03.12 US

(73)专利权人 德普伊新特斯产品有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 R.斯拉札斯 J.范德格斯特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 傅永霄

(51)Int.Cl.

A61B 17/12(2006.01)

A61F 2/82(2013.01)

(56)对比文件

US 2012/0179237 A1,2012.07.12,

US 7270675 B2,2007.09.18,

CN 102727330 A,2012.10.17,

US 2004/0123435 A1,2004.07.01,

CN 102448380 A,2012.05.09,

审查员 张双齐

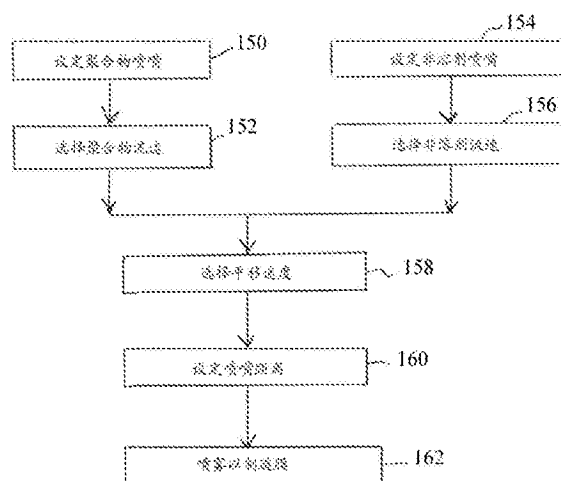
权利要求书2页 说明书8页 附图9页

(54)发明名称

制造可调整式闭塞装置的方法

(57)摘要

一种制造可调整式闭塞装置的方法。本发明公开了一种制造用于闭塞装置的易碎材料的方法,所述闭塞装置适于患者的亲代血管区域中的动脉瘤的血管内治疗,所述方法包括选择第一喷雾装置和第二喷雾装置,所述第一喷雾装置和第二喷雾装置分别具有第一喷嘴开口和第二喷嘴开口以及第一可调式流速控制件和第二可调式流速控制件。所述第一喷雾装置和第二喷雾装置被布置成在预选距离和预选相对平移速度下以重叠的喷雾式样来将包含至少一种生物相容性聚合物的第一液体的微滴经由所述第一喷雾装置并且将包含用于所述聚合物的非溶剂的第二液体的微滴经由所述第二喷雾装置递送到基底上。



1. 一种制造用于闭塞装置的易碎材料的方法,所述闭塞装置适于患者的亲代血管区域中的动脉瘤的血管内治疗,所述方法包括:

选择具有第一可调式喷嘴开口和第一可调式流速控制件的第一喷雾装置;

选择具有第二可调式喷嘴开口和第二可调式流速控制件的第二喷雾装置;

对于所述第一流速控制件选择1单位至2单位的位置;

对于所述第二流速控制件选择0.25单位至1单位的位置;

布置所述第一喷雾装置和第二喷雾装置以在25cm至35cm的距离下按照重叠的喷雾式样来将包含至少一种生物相容性聚合物的第一液体的微滴经由所述第一喷雾装置并且将包含用于所述聚合物的非溶剂的第二液体的微滴经由所述第二喷雾装置递送到基底上;

在所述第一喷雾装置和第二喷雾装置与(ii)所述基底之间选择11厘米/秒至33厘米/秒的相对平移速度;以及

将所述聚合物和所述非溶剂喷雾到所述基底上以使得所述生物相容性聚合物从溶液分离,由此形成所述易碎材料作为多孔膜。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述基底为芯轴。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述基底为基本上圆柱形的芯轴。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述至少一种聚合物为聚己内酯。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述第一液体还包含聚氨酯。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述易碎材料在植入所述亲代血管中时最初提供实质屏障,防止流过所述易碎材料,并且能够在与所述亲代血管连通的穿支血管的口处存在压差的情况下在短时间段内进行局部溶蚀,从而最小化所述穿支血管下游的局部缺血。

7. 根据权利要求6所述的方法,还包括在植入之前将所述易碎材料放置在下述结构之上,所述结构具有固定的孔隙度并且具有适于插入所述患者的脉管系统的尺寸以到达所述亲代血管中的所述动脉瘤区域。

8. 一种制造用于闭塞装置的易碎材料的方法,所述闭塞装置适于患者的亲代血管区域中的动脉瘤的血管内治疗,所述方法包括:

选择具有第一可调式喷嘴开口和第一可调式流速控制件的第一喷雾装置;

选择具有第二可调式喷嘴开口和第二可调式流速控制件的第二喷雾装置;

将所述第一可调式喷嘴开口设定为介于0.8mm至1.2mm之间的直径;

将所述第二可调式喷嘴开口设定为介于0.8mm至1.2mm之间的直径;

对于所述第一流速控制件选择1单位至2单位的位置;

对于所述第二流速控制件选择0.25单位至1单位的位置;

布置所述第一喷雾装置和第二喷雾装置以在25cm至35cm的距离下按照重叠的喷雾式样来将包含至少一种生物相容性聚合物和至少一种生物降解性聚合物的第一液体的微滴经由所述第一喷雾装置并且将包含用于所述聚合物的非溶剂的第二液体的微滴经由所述第二喷雾装置递送到基底上;

在所述第一装置和第二装置与(ii)所述基底之间选择11厘米/秒至33厘米/秒的相对平移速度;以及

将所述聚合物和所述非溶剂喷雾到所述基底上以使得所述聚合物中的至少一者从溶液分离,由此形成所述易碎材料作为多孔膜。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述基底为基本上圆柱形的芯轴。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述至少一种生物降解性聚合物为聚己内酯。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述至少一种生物相容性聚合物为聚氨酯。
12. 根据权利要求8所述的方法,其中所述易碎材料在植入所述亲代血管中时最初提供实质屏障,防止流过所述易碎材料,并且能够在与所述亲代血管连通的穿支血管的口处存在压差的情况下在短时间段内进行局部溶蚀,从而最小化所述穿支血管下游的局部缺血。
13. 根据权利要求12所述的方法,还包括在植入之前将所述易碎材料放置在下述结构之上,所述结构具有固定的孔隙度并且具有适于插入所述患者的脉管系统的尺寸以到达所述亲代血管中的所述动脉瘤区域。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述结构包括金属支柱。
15. 根据权利要求12所述的方法,其中在植入所述患者之前,所述易碎材料的至少大量表面区域限定直径为至少10微米的开口。
16. 根据权利要求12所述的方法,其中在植入所述患者之前,所述易碎材料具有在10微米至500微米之间的范围内的厚度。
17. 根据权利要求12所述的方法,其中所述易碎材料能够对等于1至50mmHg的压差作出响应。
18. 根据权利要求12所述的方法,其中所述短时间段少于10分钟。
19. 根据权利要求8所述的方法,其中所述第二液体包括水作为非溶剂。
20. 一种闭塞装置,所述闭塞装置通过根据权利要求7所述的方法形成。
21. 一种闭塞装置,所述闭塞装置通过根据权利要求13所述的方法形成。

制造可调整式闭塞装置的方法

[0001] 相关专利申请

[0002] 本专利申请要求2011年3月31日提交的美国专利申请No.13/076,474的优先权,该专利申请的全文以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及身体血管内的植入物,更具体地讲,涉及包括根据局部压差不可逆调整的支架在内的闭塞装置的制造。

背景技术

[0004] 诸如动脉瘤和其他动静脉畸形之类的血管疾病和缺陷位于关键组织附近或者无法随时到达畸形部位时,对其进行治疗就尤为困难。这两个难点对于颅内动脉瘤而言尤其如此。由于颅内血管周围的脑组织很敏感且进入受限,因此手术治疗颅内脉管系统缺陷非常具有挑战性并且常常很危险。

[0005] 在用血管内方法治疗动脉瘤时,目的是要将动脉瘤囊内部体积排除在动脉血压和血流影响之外。只要动脉瘤内壁受到血压和/或血流影响,动脉瘤就有破裂的风险。

[0006] 非手术治疗方法包括血管闭塞装置,例如使用导管递送系统部署的栓塞线圈。在当前优选的治疗颅内动脉瘤的手术中,栓塞线圈递送导管的远端通常首先通过患者腹股沟中的股动脉插入非颅内脉管系统中,并导向颅内的预定递送位点。然后在动脉瘤内填充栓塞材料,栓塞材料形成固态血栓性物质,从而保护壁不受血压和血流影响。

[0007] 栓塞治疗方法的一个固有缺点是由于内部植入了固态栓塞物质,动脉瘤体积长期保持不变。即使消除了动脉瘤壁的血压和血流影响之后,壁也不能完全愈合、重塑为扩张范围较小的形态、或再整合回亲代血管壁中。此外,如果动脉瘤的大小给脑部造成了任何“肿块效应”型损伤,那么治疗后植入的栓塞物质不允许动脉瘤明显缩小。

[0008] 当使用颈闭塞方法治疗动脉瘤时,治疗的是动脉瘤的入口或“颈”而非动脉瘤体积本身。如果可以最小化血液经颈的输送量,那么血液在动脉瘤体积内的停滞可导致形成天然的血栓性物质,而无需植入栓塞材料。天然的血栓性物质是优选的,因为其可提高愈合程度,包括减小动脉瘤壁的扩张以及可能沿动脉瘤颈的平面将动脉瘤再整合成最初的亲代血管形态。颈平面为不形成动脉瘤时亲代动脉内膜所在的假想表面。

[0009] 当前的许多颈闭塞技术面临的重大挑战是需要明显阻塞亲代血管的动脉瘤颈,但又不能妨碍流入穿支型血管的血流,穿支型血管是亲代血管的分支、直径非常小,在一些解剖部位数量众多,并供养临床上重要的区域,尤其是脑内区域。一个例子是基底动脉,它具有多条利用亲代基底动脉供养脑桥和上脑干的穿支血管。在这类动脉中使用无差别的颈闭塞装置时,如果穿支血管的开口(称为“口”)被阻塞,那么可能会意外使患者受到严重损伤。

[0010] 颈闭塞装置的典型基本构型为管状、类似支架的结构。这些结构可以用多种纤维织造或绕制而成、激光切割金属制成或用多种其他方式制成。许多结构具有内部支柱或支架。大多数结构的共同点是径向对称,这意味着它们所覆盖的动脉的一个部分、边支或径分

脉与其他分脉相比孔隙度是一样的。除了从微观层次角度看,内部支柱可进一步降低孔隙度以外,它们的对称构造在任何给定的横切片或横截面周围是相对均一的,因而动脉壁的覆盖程度也是相对均一的。

[0011] Shaolian等人在美国专利No.6,187,036中描述了内腔脉管假体的几个实施例,例如包括具有可与分支动脉对齐的固定灌注口的一个实施例。该假体要求灌注口与相邻血管仔细对齐。

[0012] Jones等人在美国专利No.7,156,871中公开了闭塞装置的一个例子,该闭塞装置涉及封闭动脉瘤的同时允许血流流入相邻血管。可膨胀的支架具有覆盖物,该覆盖物在正常情况下可溶于血液,但在用活化剂局部活化后会抑制活化部位的溶解。该装置要求精确递送单独的活化剂。

[0013] Bose等人在美国专利公布No.2007/0239261中描述了另一类动脉瘤闭塞系统,其具有多个预成形的空隙或孔,这些空隙或孔据称在边支血管处的流体压差作用下膨胀。文中提及了多种可能性,包括通过增加压差使可弯曲元件例如小叶片弯曲、使孔弹性拉伸、以及克服表面张力。

[0014] 用于涂布支架和其他医疗装置的技术包括公开于Hossainy的美国专利No.7,556,837、Ruane等人的美国专利公布No.2008/0167724、和Milner等人的美国专利公布No.2012/0179237中的那些。一种制造用于动脉假体的高度多孔的管状膜的技术描述于Soldani等人的“Small diameter polyurethane-polydimethylsiloxane vascular prostheses made by a spraying, phase-inversion process”, J. Materials Science: Materials in Medicine 3 (1992) 第106-113页中。

[0015] 因此需要制造下述装置,其能有效闭塞亲代血管中的动脉瘤颈或其他动静脉畸形,同时不会阻塞流入与亲代血管连通的穿支血管的血流。

发明内容

[0016] 本发明的一个目的在于最优化地提供下述闭塞装置,其能显著地阻塞流入亲代血管的动脉瘤中的血流,又能快速适应穿支血管口处的压差,从而允许血流穿行进入穿支血管。

[0017] 本发明的另一个目的在于最优化地提供下述闭塞装置,其能灵敏感知动脉瘤颈和穿支血管口之间的差异特征。

[0018] 本发明的特征在于制造适于患者的亲代血管区域中的动脉瘤的血管内治疗的闭塞装置的方法,所述方法包括选择第一喷雾装置和第二喷雾装置,所述第一喷雾装置和第二喷雾装置分别具有第一喷嘴开口和第二喷嘴开口以及第一可调式流速控制件和第二可调式流速控制件。选择1单位至2单位的位置以用于第一流速控制件并且选择0.25单位至1单位的位置以用于第二流速控制件。在一些实施例中,1单位等效于流速控制旋钮的1周。第一喷雾装置和第二喷雾装置被布置用于在25cm至35cm的预选距离和11厘米/秒至33厘米/秒的预选相对平移速度下以重叠的喷雾式样来将包含至少一种生物相容性聚合物的第一液体的微滴经由第一喷雾装置并且将包含用于聚合物的非溶剂的第二液体的微滴经由第二喷雾装置递送到基底上。将所述至少一种聚合物和所述非溶剂喷雾到基底上以使得生物相容性聚合物从溶液分离,由此形成易碎材料作为多孔膜。

[0019] 在某些实施例中,基底为芯轴(优选为基本圆柱形的)并且所述至少一种聚合物为可生物降解的,例如聚己内酯。在一些实施例中,第一液体还包含共混比为大约80:20至50:50的生物相容性聚合物,例如聚氨酯。

[0020] 优选的是,易碎材料最初提供实质屏障,防止流过易碎材料,并且能够在与亲代血管连通的穿支血管的口处存在压差的情况下在短时间段内发生局部溶蚀,从而最小化穿支血管下游的局部缺血。在多个实施例中,所述方法包括将易碎材料放置在下述结构之上,所述结构具有固定的孔隙度并且具有适于插入患者脉管系统的尺寸以到达亲代血管中的动脉瘤区域。在一些实施例中,所述结构包括金属支柱。

[0021] 在某些实施例中,易碎材料包括至少一种可生物降解的组合物。在一些实施例中,所述结构包括基本上不可生物降解的多孔泡沫,例如固化的多孔氨基甲酸乙酯,并且易碎材料包括散布在泡沫的至少一部分中的至少一种可生物降解的组合物,例如聚己内酯。在一个实施例中,易碎材料能够对等于1至50mm Hg的压差作出响应,并且所述短时间段小于10分钟。在一些实施例中,易碎材料限定在植入患者之前至少10微米直径的开口,并且具有范围在10微米至500微米之间的厚度。

附图说明

[0022] 下文结合图纸和图片更详细地解释了本发明的优选实施例,其中:

[0023] 图1为新型闭塞装置的示意性侧视图,该闭塞装置具有根据本发明制造的覆盖支撑件的膜,并且定位在亲代血管中的动脉瘤下方和穿支血管上方;

[0024] 图2为另一个新型闭塞装置的类似示意性侧视图,该闭塞装置具有覆盖支撑件的静电纺纤维;

[0025] 图3为又一个新型闭塞装置的类似示意性侧视图,该闭塞装置具有根据本发明制造的并且覆盖支撑件的可溶蚀多孔结构;

[0026] 图4A为图3所示装置的可供选择的实施例的一部分的放大示意性透视、局部横截面视图,该装置具有耐用多孔结构;

[0027] 图4B为图4A的耐用多孔结构在已利用选择性溶解填充材料浸渍之后的视图;

[0028] 图5为根据本发明的喷雾相分离系统的示意性俯视图;

[0029] 图6为示出了根据本发明的制造步骤的流程图;

[0030] 图7为根据本发明的利用不同脂肪酶浓度的纯PCL形成的膜的降解的曲线图;并且

[0031] 图8-11为图2所示装置的静电纺纤维的陆续变小部分在分别为X15、X50、X200和X2000递增的放大倍率下的扫描电镜图。

具体实施方式

[0032] 本发明可通过利用喷雾相分离制造闭塞装置来实现,所述闭塞装置适于患者的亲代血管区域中的动脉瘤的血管内治疗并且具有至少一种支撑结构(例如金属支柱或多孔泡沫)和至少一种由该结构支撑的易碎材料。该结构具有固定的孔隙度并且具有适于插入患者脉管系统的尺寸以到达亲代血管中的动脉瘤区域。易碎材料最初提供实质屏障,防止流过易碎材料,并且能够在与亲代血管连通的穿支血管的口处存在压差的情况下在短时间段内发生局部破裂和局部溶蚀中的至少一种,从而最小化穿支血管下游的局部缺血。

[0033] 具体地讲,本发明包括通过选择分别具有第一喷嘴开口和第二喷嘴开口以及第一可调式流速控制件和第二可调式流速控制件的第一喷雾装置和第二喷雾装置来制造此类闭塞装置。选择1单位至2单位的位置以用于第一流速控制件并且选择0.25单位至1单位的位置以用于第二流速控制件。在一些实施例中,1单位等效于流速控制旋钮的1周。第一喷雾装置和第二喷雾装置被布置用于在25cm至35cm的预选距离和11厘米/秒至33厘米/秒的预选相对平移速度下以重叠的喷雾式样来将包含至少一种生物相容性聚合物的第一液体的微滴细雾经由第一喷雾装置并且将包含用于聚合物的非溶剂的第二液体的微滴细雾经由第二喷雾装置递送到基底上。将所述至少一种聚合物和所述非溶剂喷雾到基底上以使得生物相容性聚合物从溶液分离,由此形成易碎材料作为多孔膜。

[0034] 如本文所用,术语“喷雾相分离”包括(1)形成聚合物溶液的第一微滴流和非溶剂的第二微滴流、以及(2)使第一微滴流和第二微滴流在基底(例如芯轴)上相交。非溶剂导致聚合物从溶液分离以产生多孔膜。术语“喷雾相分离”包括上文引用的如Soldani等人所述的“喷雾、相转化方法”。根据本发明的用于制造合适易碎材料的喷雾相分离在下文中参照图5-7来进行更详细的描述。

[0035] 专利申请No.13//076,474 (Robert Slazas等人)、美国专利公布No.2012/0253377源于以下认识:通过提供不可逆地溶蚀或破裂(包括基本上仅基于压差的变形和使流体流穿行进入穿支血管)的装置可闭塞亲代血管中的动脉瘤颈,而不闭塞与亲代血管连通的附近血管,例如穿支血管。该装置能有效感知穿支血管口的存在并调整自身以允许血流进入该口,从而最小化局部缺血,同时继续大幅阻塞流入动脉瘤的血流。

[0036] 当将动脉系统视为不可压缩流体管道系统时,动脉瘤则是盲管段,其连接到管道系统的低压静脉侧而不引流。在短时间范围内,在不考虑动脉瘤体积增长或收缩的情况下,经过颈平面输送任何流体体积,一定会使动脉瘤中等量的流体体积转移回亲代血管。结果是经动脉瘤颈平面的输送量为净零。

[0037] 穿支血管不同于动脉瘤,因为穿支血管会直接或间接引流到管道系统的低压侧。经过口平面的输送量为净正,因为经过口平面(也就是说通过口进入穿支血管)的流体体积在该系统的高压侧损失了给定的量,但不能像动脉瘤那样迫使同等的量流回亲代血管。

[0038] 在这种不可压缩的流体系统中,经颈平面的净零输送量导致颈平面两侧的压差为零。相比之下,经口平面的净正输送量可通过口平面两侧的正压差检测。因此,压差是装置可用来区分动脉瘤颈和穿支血管口的特征。因为类似支架的颈闭塞装置以相同方式覆盖颈平面和口平面,本专利申请的发明人已意识到需要可根据壁内外压差的存在而改变其血流阻碍性质的颈闭塞装置。

[0039] 图1示意性地示出了根据本发明的一种技术制造的植入具有上部动脉瘤A和下部穿支血管P的亲代血管PV中的管状、类似支架的装置10。装置10为基本上管状的并且具有诸如金属支柱12的结构,该结构限定相对较大的开口13并支撑易碎覆盖材料14,易碎覆盖材料14包括类似膜的物质,其能够在达到预选压差的任何位置破裂。所示易碎材料14沿支柱12的整个外部(包括经过动脉瘤颈N的位置)完好无损,但除压差作用下破裂的位置外,破裂所得的膜片16和18略微延伸进入穿支血管P的口。箭头20、22和24示出了流体流从亲代血管PV进入穿支血管P的穿行。

[0040] 易碎覆盖材料14中断原本将进入动脉瘤A的血流并且由此允许在动脉瘤A内形成

血栓。同时,易碎覆盖材料14还允许血液流入穿支血管P以继续供养由该血管供给的下游组织,从而最小化这些下游组织内的局部缺血。优选地,易碎覆盖材料14在颈N处提供血流屏障,持续至少8至12周,以允许内皮生长到装置10之上。

[0041] 装置10可以自膨胀或经球囊膨胀,其中类似支撑支架的结构12采用几种典型支架制造方法中的任何一种方法制成。支柱12自身为固态的,通常为金属,并且不会根据动脉瘤颈或分支血管口两侧压差这一显著特征而改变行为。在优选实施例中,支柱12用作自膨胀支架,其通过在镍钛诺(NiTi)管内激光切割支柱图案而制成。该结构化组件的主要目的是有利于膜或其他易碎覆盖材料14递送到靶血管,并且部署后能保持覆盖材料14与血管壁并置。如果覆盖物14在结构上足以自行实现递送并保持动脉内的位置,那么该支架12可能不必要。

[0042] 支架12内的开放区13随后被膜14覆盖,该膜会根据壁厚两侧所感受到的压差水平而作出响应。分支血管口两侧压差为净正而动脉瘤颈两侧不存在压差,压差的范围通常为1至50mm Hg。该膜14可由许多物质制成,只要其至少具有生物相容性和在存在预选的足够压差的情况下易碎的特性。适合易碎材料14的生物相容性组合物包括纤维素、藻酸盐、交联凝胶制成的膜或基质以及诸如氨基甲酸乙酯和/或聚乙醇酸的材料制成的非常薄的聚合物膜。根据本发明的用于制造膜14的一种技术在下文中参照图5来进行描述。在其他构造中,膜14不必为可溶蚀或可生物吸收的,原因是在存在足够压差的情况下的破裂作用导致了增加经过其壁厚的血流的永久性局部调整。相似地,虽然可在膜14内形成微观孔或其他开口(其平均直径例如为以下针对其他实施例所述的),但膜14为连续片材也是可接受的,因为破裂作用可在所需位置增加血流,该位置可通过足够压差感知进而引起破裂。

[0043] 膜层的厚度由其所需的破裂强度决定,但不应占据动脉的大部分横截面积,以便最小化对流过亲代血管的正常流体流的干扰。期望占据小于百分之五的区域。对膜厚度进行选择,以在短时间段内在最小压差下达到所需易碎性,从而最小化穿支血管下游的局部缺血。在一些构造中,所述短时间段在处于典型状况(也就是说,不包括低体温或人为降低血压的状况)下的大多数患者中优选地在少于10分钟的时间内,更优选地少于5分钟。应调节破裂强度以使得膜足够牢固而适于在靶动脉内递送和放置,但又足够脆弱以在小分支血管口两侧存在持久的净正压差的情况下破裂。所需破裂强度预计在1至50mmHg压差的范围内。

[0044] 图2的根据本发明的可供选择的管状装置30具有支柱32,其类似于图1的支柱12并限定图2相对较大的开口33。装置30还包括易碎材料34,在该构造中易碎材料34由非常细的纤维35形成,这些纤维构建成多孔网片或糙面外层。易碎材料34具有一定密度,所述密度足以中断颈N处的正常流体流以使动脉瘤A内血流停滞,从而能够在其中形成血栓,同时当超过阈值压差时大量纤维35会断裂或分开而在穿支血管P的口处形成开口36,从而能够使血液按箭头40和41所示的方向流动。

[0045] 在优选的构造中,这些纤维35通过“静电纺丝”施加,在该方法中,在离开分配器喷头的液化聚合物例如聚偏氟乙烯(PVDF)上施加电压,从而产生非常细的股线,其平均股线厚度或直径为1纳米到约10微米。可对纤维层的构造实施多种控制,例如单条股线的厚度、施加的股线总数、股线在管状支架上的布置角度以及相互交叉的股线之间的角度。可使用多种静电纺丝技术,例如Norton在美国专利No.2,048,651中描述的那些技术。例如Cooley

在美国专利No.692,631、Morton在美国专利No.705,691以及Formhals在美国专利No.1,975,504和2,349,950中描述了他静电纺丝技术。在植入前制造的纤维层的所得特性包括覆盖面积百分比、平均的孔或开口尺寸、壁总厚度和液体渗透性,液体渗透性提供特定液体(本例为血液)穿过该层的体积流量的总量度。在一些构造中,材料34的整体层厚度为约10微米至约500微米,更优选地为30微米至200微米。在植入患者之前,纤维之间的平均开口直径(如用扫描电镜图沿基本上平行于材料35表面的平面测得的)优选地为至少10微米。约10微米的平均开口允许少量全血(包括红细胞)穿过装置30的侧壁以便为周围组织提供一定养分,而最初提供实质屏障,防止流过材料34。在例如穿支血管P口处存在足够压差的情况下一根或多根纤维破裂时,所形成的开口36的直径优选地为约50至500微米,更典型地为100至300微米。

[0046] 装置30的一个构造在图8-11中以扫描电镜图示出,这些扫描电镜图是装置30的静电纺纤维的陆续变小部分在分别为X15、X50、X200和X2000递增的放大倍率下的扫描电镜图。图8的左侧所示纤维已移除,露出了位于纤维下面并支撑纤维的金属支柱,所述支柱在该构造中限定大于1mm的大开口。白色横线显示1mm的长度,以提供标尺指示。

[0047] 图9为大致在图8中心的纤维毡外层的放大图。较短的白色横线显示100微米的长度。图10是进一步放大的图,该放大图显示了也具有100微米长度的较长的白色线并且揭示了纤维毡的三维性质。图11清晰示出了纤维毡的孔隙度,其中10微米的白色横线用作标尺。

[0048] 在存在足够压差的情况下这些纤维大量“断裂”或分开的主要机制是单条纤维会在较高流体流的局部区域处断裂(即,破裂)。在替代构造中,纤维采用了生物学上耐用和可降解的材料的混合物。在覆盖分支血管口的纤维网片区域中,局部压差为净正并引起血流持续流过该层的壁厚。与覆盖动脉瘤颈的区域相比,覆盖分支血管口的层区域中的这些断裂纤维优先起到增加进入分支血管中的血流的作用。应调节图2易碎纤维层34的构造中的可控因素,使得纤维35在压差预选为1和50mmHg之间的阈值破裂压力的区域断裂。纤维层的厚度由破裂强度决定,但不应占据动脉的大量截面区域。期望占据小于百分之五的区域。在一些构造中,大量纤维在短时间段内断裂或溶蚀以最小化穿支血管下游的局部缺血,所述短时间段在处于典型状况(也就是说,不包括低体温或人为降低血压的状况)下的大多数患者中优选地在少于10分钟的时间内,更优选地少于5分钟。

[0049] 图3的管状装置50为本发明的具有支柱52的又一个实施例,所述支柱52被布置成支架以限定开放区或单元53。支架52可以自膨胀或经球囊膨胀,其采用几种典型制造方法中的任何一种方法制备。然后基于根据本发明的一种技术利用层54来覆盖支架52,所述层54具有极细小的孔55并且在存在净正压差的情况下允许限定量的血流经过其壁厚。层54可采用多种方法构造,例如起泡、冻干、汽相萃取、蚀刻、烧制或沉积。本发明优选的方法在下文中参照图5-7来进行描述。层54的材料可为易受流体流溶蚀和/或生物吸附(包括活细胞消耗)而溶蚀的任何生物相容性材料。在优选的实施例中,聚己内酯(PCL)沉积在略微稀疏的基质中,使得其和疏松材料一样多孔。其他可能的材料包括聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、多糖、胶态化合物和一些脂质产品。

[0050] 在图4A和4B所示的替代构型中,最开始构造了耐用、不可溶蚀、不可生物吸收材料的结构60。该柔韧的弹性结构(例如固化的氨基甲酸乙酯泡沫或膨胀聚四氟乙烯(PTFE))具有相对较大的孔62,使得结构60自身覆盖过少的开放区,具有过大的平均孔尺寸,并且液体

渗透性太大而无法充分阻碍或限制流入动脉瘤的血流。换句话说讲,结构60(可用金属支柱加固)为根据本发明的装置构建了最大孔隙度。虽然为简化说明,孔62的横截面显示具有相对直的通道(例如通道72),但在多种构造中这些通道更为复杂迂回。所形成的孔62优选的平均直径为50至500微米,更典型的平均直径为100至300微米,如用扫描电镜图沿基本上平行于结构材料60表面的平面测得的。

[0051] 结构60制成后,可溶蚀的第二物质64与结构60间隙组合,从而形成图4B的装置66。第二材料64(例如PCL或上文列出的其他材料)优选地沉积成颗粒或微孔泡沫,使得材料64自身具有所需的孔隙度,也就是说,其不是不可渗透的疏松材料。在某些构造中,在植入患者之前,材料64限定平均直径优选为至少10微米的开口。约10微米的平均开口允许少量全血(包括红细胞)穿过装置66的侧壁(流入通道72的内部流向箭头68和流出通道72的外部流向箭头70所示)以便为周围组织提供一定养分,而最初提供实质屏障,防止流过装置66。在分支血管口之上的净正压差区域中,血流持续穿过组合层的壁,会使第二材料64作出响应,在一个或多个孔62中更快速地优先溶蚀(通常包括生物降解)。结构材料60的第一目的是在第二材料64完全移除后使孔隙度(进而流量)增加的上限限制在结构60自身的孔隙度。该材料的第二目的是通过将分支血管提供的压差集中于较小的多孔区域,增强第二材料64的溶蚀(通常包括生物降解)。这会提高优先性质,利用该优先性质,装置66的组合层在分支血管上方的溶蚀会快于装置总体中的溶蚀(包括动脉瘤颈上方的溶蚀)。

[0052] 用于制造易碎层的本发明优选方法采用由至少两个喷雾装置构建的喷雾相分离。如图5示意性所示,喷雾系统100包括具有第一喷雾装置102的喷雾设备101,所述第一喷雾装置102具有可调式喷嘴104、喷嘴开口调节旋钮106、和流速控制旋钮108。第二喷雾装置110具有可调式喷嘴112、喷嘴开口调节旋钮114、和流速控制旋钮116。流速控制旋钮108或旋钮116的一个完整转动或旋转称为转或“周”。喷雾装置102和110安装在托架120上,所述托架120在一些构造中包括使喷雾设备101能够沿着例如由箭头122指示的方向移动的滑架。调整喷嘴104和112的开口以分别产生喷雾式样130和132,所述喷雾式样130和132在圆柱形芯轴140上的汇集区域134处重叠。在某些构造中,芯轴140沿着例如由箭头142表示的方向进行移动。喷嘴104和112分别定位在距汇集区域134的预选距离PD和WD处。合适的喷雾装置包括得自Asturo Spray Equipment(Rio Rancho, New Mexico)的AOM Asturo878WB Mini HVLP喷雾枪。

[0053] 用于喷雾系统100的本发明优选的设定值范围包括表I所示的那些:

[0054]

参数	低设定值	高设定值
相对平移速度	11厘米/秒	33厘米/秒
距离	25cm	33cm
聚合物喷嘴直径	0.8mm	1.2mm
非溶剂喷嘴直径	0.8mm	1.2mm
聚物流速	1周	2周
非溶剂流速	0.25周	1周

[0055] 表I

[0056] 表I所示的参数为本发明优选的,以用于通过第一喷雾装置102来优选地按照80:

20至50:50的共混比来递送聚己内酯和聚氨酯的第一聚合物溶液并且通过第二喷雾装置110来递送作为非溶剂的水。在某些构造中,将芯轴140围绕其纵向轴线以600转/分的速度进行旋转以形成管状多孔膜。此过程优选地在标准温度和压力下来进行,且相对湿度优选地保持为低于20%。

[0057] 图6为示出用于操作图5的系统100的步骤的流程图。在步骤150中设定聚合物喷嘴104的有效开口直径,并且在步骤152中选择用于聚合物溶液的流速。相似地,在步骤154中设定非溶剂喷嘴112的有效开口直径,并且在步骤152中选择用于非溶剂溶液的流速。在步骤158中选择喷雾设备101和芯轴120之间的相对平移速度,并且在步骤160中设定喷雾距离PD和WD。然后在步骤162中按照预选参数来操作系统100以制造多孔膜。

[0058] 图7为示出根据本发明的利用不同脂肪酶浓度的纯PCL形成的膜的降解的曲线图。剩余质量百分比示于Y轴上,并且实施测量的天数示于X轴上。每三天更换一次浸渍溶液,并且每个浓度下的结果是针对三个样品示出的。对于0.95mg/mL的脂肪酶浓度而言,曲线170示出了随时间推移的连接各点的直线线段,且具有指数函数拟合曲线172。相似地,曲线174和176分别示出了用于0.095mg/mL和0.0095mg/mL脂肪酶的脂肪酶浓度的随时间推移的剩余质量。曲线174和176最佳地逼近为三次函数而非指数函数。另外示出了分别用于0.00095和0.000095mg/mL脂肪酶的脂肪酶浓度的单个重叠曲线178。

[0059] 因此,虽然已经示出、描述并指出了本发明在优选实施例中所应用的基本新型特征,但应当理解,在不脱离本发明的实质和范围的前提下,本领域的技术人员可在所示装置的形式和细节及其操作上进行各种省略、替换和更改。例如,本申请的明确意图是:所有用以达到相同效果的、以基本相同的方式执行基本相同功能的那些元件和/或步骤的组合均在本发明的范围之内。还充分打算和设想的是将一个所述实施例中的元件替换到另一个实施例中。还应当理解,附图未必按比例绘制,它们在本质上仅仅是概念性的。因此,本发明仅受所附权利要求书的范围限制。

[0060] 本申请所引用的每一项已授权专利、待决专利申请、专利公开、期刊论文、图书或任何其他参考文献全部内容均以引用方式并入。

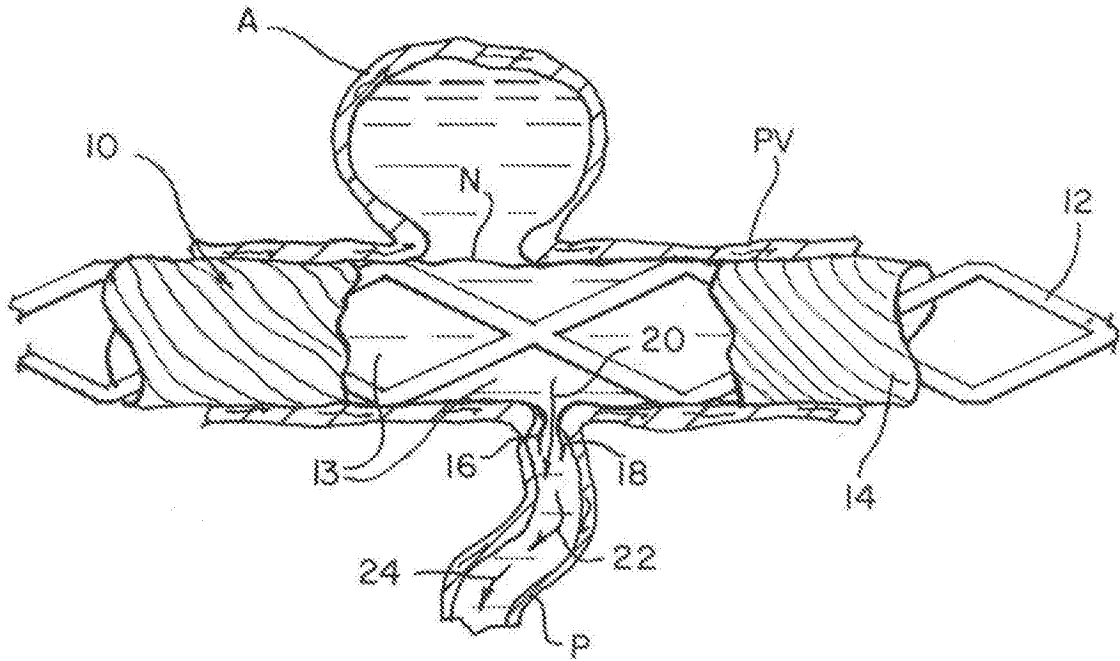


图1

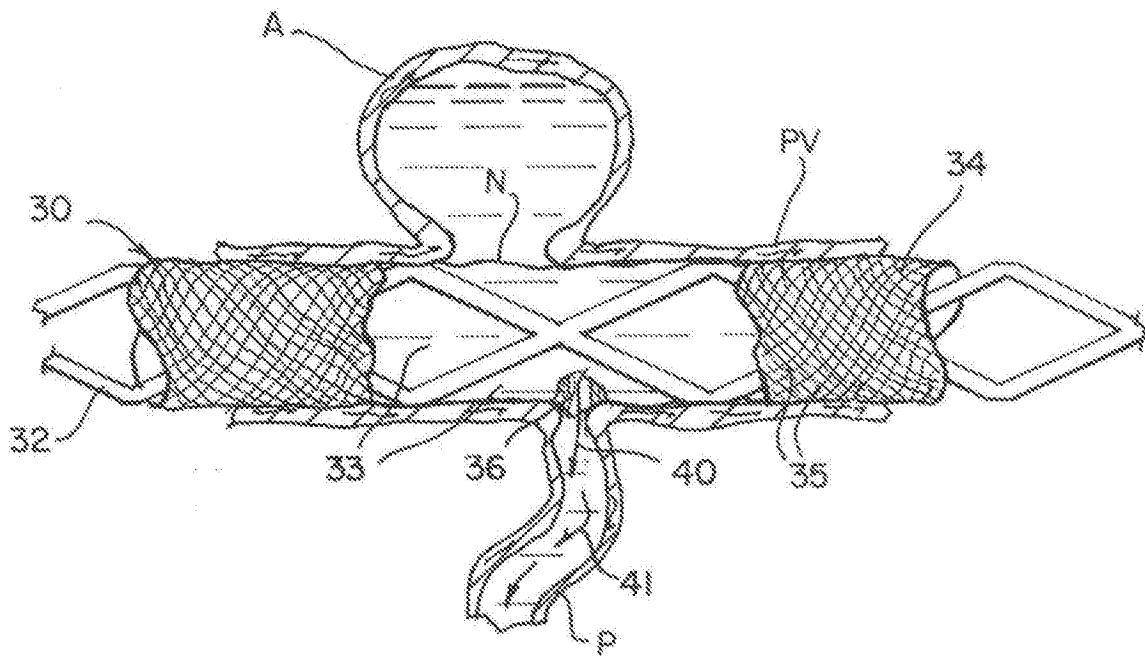


图2

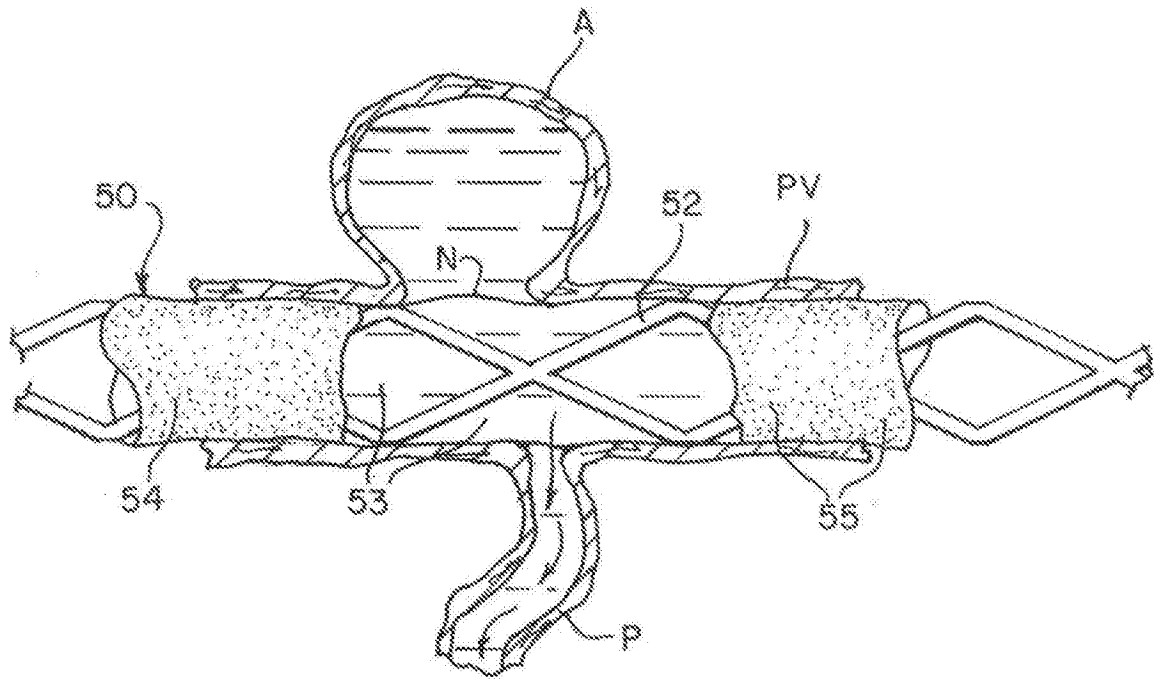


图3

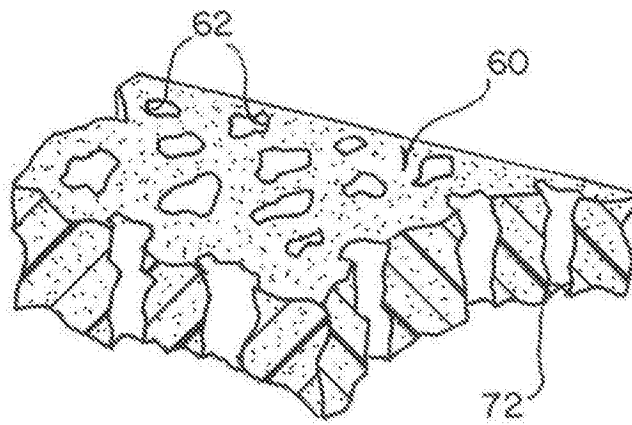


图4A

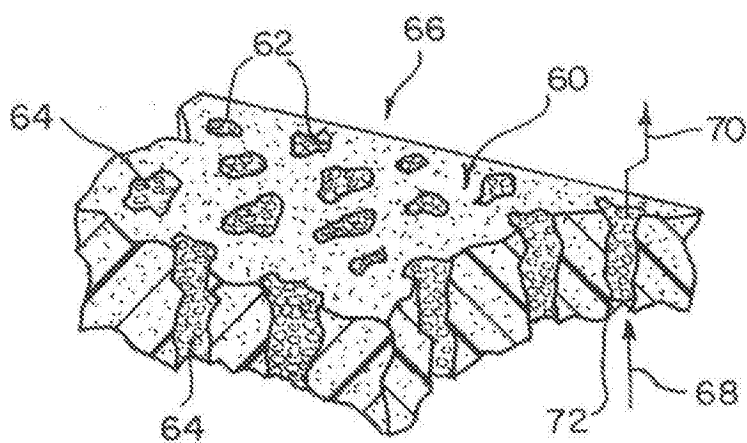


图4B

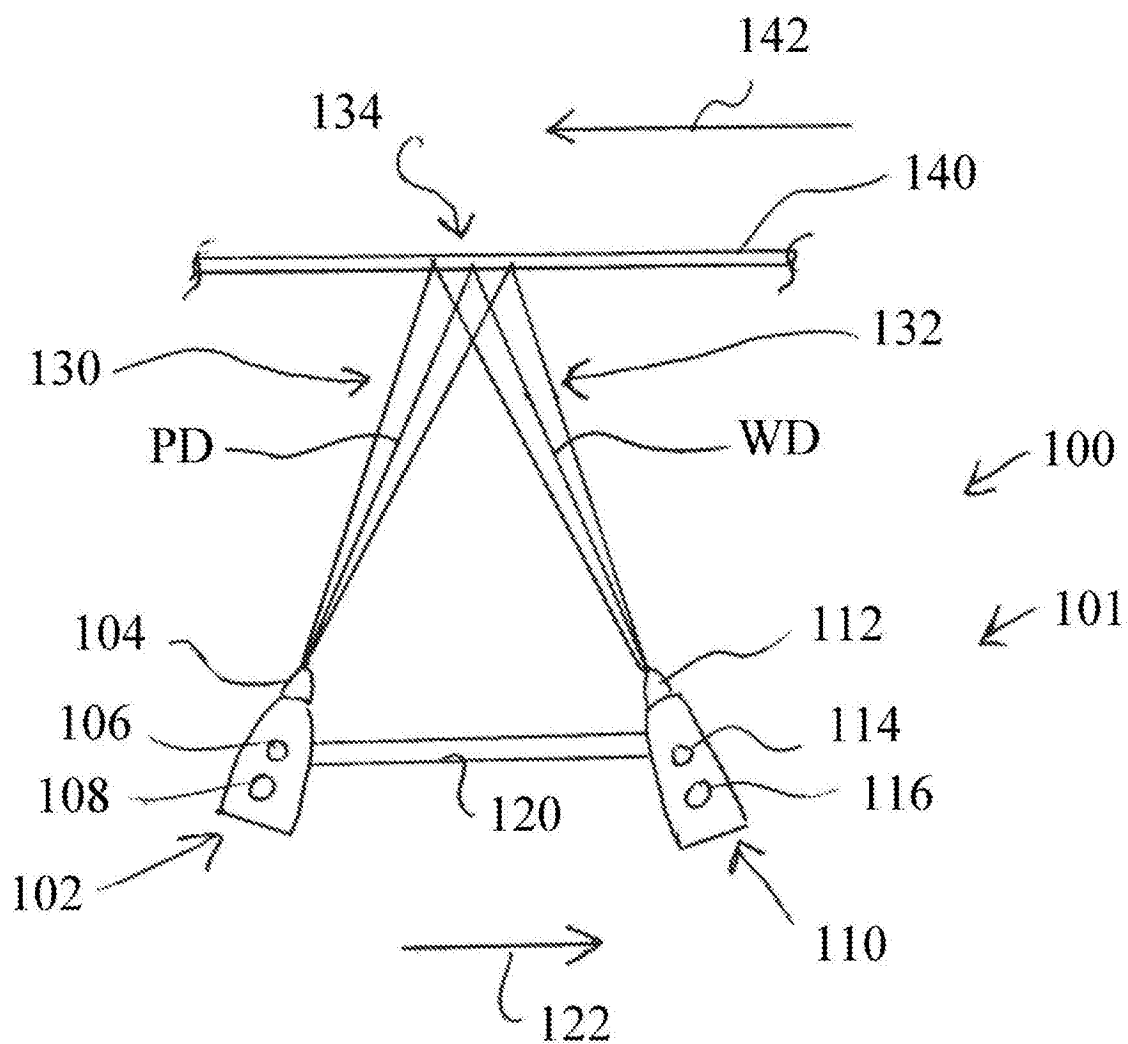


图5

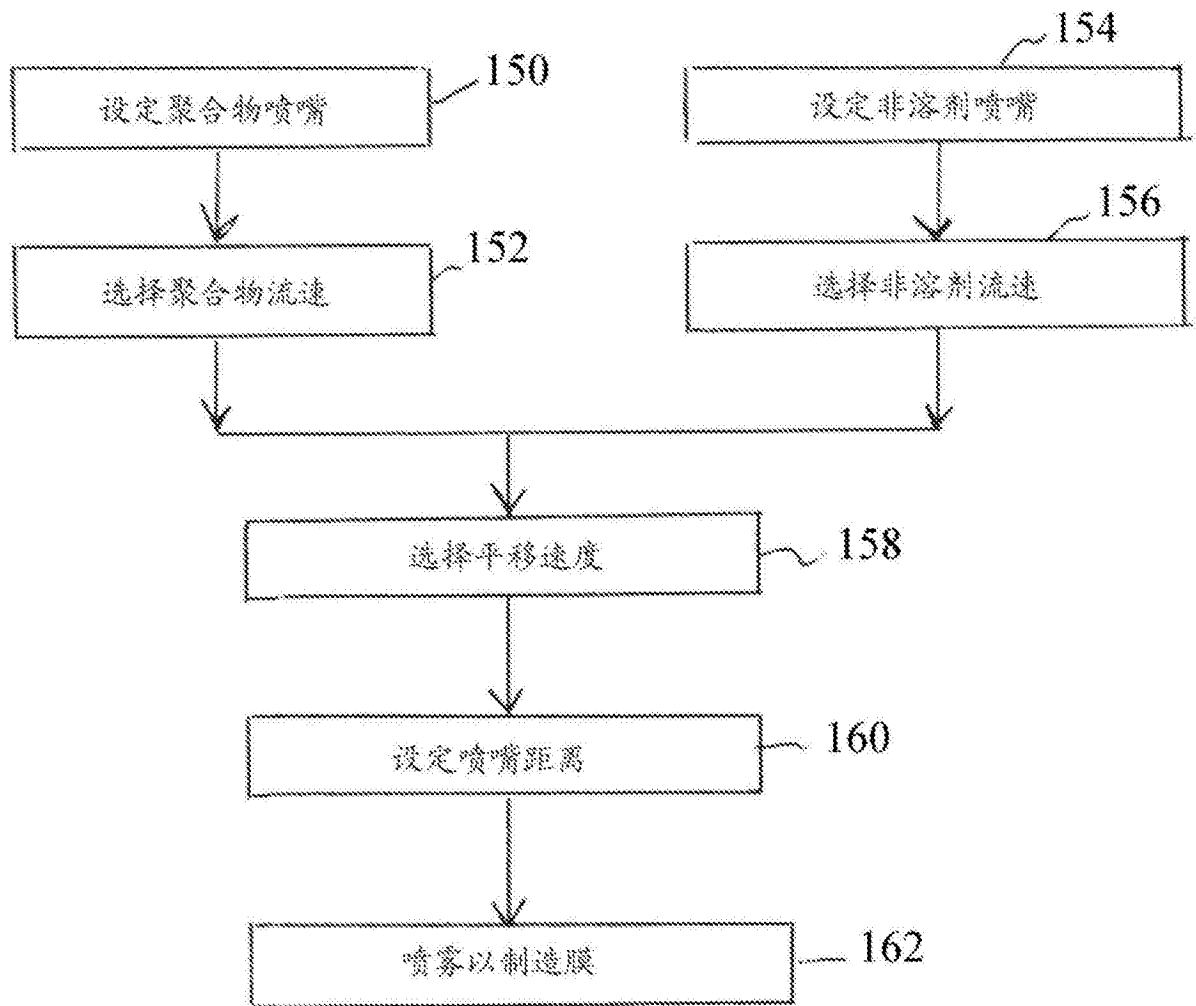


图6

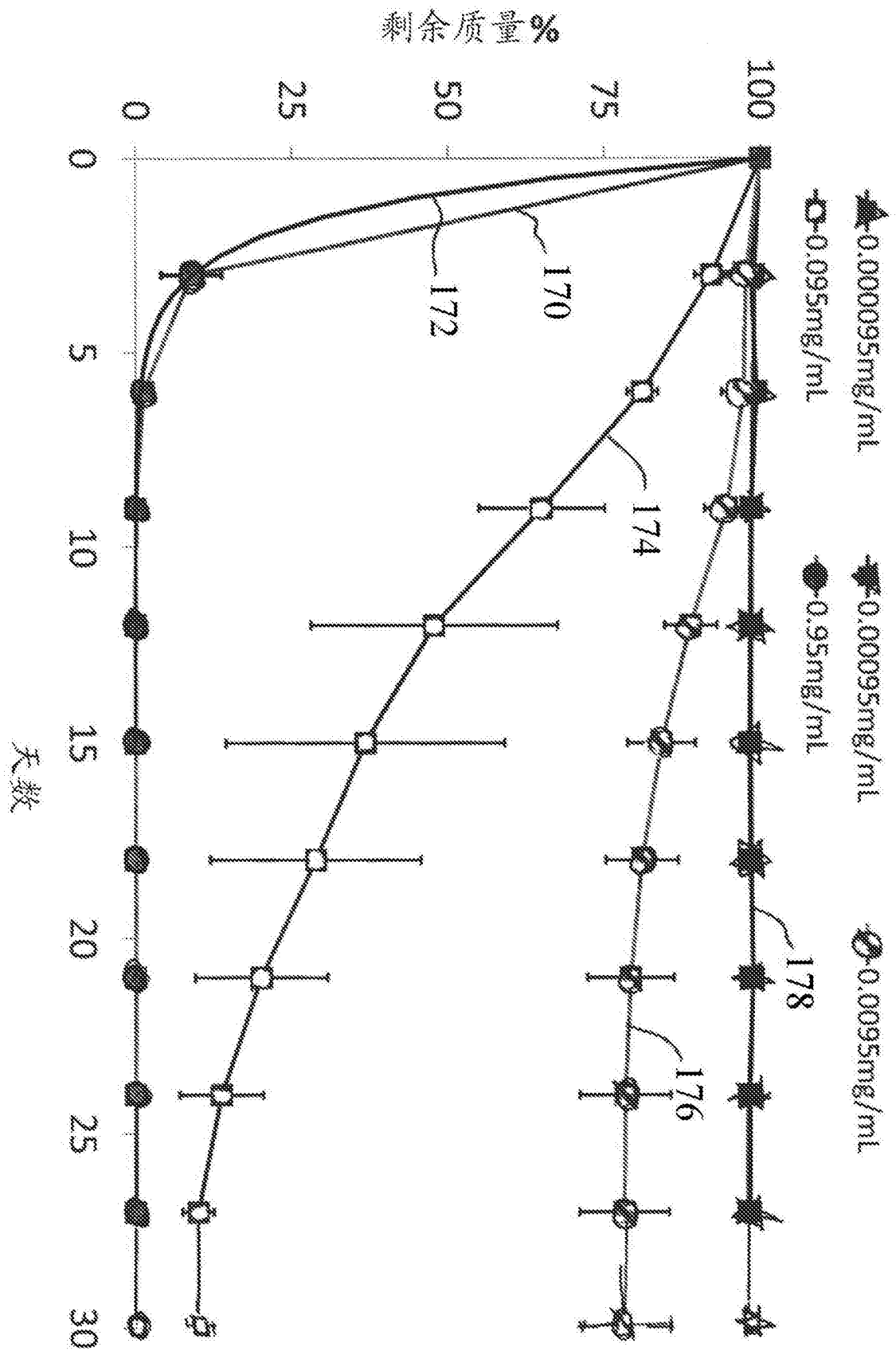


图7

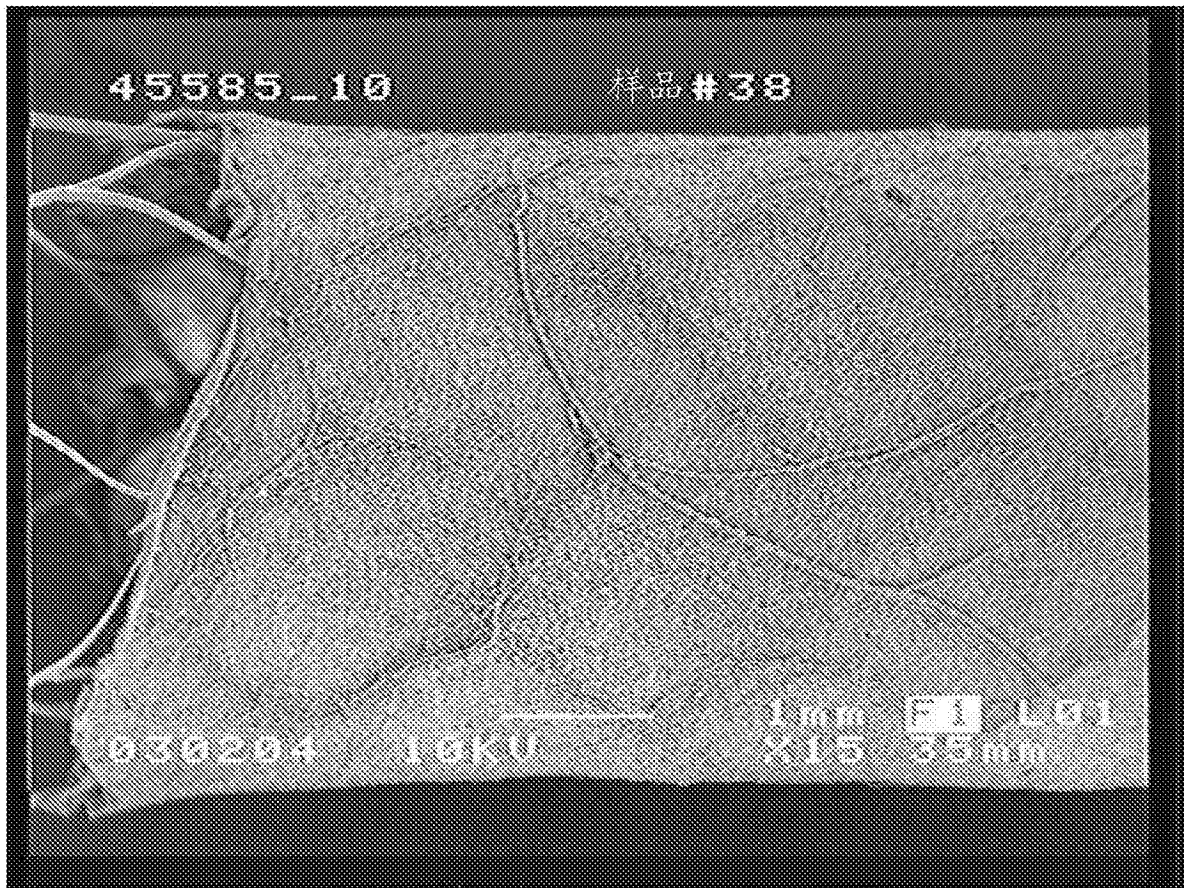


图8

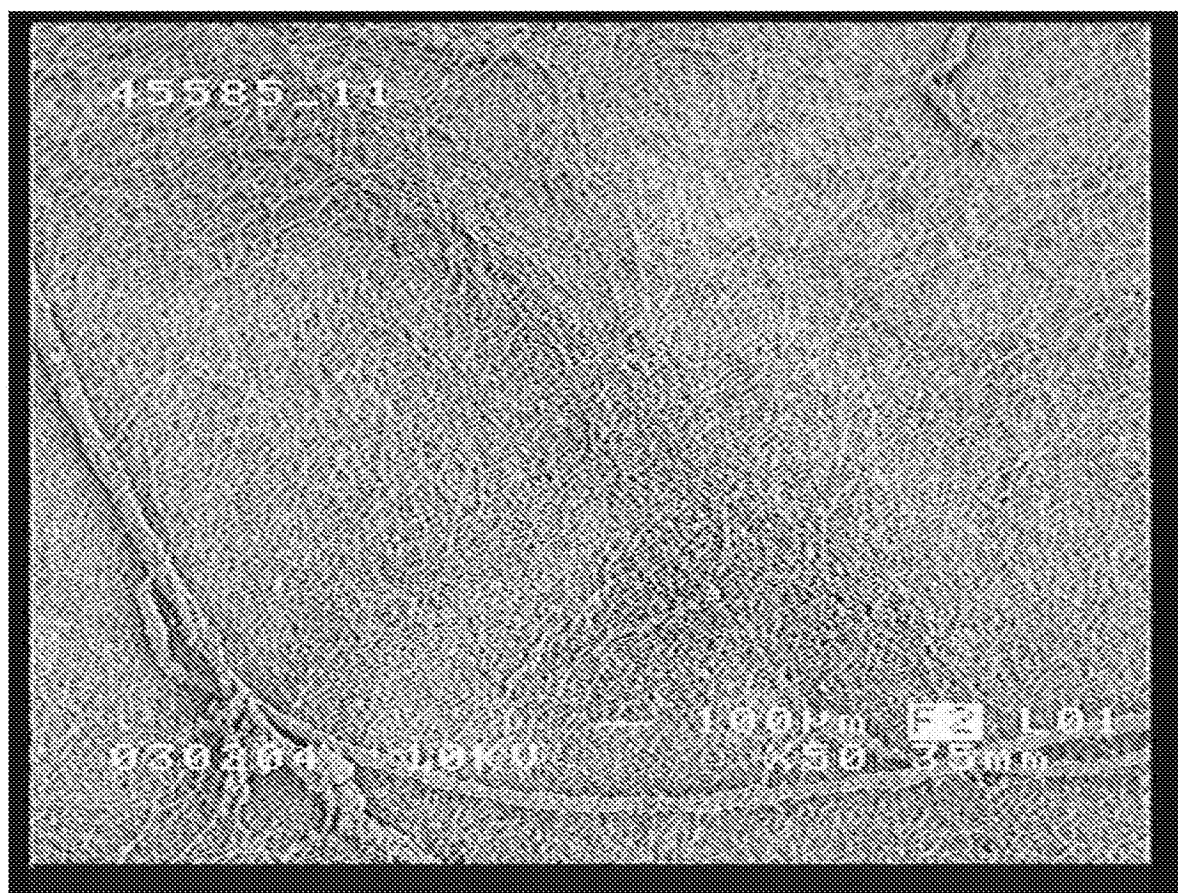


图9

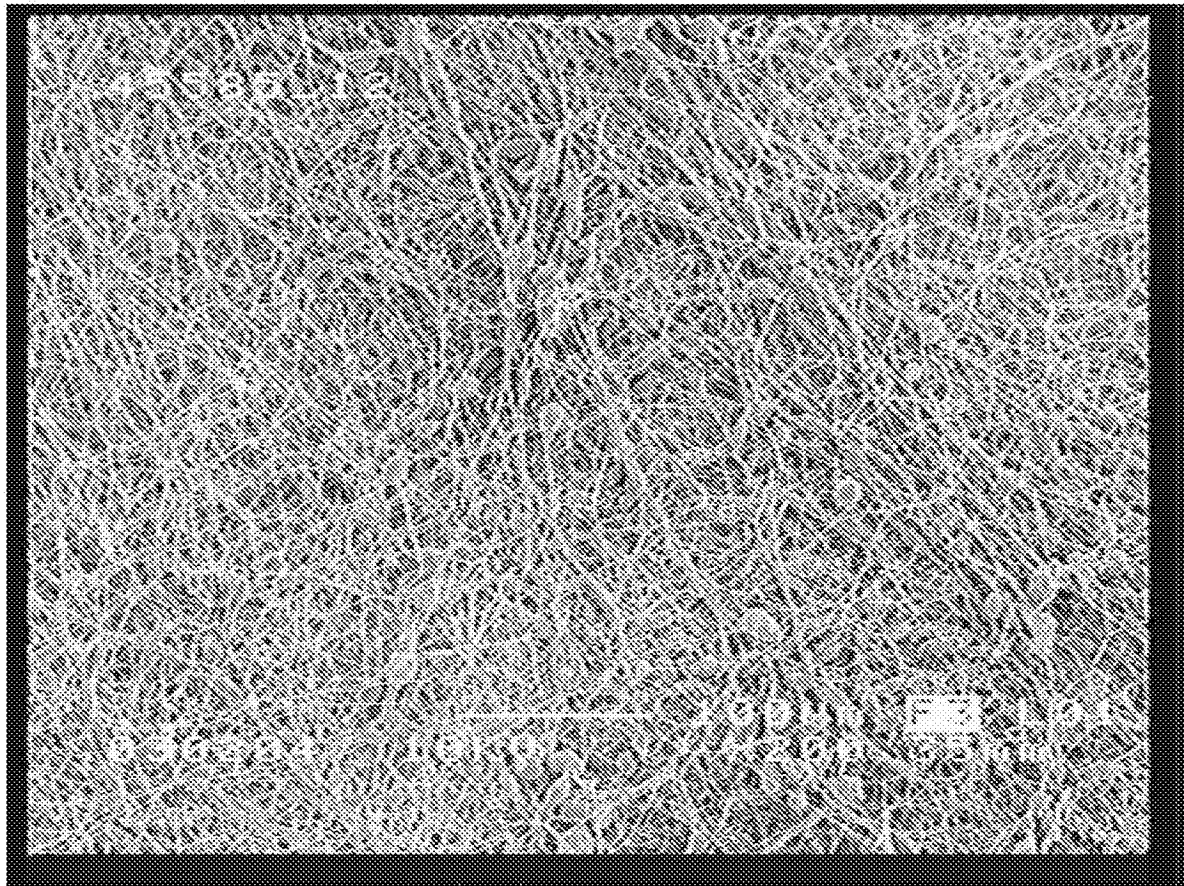


图10

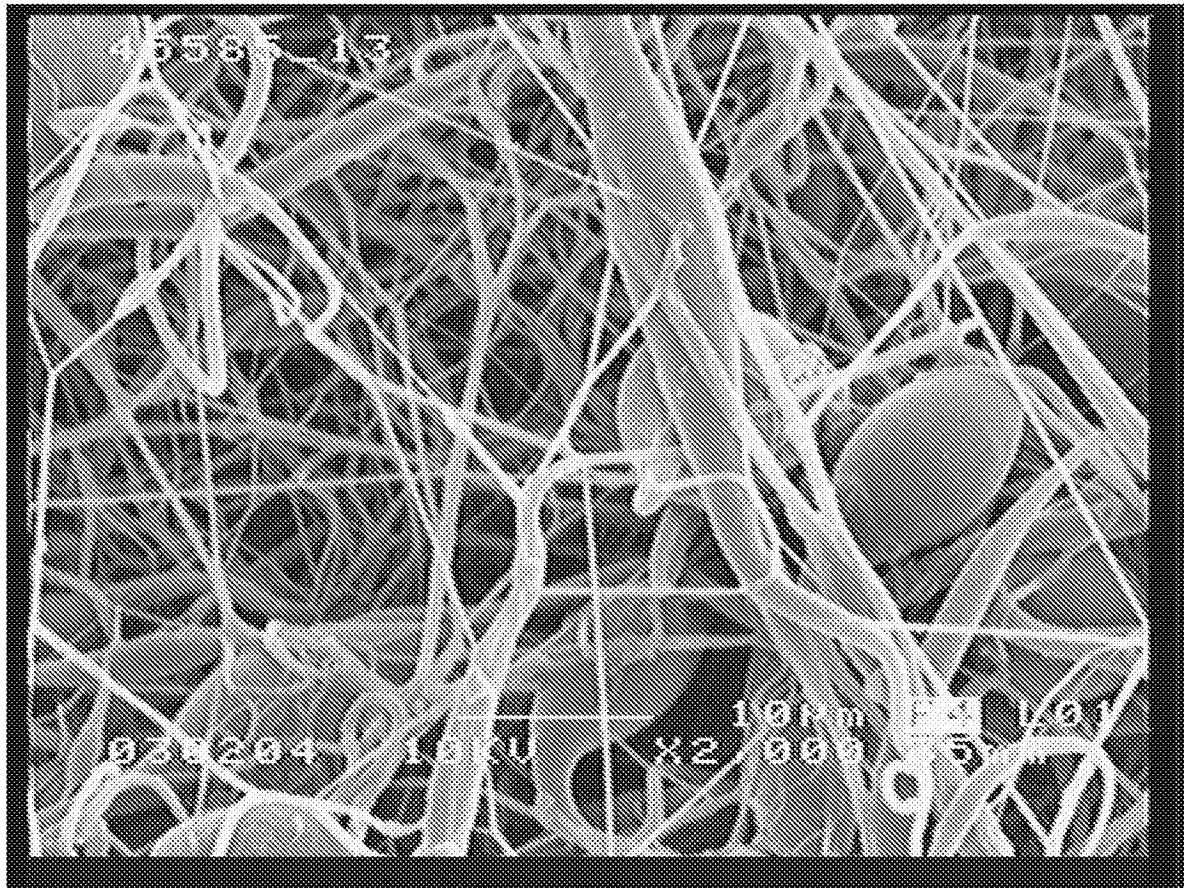


图11