(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104039364 B
(45)授权公告日 2017.03.01

(21)申请号 201280064232.2

(22)申请日 2012.12.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104039364 A

(43)申请公布日 2014.09.10

(30)优先权数据
102011122490.8 2011.12.29 DE
102012008656.3 2012.05.03 DE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.06.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/DE2012/001211 2012.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/097841 DE 2013.07.04

(73)专利权人 奥特鲁泰克控股有限公司
地址 瑞士夏夫豪森市

(72)发明人 克里斯托夫·克拉森
赛文·弗兰岑 哈里·万巴尔斯
沃尔夫冈·威特
安德里亚斯·亨泽尔
弗兰克·威廉斯

(74)专利代理机构 北京商专永信知识产权代理事务所(普通合伙) 11400
代理人 葛强 方挺

(51)Int.Cl.
A61L 27/18(2006.01)
A61L 27/34(2006.01)
A61L 27/50(2006.01)
A61F 2/06(2013.01)

(56)对比文件
WO 2011/054932 A1,2011.05.12,
US 2009/0326644 A1,2009.12.31,
EP 0237037 A2,1987.09.16,
WO 02/49536 A2,2002.06.27,
EP 2042203 A2,2009.04.01,
DE 102009037134 A1,2011.02.03,
US 2002/0040247 A1,2002.04.04,

审查员 周丹

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

具有彼此粘结就位的纤维的结构

(57)摘要

本发明涉及一种具有纤维的结构，这些纤维彼此粘结就位，并且这些纤维的空气渗透率在0.5ml/min×cm^{2}与1.5ml/min×cm^{2}之间，其中，所述结构具有至少单面的涂层，所述涂层将所述结构的渗透率减至低于0.2ml/min×cm^2。

CN 104039364 B

1.一种用于制造人造血管的具有纤维的结构，所述纤维彼此粘结就位并且其空气渗透率在0.5ml/min×cm^2与1.5ml/min×cm^2之间，其中，所述结构包括无纺布材料并且所述无纺布材料具有生物相容性，其特征在于，所述结构具有至少单面的涂层，所述涂层将所述结构的渗透率减至低于0.2ml/min×cm^2，所述涂层包括胶质、胶原或纤维蛋白中的至少一种或其任意组合。

2.根据权利要求1所述的结构，其特征在于，所述纤维由聚氨酯制成。

3.根据前述权利要求中任一项所述的结构，其特征在于，所述纤维被粘结形成柱状物，并且所述涂层部署在所述柱状物的内表面。

4.根据权利要求1或2所述的结构，其特征在于，所述涂层包含医疗药物。

5.根据权利要求1或2所述的结构，其特征在于，在1到30天后，所述涂层被再吸收至最高为原量的10％。

6.根据权利要求1或2所述的结构，其特征在于，在2到14天后，所述涂层被再吸收至最高为原量的10％。

具有彼此粘结就位的纤维的结构

[0001] 本发明涉及一种具有纤维的结构，这些纤维彼此粘结就位，并且这些纤维的空气渗透率在0.5ml/min×cm^{2}与1.5ml/min×cm^{2}之间。

[0002] 无纺布(vlies)材料可用作医用无纺布材料，其可以是平坦的、弯曲的、柔韧的、或者还可以特别是柱状的。取决于实施方式，它们适于被永久地放置在人体的内部作为植入物。这尤其应用于由聚氨酯制成的无纺布材料，它在例如采用类似管状时可以用作人造血管。在这种情况下，无纺布材料能够用来形成管壁，通过这种管壁，旨在将退化后的血管重建的血液造管术变得可行。在此请完全参照文献EP 2 083 750 A1以及文献WO 2011 054 932 A1，这些文献中对这种无纺布材料有过描述。

[0003] 用来制造人造血管的材料必须满足与其性质相关的一些要求，以使得它能够永久地使用来形成人造血管。除了要有充分高的机械和生物学稳定性以外，尤其是要具备材料的生物相容性，后者是该材料达到适于制造成可植入的医疗产品的基本要求。

[0004] 人造血管必须提供可靠和永久的血流畅通，并且要防止假体的内腔中出现任何渗漏和堵塞。

[0005] 除了破裂引起渗漏的原因之外，人造血管的材料自身会导致血液的漏失。举例来说，如果使用纺织物来作为人造壁的材料，因为纺织物的多孔结构，它不能为漏血提供可靠的闭塞。在植入手术后，通常会出现出失血并发症，这种症状只有在血液凝固和细孔因此闭塞一段时间后才会减轻。为了加速这个过程，可以采用为这些材料使用密封材料的协助手段来减轻严重的出血性并发症。文献DE 600 03 046 T2就描述了这样一种材料。

[0006] 由于其独特设计，本发明中使用的结构呈现出了低水平的孔隙度，以至于在血管打开后，不会出现因假体而导致的出血。渗透率被选择为可使血细胞穿透结构(特别是无纺布材料)，然后立刻阻塞材料的细孔。此外，在材料中会发生凝固反应，通过这种凝固反应，管壁被额外闭塞。

[0007] 通常情况下，假体内腔的堵塞是对异物的生物反应。堵塞实质上是由于在愈合处出现增生(过度的细胞生长)或血管中的血栓引起的。

[0008] 科学已经证明顺应性失配是在愈合处出现增生的主要原因。当假体材料的延展性质明显不同于天然血管的性质时会发生这种症状。在本发明中所使用的结构(特别是其无纺布材料)具有与人体动脉相似的顺应性。

[0009] 主要是由于在异物处的血小板的活化，血栓形成在人造血管的内腔中。在此，材料本身或材料的表面结构以及相关的表面流现象可能是这种活化的原因。

[0010] 因此，当需要提供理想的材料以用于人造血管或血液空间的持续闭塞时，其目标是确保该材料不会被血细胞识别为干扰性异物。出于这种目的，已经出现了很多种技术方案。

[0011] 在文献EP 2 083 750 A1以及文献WO 2011 054 932 A1中描述了Nonwotecc公司的一种医用无纺布材料，其具有细胞外基质的结构特性，使得内皮细胞能够附接和散布在由该材料制成的假体的内表面上。由于该细胞生长的缘故，形成了腔型的内皮细胞层，后者完全地覆盖了下面的假体材料，因此显著地减少了血液的凝固活化。

[0012] 用于制造无纺布材料的这种基本材料具有非常好的生物相容性，因此只会引发最低限度的对血小板的刺激。

[0013] 最终，这种结构(尤其是无纺布材料)的弹性特性被规划成使得由此制成的人造血管具有与天然动脉血管类似的顺应性。

[0014] 基于这种情况，本发明的主要目的在于，对作为人造血管的应用而言，防止在结构中出现不期望的细胞沉积并且增加通畅率。

[0015] 上述目的是通过至少单面的涂层来实现的，所述涂层将结构的渗透率减至低于0.2ml/min×cm^2。

[0016] 因此，有相对不透的膜被涂覆上去，虽然在以后不再需要涂层用来增加非渗透率并且在以后多孔表面是有益于细胞的生长。

[0017] 为了确定无纺布材料的渗透率/孔隙度，以规定气压冲击此种材料的规定表面，并且随后测量流动通过材料的气流量。结果得出了具体的孔隙度，其可以与测量方法无关地表示出来，例如表示为空气阻力值。

[0018] 如果纤维由聚氨酯构成，这将是有利的。

[0019] 特别地，当涉及到制造人造血管时，该结构可包括无纺布材料，例如是在文献WO 2008/049386 A1中所描述的无纺布材料。

[0020] 在一个有利的实施例中，可以设想使纤维粘结以形成柱状物，并将涂层部署在柱状物的内侧。通过利用这种涂层，可能会在通过的血流中引发血小板活化(形成血栓)的伸出的、并可能破损的纤维将变得平滑。进一步地，它可以减少来自周围创伤区域的生长因子的进入，因此减少在愈合区域出现增生的风险。

[0021] 由医用无纺布材料制成的人造血管的内表面的涂层令人惊喜地促进了通畅率的进一步地增加。

[0022] 到目前为止，所进行的调查结果表明：在血液与假体的内表面初步接触后，如果一开始将异物反应维持在尽可能低的水平，则假体长期通畅的可能性最高。在第一次接触后，在材料表面会出现持久的自体涂层，由此假体的内表面将被尽可能地识别为体内天然产生的组织。在理想的情况下，这种自体涂层由内皮细胞的未破裂层组成。

[0023] 使涂层包括胶质、胶原和/或纤维蛋白将是有利的。尤其是在选定一段时间后，胶质能被再吸收，使得能够将内皮细胞并置在下面的纤维结构上。

[0024] 由胶质、纤维蛋白和/或胶原构成的涂层可以让无纺布材料的细小的粗糙表面变得更加平滑，因此减少了因血液流动引起的血小板活化。在根据涂层的制造所设定的时间段之后，涂层被重新吸收进血流里，不久以后，位于下方的无纺布材料结构暴露出来，而此时内皮细胞可附接在其上。

[0025] 而且，通过在此描述的涂层，在血管的内部产生了增强的闭塞，对抗外入，由此阻止来自血管周围的创伤区域的生长因子的流入，于是减少了增生的风险。这些生长因子在假体内腔中的增生的发展方面明显具有促进作用。

[0026] 通过将医疗药物结合到涂层内能够实现对增生的额外抑制，这些药物于是可以在涂层发生再吸收时以时控的方式缓释。因此，建议涂层包含医疗药物。为了预防发炎，在涂层内可以包括银离子。

[0027] 当使用植入物(例如尤其是植入的人造血管)时，这种涂层可以被缓慢地吸收。有

利地是在1到30天的时间段后(优选地是在2到14天后),其被再吸收至最高达原量的10%。在体模型建立就是一种适合的测量方法。