



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106456326 B

(45)授权公告日 2018.12.18

(21)申请号 201580023424.2

(22)申请日 2015.05.06

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456326 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据
14167271.7 2014.05.06 EP
14167270.9 2014.05.06 EP
14167269.1 2014.05.06 EP
14167272.5 2014.05.06 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/059982 2015.05.06

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/169866 EN 2015.11.12

(73)专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司
地址 荷兰海尔伦

(72)发明人 保罗·弗雷德里克·格伦德曼
约兰达·克鲁因
卡林·克里斯特尔·布恩-策伦
托马斯·考尼格

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258
代理人 肖善强

(51)Int.Cl.
A61F 2/24(2006.01)

(56)对比文件
US 2009/0276039 A1,2009.11.05,
US 2008/0200977 A1,2008.08.21,
US 2003/0114924 A1,2003.06.19,
US 2005/0137681 A1,2005.06.23,
WO 00/62714 A1,2000.10.26,

审查员 郝星

权利要求书2页 说明书22页 附图12页

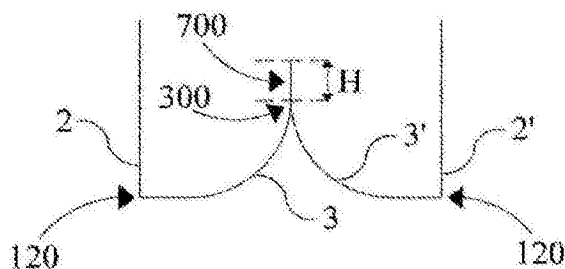
(54)发明名称

人工瓣膜和制造人工瓣膜的方法

(57)摘要

本发明涉及人工瓣膜,其包含小叶组装体,所述小叶组装体具有至少一个连接到支撑元件(2)的小叶(3),所述小叶具有能够在第一位置和第二位置之间移动的自由边缘,其中在第一位置时,所述自由边缘远离关闭表面(700)弯曲以允许体液通过所述瓣膜流动;在第二位置时,所述自由边缘邻接所述关闭表面以关闭所述瓣膜,且其中在所述瓣膜上没有脉动负载时,所述小叶能够沿着所述自由边缘的长度形成大于0.1mm的接合高度。这种人工瓣膜能够长期提供良好性能,并能够使用适合小叶的各种材料来制造。本发明还涉及用于人工瓣膜中的小叶组装体,以及制造人工瓣膜的方法,包括制造小叶组装体。

CN 106456326 B



1. 人工瓣膜(400),其包含小叶组装体,所述小叶组装体具有至少一个连接到支撑元件(2)的小叶(3),所述小叶具有能够在第一位置和第二位置之间移动的自由边缘(5),其中在所述第一位置时,所述自由边缘远离关闭表面(700)弯曲以允许体液通过所述瓣膜流动;在所述第二位置时,所述自由边缘邻接所述关闭表面以关闭所述瓣膜,且其中所述瓣膜包含三个小叶,每个小叶充当另外两个小叶的关闭表面,其中所述小叶包含断裂伸长率为10%或更小的弹性材料,小叶的自由边缘相对于关闭所述瓣膜所需的理论长度具有至少7%的额外长度,且在所述瓣膜上没有脉动负载时,所述小叶能够沿着所述自由边缘的长度形成1-15mm的接合高度。

2. 根据权利要求1所述的人工瓣膜,其中所述接合高度为3-10mm。

3. 根据权利要求1所述的人工瓣膜,其中所述接合高度为5-7mm。

4. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜,其中所述小叶的几何结构包括凸面,所述凸面在所述小叶中心线处的曲率半径为1-20mm。

5. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜,其中所述小叶的几何结构包括凸面,所述凸面的弯曲高度大于1mm,所述弯曲高度为中心线与连接最低点和所述瓣膜中心的自由边缘的直线之间的最大正交距离。

6. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜,其中所述额外长度为至少10%。

7. 根据权利要求6所述的人工瓣膜,其中所述额外长度为15%至30%。

8. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜,其中所述小叶沿着接合处连接到所述支撑元件,所述接合处从所述自由边缘开始平行于所述瓣膜的纵轴延伸,并且所述接合处的长度为至少1mm。

9. 根据权利要求8所述的人工瓣膜,其中所述接合处的长度为1-6mm。

10. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜,其中所述小叶包含断裂伸长率为5%或更小的弹性材料。

11. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜,其中所述小叶包含这样的纺织结构,所述纺织结构包含一种或多种断裂伸长率为10%或更小的弹性纱线。

12. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述纺织结构包含一种或多种断裂伸长率为1-5%的弹性纱线。

13. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述纺织结构是由一种或多种弹性纱线制成的织造织物。

14. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述纺织结构是一片织造织物,并且其中所述小叶的自由边缘是所述织造织物的织边。

15. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述弹性纱线的线密度小于120dtex。

16. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述弹性纱线的线密度介于5dtex和30dtex之间。

17. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中一层所述纺织结构的厚度为40-150 μ m。

18. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中一层所述纺织结构的厚度为50-100 μ m。

19. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述纺织结构包含UHMWPE细丝。

20. 根据权利要求11所述的人工瓣膜,其中所述纺织结构包含至少80质量%的韧性为至少20cN/dtex的UHMWPE细丝。

21. 根据权利要求1或2所述的人工瓣膜, 其还包含连接到所述小叶组装体的支架(40)。

22. 用于权利要求1-21中任一项所述的人工瓣膜的小叶组装体。

23. 织造根据权利要求1-21中任一项所述的人工瓣膜的方法, 所述方法包括:

-提供断裂伸长率为10%或更小的片材,

-由所述片材形成小叶组装体, 所述小叶组装体包含三个小叶和支撑元件,

-由此形成所述瓣膜,

其中形成所述小叶组装体包括: 对所述小叶进行塑形以施加几何结构, 其中在所述瓣膜上没有脉动负载时, 所述小叶能够沿着所述自由边缘的长度形成1-15mm的接合高度。

人工瓣膜和制造人工瓣膜的方法

[0001] 发明的一般领域

[0002] 本发明涉及可植入的医疗器械以及制造所述医疗器械的方法,所述医疗器械例如人工瓣膜(prosthetic valve),更具体地是二小叶式或三小叶式人工心脏瓣膜。

[0003] 背景

[0004] 哺乳动物的典型天然瓣膜是主动脉瓣,其是四种心脏瓣膜之一。主动脉瓣包含与主动脉根相连的三个小叶(也称为尖瓣),所述主动脉根充当这些小叶的支撑元件。主动脉瓣的三个小叶中的每一个均具有自由边缘和以半月形方式与主动脉根相连的边缘。当瓣膜打开时,小叶落回到它们的窦道中而不会潜在封堵任何管状孔口。邻近小叶的较合线在窦管交界水平汇合,从而形成接合处(commis sure)的至少一部分。小叶的主体柔软、可扩展且薄以提供所需的柔韧性,尽管其厚度不均匀。小叶朝着其自由边缘略微较厚。其室性表面是并置(apposition)区域(又名半月面(lunule)),该区域占据沿着自由边缘的全宽并跨越小叶深度的约三分之一。这是瓣膜关闭期间小叶与邻近小叶相遇之处。当瓣膜处于关闭位置时,半月面的边缘接合或汇合在一起,从而将心脏左室腔中的血液与主动脉中的血液分开。对于这种类型或相应类型的瓣膜,打开和关闭期间最高的机械应力出现在接合处,且机械应力在较小程度上出现在小叶的自由边缘。

[0005] 人工瓣膜被植入在人体或动物体内并且可例如被用作血管内或血管附近的被动、单向人工瓣膜。它们可以完全预成型并原样植入,或者可以使用用于形成有功能的人工瓣膜所需的人造部件和/或天然部件在原位形成。合适的人工瓣膜在对瓣膜任一侧的压差响应时需要容易地打开和关闭,在血流中不导致或导致极少的非生理性湍流,并避免过多回流。因此,对心血管产品(例如心脏瓣膜假体)的负载条件(在量级和循环数两方面)的要求很高。通常,心脏瓣膜小叶在其寿命期间可经受超过十亿个负载循环。因此,人工瓣膜(尤其是活动小叶)的耐久性是很重要的要求。

[0006] 任何人工瓣膜都应该能够耐受瓣膜手术期间接合处和小叶自由边缘上的实际机械负载,并优选地,维持耐受这种循环负载持续许多年。为此,不仅初始强度是重要的参数,而且还要降低制造瓣膜时(不明显)生产畸形的可能性。

[0007] 现今,瓣膜手术中使用的瓣膜通常是具有由生物组织(往往是经化学处理的牛心包)制成的小叶的生物人工瓣膜。这是一种弹性材料,其表现得相当优异且能够模拟天然瓣膜。但通常会遇到早期失效,并且早期失效被认为与脉动负载下连续伸展和收缩后小叶材料上的高应力有关。已提出了各种合成材料和设计作为制造人工瓣膜小叶的替代物。

[0008] 例如NL1008349中描述了使用合成纤维制成的瓣膜假体(prosthesis)。这种瓣膜包含带有一些小叶的支撑元件,所述小叶是通过以与小叶中所存在的应力相对应的特定方向将增强纤维缠绕在芯轴上来制造的。由于必须根据最大应力线放置纤维,所以这种瓣膜假体难以制造且使用许多缠绕层来调节应力,从而增加了质量且可损害柔韧性。

[0009] 类似地,US6726715描述了用于心脏瓣膜的小叶,其包含具有与瓣膜运行期间在小叶中的预定应力线一致的消除应力的纤维元件的柔性片。片材通常是PTFE或PVF,其中使用高强度/高模量纤维作为增强元件。可以使用纤维例如碳纤维、芳纶纤维或聚乙烯纤维如

Dyneema[®]UHMWPE纤维。

[0010] W02010/020660描述了由例如由聚烯烃纤维制成的均一空心编织物来制造人工瓣膜。通过将空心编织物放在模具上来使其成型以形成瓣膜,所述模具包括管状部件和星形部件。通过随后应用热和压力,空心编织物呈模具的形状并产生了不同部分。在模具的管状部件周围,空心编织物形成对应于瓣膜的支撑元件的部分,而模具的星形部件提供对应于多个瓣膜小叶的部分。从模具中移出瓣膜之前,对瓣膜假体的前侧和后侧进行边沿修剪。为了防止破坏经修剪的边沿,可对边沿进行热处理以使纱线彼此熔合、配备缝针、或者以其它方式处理以使边沿机械稳定。

[0011] Heim等人在Materials and Manufacturing Processes,26:1303-1309,2011 中公开了一种方法,其中由织造聚酯纱线通过在模具上将纺织品热塑造成三尖瓣几何结构来制造人造小叶;其显示了织造聚酯可适用于形成瓣膜假体。聚酯纱线具有延伸性能以使得纺织品能够模拟人瓣膜的天然弹性延伸(伸长率为约15%),这是因为其典型断裂伸长率为约14-17%。为了获得处于关闭位置的小叶之间良好接触的小叶并限制工作循环期间的应力,作者教导塑造小叶的形状以使得瓣膜中心存在相当大的固有开口,而在心脏脉动负载下,在小叶自由边缘的全长上创造充足接合,以防止回流或者至少使回流减至最小。

[0012] US2008/0200977中描述了可植入的瓣膜假体,其包含框架和至少一种由合成的生物相容性聚合物制成的小叶。小叶被设计为使得其运动帮助防止血液淤积在瓣膜袋中,即防止血栓形成。通常通过下述方法形成小叶:铸塑聚合物(优选嵌段型聚氨酯)的溶液,然后提供两个狭缝以限定在流体流动响应时能够不受限制地移动至打开位置和关闭位置的自由部分。

[0013] US2003/0114924中公开了人工心脏瓣膜,其包含瓣膜主体和多个小叶,其是通过模塑硅酮或聚氨酯以一片式形成的。瓣膜被模塑为包含处于中立(neutral)位的小叶自由边缘之间的间隙,和沿着自由边缘具有特定曲率的小叶;以使得在流体流动负载下,间隙关闭且小叶的面接合并形成接合区域。

[0014] US2009/027039描述了可植入的人工瓣膜,其具有至少一个小叶和用于暂时防止小叶从打开位置大幅移动到关闭位置的抑制性构件。小叶可以由各种材料(如生物材料或合成聚合物)制成,但优选地是薄金属膜。

[0015] US2005/0137681中公开了具有管状框架和覆盖物的静脉瓣膜,所述覆盖物包含限定可逆封闭型开口的表面并因此充当小叶。小叶可具有各种尺寸和形状,包括弓形边沿、弯曲表面、凹形结构,或者包括弯曲支撑结构以有效关闭瓣膜并限制逆行流体流动。小叶可以由生物的或合成的不渗透流体的材料(包括ePTFE、PET、氨基甲酸酯和聚乙烯)制成。

[0016] W02000/62714公开了心脏瓣膜假体,其包含一片式模塑体和多个由硅酮或聚氨酯制成的小叶。在中立位或静止位时,小叶的自由边缘汇聚从而在它们之间形成不均匀的间隙。小叶的自由边缘处具有扇贝形边缘(scallop),从而以最小的接合在中心处提供足够材料来密封颠倒的流体流动。

[0017] US4191218公开了用于人工血管和心脏瓣膜中的织物,所述织物是由包含直径约为10 μ m的长丝的复丝(聚酯)纱线织造的,并使所述织物热收缩以产生20-40 μ m的开放孔隙空间和至少在至少一个方向上至少10%的伸长率。织物优选地具有织造的织边(selvedge),其形成心脏瓣膜小叶的自由边缘。

[0018] US2012/0172978描述了人工瓣膜,其包含由过滤筛选材料制成的小叶,所述过滤筛选材料具有15-60 μm 的均匀小孔和10-100 μm 的厚度并且是由例如聚酯或聚丙烯单丝织造而成的。对关闭的流动压响应时,小叶可被推挤在一起从而在流出边沿处接合,进而产生了3-9mm的接合。制造这种瓣膜的方法包括:由筛选材料单独形成各个小叶,沿着连接线将它们连接在一起,并任选地连接到缝合环或缝合框架/支架上。

[0019] US2005/177227中公开了制造心脏瓣膜假体的方法,其中对纺织膜(优选由聚酯或PTFE制成的纺织膜)进行塑形以形成小叶;这是例如通过以下方法实现的:切割出片段并使用具有成形构件复制处于关闭动脉位置的心脏瓣膜的几何结构,随后进行热固定。

[0020] 概述

[0021] 本发明涉及人工瓣膜(400),其包含小叶组装体,所述小叶组装体具有至少一个连接到支撑元件(2)的小叶(3),所述小叶具有能够在第一位置和第二位置之间移动的自由边缘(5),其中在第一位置时,自由边缘远离关闭表面(700)弯曲以允许体液通过瓣膜流动;在第二位置时,自由边缘邻接关闭表面以关闭瓣膜,且其中在瓣膜上没有脉动负载时,小叶能够沿着自由边缘的长度形成大于0.1mm的接合高度(coaptation height)。

[0022] 本发明至少部分基于以下认知:由柔性片材制成的已知人工瓣膜,如在天然瓣膜的情况下,依赖于制造小叶的片材的大幅伸长(延伸),以提供充足的接合,所述接合是小叶沿着其自由边缘与关闭表面接触以关闭表面,以及在关闭和打开循环期间恰当地打开瓣膜。通常,伸长率必须高达约15%以提供充足的接合,在小叶的中心(对于不对称的圆柱形三小叶构型来说,其与瓣膜中心相一致)处尤其如此。这反过来意味着片材必须满足严格的机械性能要求以能够并持久模拟天然小叶。申请人意识到:尤其是在致免疫且可引起赘生物和其它异常过程的天然环境中,难以组合大量延伸和耐久性。基于这种认知,申请人设计了一种人工瓣膜,其中在瓣膜上没有脉动负载时,同样在中立位,小叶能够沿着其自由边缘在整个特定最低接合高度上邻接瓣膜中的关闭表面。这种接合高度与现有技术相反,在现有技术中,接合通常仅在瓣膜上实际脉动负载期间产生并因此依赖于小叶材料的伸长率和过程的动力学,而不是产生满足特定空间限制的瓣膜本身。总而言之,这意味着制造小叶的材料必须满足不太严格的伸展性要求,因此本人工瓣膜及其制造方法可至少提供更多的片材使用自由,并提供制造更耐久人工瓣膜的选项。另外的优点包括:可使用由高强度、低伸长率的生物相容性纤维制成的纺织结构,并因此使用薄的柔性织物(优选织造织物)来制造人工瓣膜。

[0023] 应该注意的是,本发明不排除:沿着自由边缘在某一点接合后,例如由于脉动过程的动力学,可暂时存在小通道或其它开口。片材中形成褶皱或其它暂时性缺陷不妨碍瓣膜正常运行,只要小叶具有固有地允许在没有脉动负载时沿着自由边缘长度关闭瓣膜的几何结构即可,即不需要小叶伸展。换言之,一个或多个小叶具有这样的几何结构:在没有脉动负载时,一定的最小接合区域是可能的,由小叶的自由边缘长度和接合高度所限定的这种区域邻接关闭表面,从而防止实际使用期间瓣膜中大量回流。这种几何结构还导致使用期间具有在脉动负载时充足的接合和有效的瓣膜关闭,即使自由边缘自身局部不完全邻接关闭表面亦是如此。

[0024] 本发明还涉及用于人工瓣膜中的小叶组装体,如本文中进一步所述。本发明还涉及制造人工瓣膜的方法,包括制造小叶组装体的方法。更具体地,本发明涉及制造人工瓣膜

的方法,所述人工瓣膜包含至少一个连接到支撑元件的小叶,所述小叶具有能够在第一位置和第二位置之间移动的自由边缘,其中在第一位置时,自由边缘远离瓣膜的关闭表面弯曲以允许体液通过瓣膜流动;在第二位置时,自由边缘邻接关闭表面以关闭瓣膜,所述方法包括:

[0025] -提供片材,和

[0026] -由所述片材形成小叶组装体,所述小叶组装体包含至少一个小叶和支撑元件,

[0027] 其中形成小叶组装体包括:对小叶进行塑形以施加几何结构,其中在瓣膜上没有脉动负载时,小叶能够沿着自由边缘的长度形成大于0.1mm的接合高度。

[0028] 应该注意的是,“由所述片材形成小叶组装体”可包括以下步骤:例如对小叶进行折叠,切割,在模具中塑形,组装多片片材,通过缝合、胶合连接,等……。

[0029] 定义

[0030] 人工瓣膜是具有至少一个小叶和支撑元件的构造,其中小叶连接到支撑元件以使得小叶能够弯曲或绞合从而为瓣膜提供打开位置和关闭位置,并且可任选地包含刚性或半刚性支撑物(也被称为框架或支架)。

[0031] 小叶组装体是至少一个小叶和处于一般管状构型的相应支撑元件的组合,其可以由连接在一起的多片材料制成或者由单独一种纺织结构(如织造织物)制成。小叶是可动部件并连接到支撑元件(也被称为接枝或裙座),它们共同限定了可填充流体以关闭瓣膜的袋。

[0032] 接合处一般是两个事物沿着其相连的线或点;在天然心脏瓣膜的解剖学中,接合处是两个相邻瓣膜小叶和它们的支撑血管壁之间独特的连接区域。在本申请中,接合处指的是小叶和支撑元件之间(在无支架瓣膜的情况下),以及小叶和支架和任选地支撑元件之间(对于有支架的瓣膜)的流出(outflow)侧的连接线或区域。除了形成接合处的连接之外,小叶、支撑元件和/或支架之间还可存在另外的连接,例如用于进一步限定小叶的形状。

[0033] 小叶的边缘是一种边沿。

[0034] 接合表示小叶与关闭表面(例如另一小叶)邻接、接触或汇合,从而关闭瓣膜;接合高度指的是在瓣膜纵向上从自由边缘(即,朝向小叶底部)测量的接合的高度或长度。

[0035] 小叶的中心线是从瓣膜中心的自由边缘到小叶底部的最低点(即通过与支撑元件连接从而限定小叶的最低点)的假设线。在具有例如三个小叶的非对称瓣膜的情况下,小叶的中心线是从三个自由边缘的接触点或接合点到最低点的线。

[0036] 弯曲高度将瓣膜小叶的弯曲表征为:中心线与连接最低点和瓣膜中心的自由边缘的直线之间的最大正交距离。

[0037] 小叶的曲率半径是与处于关闭瓣膜位置的小叶的弯曲表面的正交截面最符合的圆的半径。

[0038] 弹性材料是变形后能够恢复到其原始形状的材料。

[0039] 在物体上施加(impose)几何结构表示:该物体的几何结构是通过物体产生而建立的,与物体产生后由于应用到其上的外力能够产生的几何结构截然相反。

[0040] 瓣膜的流入侧或底部表示:当瓣膜处于打开位置时流体进入瓣膜的那一侧,相反侧被称为瓣膜的流出侧或顶部侧。

[0041] 某一事物与另一事物平行运行或平行延伸表示:这两种事物主要在同一方向上伸

展。

[0042] 样本的断裂伸长率是：在应用的负载下，在样本破裂时所记录的该样本的伸长率，其被表示为样本原始长度的百分比。对于片材，断裂伸长率通常也被称为破裂伸长率或折断伸长率。

[0043] 纱线是长度远大于其横截面宽度的细长体，其通常包含多种连续的和/或不连续的细丝，所述细丝优选地彼此大体平行排列。

[0044] 邻近的表示位置上最近或邻接。

[0045] 织边是织造结构的边沿，其中在垂直于结构边沿的方向上运行的纺线不伸出结构成为自由末端，而是通过返回到结构中从而在边沿处连续。织边通常在梭织工艺期间由填充纺线（也称为纬线）形成，但也可以利用其它技术或者由经线制成。

附图简介

[0046] 图1示意性显示了利用根据本发明的方法形成瓣膜假体的各个步骤。

[0047] 图2示意性显示了适用于制造根据本发明的瓣膜假体的纺织结构的各种视图。

[0048] 图3示意性显示了与现有技术相比根据本发明所施加的几何结构。

[0049] 图4示意性显示了结合图3所述方法的变体中的各个步骤。

[0050] 图5示意性显示了如何在垂直于经线方向的边沿上织造织边。

[0051] 图6示意性显示了根据本发明的方法的另一实施方式中的各个步骤。

[0052] 详细描述

[0053] 在第一种实施方式中，人工瓣膜的至少一个小叶形成为具有如此施加的几何结构：在没有脉动负载时，接合高度为1-15mm的接合是可能的。已发现，这种高度产生了适当的接合区域，其能够有效防止反向流体流动后回流，同时允许快速、充分地打开流体通道。优选地，小叶的几何结构被制造为使得接合高度为至少2mm、3mm、4mm或5mm且至多15mm、13mm、11mm、10mm、9mm、8mm或7mm，例如介于3-10mm之间，优选地5-7mm之间。

[0054] 在另一种实施方式中，向小叶施加的几何结构包括凸面（相对于在瓣膜底部进入的流体），其在小叶中心线处的曲率半径介于1-20mm之间，例如1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18 mm、19mm或20mm，优选地约12mm。发明人认为，具有这种特定小半径（与已知人工瓣膜50mm或更大的典型半径截然相反）的所施加的凸面几何结构导致小叶材料中的应力和形变更小且接合处的张力可能更小。这种几何结构还导致具有相对大体积的由小叶和支撑元件所限定的袋，在关闭期间所述袋将被流体填充。这可以有利于在打开后有效再次排空、防止例如血留在袋中并降低血栓形成风险。

[0055] 在另一种实施方式中，所施加的小叶的几何结构包括弯曲凸面，其中在小叶中心线处这种弯曲表面的弯曲高度为大于1mm，优选地大于2mm、3mm或4mm，最优选地约5mm。最大值固有地取决于瓣膜自身的外部尺寸，但通常为约10-15mm，例如10mm、11mm、12mm、13mm、14mm 或15mm。发明人认为，具有这种特定形状（与现有技术瓣膜0-1mm的典型高度截然相反）的所施加的凸面几何结构导致小叶材料中的应力更小且接合处的张力可能更小。应该注意的是，小叶表面的曲率可取决于瓣膜的直径，即较大直径的瓣膜可具有相应较大的曲率。

[0056] 在另一种实施方式中,形成小叶以使得小叶的自由边缘具有相对于关闭瓣膜所需的理论长度(例如,在具有至少两个小叶的大体圆柱形瓣膜的情况下,相对于经由瓣膜中心的接合处的自由边缘的两端之间的距离)额外的长度。为了产生沿着小叶自由边缘长度的至少1mm或至少3mm的优选接合高度,申请人发现(与心包材料的常规设计如Carpentier-Edwards PERIMOUNT或者纺织设计如上文所述的Frederic Heim的设计相反)产生额外的自由边缘长度是有利的。可以以不同方式产生这种额外长度。例如,在半径为R且具有三个相同尺寸的连接到支撑元件并均匀分布在接合处之间的小叶的大体圆柱形瓣膜的情况下,所需的理论自由边缘长度为 $2R$ 。通过使小叶具有至少与支撑元件相同尺寸的小叶,其自由边缘长度将为至少 $2\pi R/3$;从而产生了至少约1.05的过大(oversize)因子。通过将小叶和任选的支撑元件设计为比使用期间瓣膜或其支架的实际尺寸更大可获得更加过大。这可例如通过减小人工瓣膜的直径来实现,所述人工瓣膜包含通过压缩支架而具有匹配直径的小叶组装体和支架。发明人注意到 US2005/177227描述了具有3个小叶的圆柱形瓣膜,并指出了小叶自由边缘长度相当于半径R长度的2倍,因此比 $2\pi R/3$ 外周的对应部分小,从而保证了心脏舒张期间瓣膜的关闭。一般而言,发明人发现制造下述瓣膜是有利的,其中相对于关闭瓣膜所需的理论长度(例如,相对于经由瓣膜中心桥接接合处之间的距离所需的最小长度),小叶自由边缘具有至少1.07,优选地至少1.09、1.11、1.13或1.15,且优选地至多约1.4,更优选地至多1.3 的总过大或额外长度因子。换言之,自由边缘优选地具有至少7%,更优选地至少10%或15%,且至多40%或30%的额外长度。

[0057] 在另一种实施方式中,通过一个或多个方法步骤来产生小叶的额外长度,所述方法步骤选自如下的组:例如通过形成梯形样片材(即,其中对应于小叶的部分形成梯形的较宽下半部分且对应于支撑元件的部分形成片材的较小上半段的形式),或者形成锥形或圆锥形管状材料,来使片材预成型成特定形状;例如通过使用扣环或者压缩带支架的瓣膜来减小瓣膜的外周长,并改变小叶表面,然后将小叶最终固定在瓣膜中。

[0058] 在另一种实施方式中,制造这样的瓣膜:其中小叶沿着接合处连接到支撑元件,所述接合处从自由边缘开始平行于体液流(即,与瓣膜的纵轴平行)至少延伸一定长度。以这种方式,接合处上的应力不像在常规设计中那样集中在上沿的一点,而是遍布所述长度分配,这可增加耐久性。如果瓣膜包含刚性支撑物或支架,则支架优选地具有与小叶组装体相连的立柱作为形成接合处的一部分,从而产生稳定且持久的接合处。接合处可遍布小叶组装体或支架的高度延伸,但优选地具有距离流出侧1-9mm或1-6 mm的长度。显然接合处的长度可以与瓣膜的尺寸(高度)成比例。

[0059] 在另一种实施方式中,其中片材是弹性材料,片材的断裂伸长率为10%或更小。本发明方法的一个优点是低延伸片材(即,可延伸性大幅减低且具有低得多的断裂伸长率的材料)也可用于形成瓣膜假体的小叶,这与现有技术的教导是完全背离的,现有技术教导使用允许约15%或更多弹性延伸的材料(模拟天然小叶材料的延伸性能)。使用期间较少延伸被认为在植入后提供更持久的小叶和瓣膜,不仅从机械视角看是如此,而且还由于物体延伸可引起胶原在该物体上蔓延。因此,本发明小叶的低延伸特征能够减小潜在胶原或连接组织过度生长的动力或使其减至最小,否则这将导致小叶增厚和移动性损失且可能引起病灶性血栓或其它赘生物。一般而言,组织过度生长或纤维化可导致小叶压缩,这将导致瓣膜功能不全。优选地,在根据本发明制造的表面中,片材在使用期间的伸长率小于9%、8%、

7%、6%、5%、4%、3%、2%或甚至1%。类似地,在比作为小叶使用期间更高的负载下出现时,这种片材的断裂伸长率小于9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或甚至1%。不想局限于任何理论,发明人认为,向小叶施加在没有负载的情况下几何结构能够提供一定的最小接合高度,这显然允许使用延伸性低或具有高机械拉伸阻力的片材;即具有高抗张模量(也称为杨氏模量)的片材。

[0060] 虽然例如猪肠黏膜下层(CorMatrix™)是可用于产生瓣膜假体中的小叶的天然弹性片材(参见例如Zaidi等人,doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.081),但在一种实施方式中,片材是包含一种或多种断裂伸长率为10%或更低的弹性纱线的纺织结构。如一些上文所引用专利出版物中所示,纺织结构也可以适用于制造小叶。纺织材料容易在工业上以大且可控制的规模生产。通过使用断裂伸长率小于10%,优选地小于9%、8%、7%、6%或5%,优选地介于1-5%之间的纱线,能够容易获得上文所述的低拉伸优点。可以利用如针织、编织或织造的技术来制造纺织结构或织物。

[0061] 在另一实施方式中,纺织结构是由一种或多种纺线或纱线制成的织造织物。织造结构相较于例如针织结构或编织结构的优点为:通过应用各种织造技术,和通过使用各种纱线作为经线和填充纺线(或纬线),能够容易地包含期望的(非拉伸或低拉伸)拉伸性质和形状或形式。未发现织造模式特别关键,本领域技术人员能够利用一些实验结合所选纺线来选择模式以获得期望的性质。典型地,发现具有常用模式(如平纹、斜纹或编篮纹织造模式或不同模式的组合)的织造织物能够提供良好性能。

[0062] 一种或多种纺织结构可被用作形成小叶和小叶组装体的片材。合适的方法包括:由单独的片状片材或纺织结构形成每个小叶和支撑元件,然后将各个片连在一起;由一种纺织结构形成多个小叶并由单独的纺织结构形成多个支撑元件,然后将两部分连在一起;和使来自一种纺织结构的多个小叶和支撑元件形成小叶组装体。例如,具有三个小叶和支撑元件的小叶组装体可因此由6、4、2或1片纺织品(优选织造织物)制成。由一种织造织物形成小叶组装体的合适方法包括:应用双重织造(double weaving)技术,其产生多层织造织物,如在一侧开放的所谓的双幅织物,或者扁平化管状织物,如下文进一步所描述。

[0063] 在另一实施方式中,小叶的自由边缘被织成织边。织造织边或简单织边是织造纺织结构的自修整边沿。织边避免纺织结构散开或磨损,但与其它类型的稳定化边沿或经修整边沿截然相反,织边是实际织造工艺的结果,而不是附加工艺步骤(例如切割、熔化、缝合或用于提供稳定化边沿的其它工艺)的结果。在织造纺织结构中,织边通常(但不一定)平行于经线延伸并且是由退出后围绕最后一根经线回环到织物中的填充纺线形成的。如果像在梭织工艺中那样连续不断地供应填充纺线,则固有地产生织边,但也可以在没有梭织操作中通过在每次交织和切割后塞入填充纺线的边界(fringed)端来产生织边。另一种方法是:利用所谓的纱罗织边设计引入附加的纺线,所述纱罗织边设计在织物的边沿锁定最外边的纺线末端。通过将自由边缘织造成织边,这种自由边缘被提供为固有机械稳定的边沿,而无需使用附加工艺步骤(例如熔化或缝合)。附加工艺步骤可使瓣膜制造工艺整体复杂化,并且还可产生副作用,例如在熔合松散的纱线末端后纱线的机械性质改变(例如,刚度提高、耐磨性降低或强度降低),或边沿缝合后局部增厚且织物的柔韧性降低。尽管如此,这种附加边沿修整仍可被适当用于使用来制造人工瓣膜的织造织物的边缘稳定;例如,在制造稍后将切成期望的长度以形成例如小叶的连续或环状织造织物的情况下便是如此。制造稳

定化边沿或经修整边沿的合适实例有热切割织造织物,例如利用激光或利用电子热切割机(也称为热切刀,其允许在可控的单个步骤中同时切割和熔化热塑性纤维织物)热切割织造织物。或者,可在织造织物期间在将要切割织物之处包含具有纱罗设计的纺线。

[0064] 特别地,已发现,将纺织结构织造成包含叠层的多层结构是有利的,所述层优选地通过在期望位置交叉经线或填充纺线而互相连接,或者通过在织造后缝纫或缝合而互相连接。申请人意识到,通过应用其中产生包含多个叠层的织造纺织结构的织造工艺(这种工艺通常被称为“双重织造”工艺且通常用来制造装饰性织物),支撑元件和小叶可以在一个织造工艺中以相同的纺织结构形成,即作为这种纺织结构的不同层(或者作为不同层中的节段)。同时,小叶和支撑元件可在所述结构或者随后的小叶组装体中获得共同构型,所述共同构型对应于最终瓣膜中需要具有的小叶和支撑元件的共同构型,并且接合处也可(至少部分)作为织造工艺的直接结果而得到。在这种多层织造中,可以以开放边沿(通常具有织边)的形式制造各层的纵向侧,或者可通过在两个层的边沿连接两个层使各层的纵向侧成为封闭边沿。考虑到用在身体导管(如血管或动脉)中的瓣膜的尺寸,用来制造小叶组装体的纺织结构的宽度将处于厘米数量级。对于(工业)织造织物生产来说,这种尺寸可能显得相对较小,但适合这种目的的织造方法、织造模式和机器在本领域是已知的;例如通常用于制造胶带和带状物的一般被称为窄幅织物织造(系统)的那些。在这种织造设备中,通常可单独控制每种经线的移动以制造多个层,和各层之间的各种连接。关于这种织造方法的其它信息可在因特网上获得,例如关于双重织造的其它信息可在通过http://www.cs.arizona.edu/pattens/weaving/webdocs/opr_rgdw.pdf 能够获得的文件中得到。

[0065] 在一种实施方式中,由一片扁平织造织物通过以下方法制造小叶组装体:折叠扁平织造织物自身,通过连接末端形成管状构型,并在两层之间产生另外的连接以限定小叶和支撑元件。

[0066] 在另一种实施方式中,通过双重织造工艺来制造单一的织造纺织结构,从而产生了双层织造织物,例如所谓的双幅织物,其在开放侧具有两个织边且相对的封闭侧具有连续折叠线。在这种结构中,一层将形成支撑元件且另一侧将形成小叶。层的宽度由经线数目和经线尺寸决定,且可通过改变每层中经线各自的数目来使两层具有相同或不同的宽度或尺寸。在这种织造工艺中,可通过从一层到另一层地使经线和/或填充纺线交叉从而在层之间产生另外的连接;这种方式例如通过连接线(其可以是接合处)至少部分地限定了小叶。连接各线的空间排布将限定小叶及其自由边缘的形状和尺寸,和相应支撑元件的形状和尺寸。小叶可被制造为具有比相应支撑元件更大的尺寸,以在最终瓣膜中产生自由边缘的额外长度,这是通过相对于小叶的支撑元件(局部)增加小叶(形成小叶的层)中填充纺线的数目。

[0067] 可在不连续工艺中(如在传统织布机上利用与经轴(beam)相连的经线)以独特长度的织物的形式制造织造织物(包括如上所述的双幅织物),也可以通过将经线连续供料至经轴在连续织造操作中以独特长度的织物的形式制造织造织物(包括如上所述的双幅织物)。在后一种情况下,产生了连续(或环状)织物,其可被切成期望的长度。在这两种情况下,可通过将织物边沿与经线(或切割)末端连在一起从而将所获得的织物片制成管状结构。双层织造织物然后导致管状结构,其中支撑元件将形成外部且小叶在结构的内部。在这些实施方式中,经线平行于自由边缘运行/延伸,所述自由边缘是织物的织边(类似于支撑

元件的上沿)。

[0068] 在另一种实施方式中,通过产生无缝管状织物(也被称为扁平化管状织物、扁平织造管状织物或中空伸长织物)的双重织造工艺来产生织造纺织结构;因为所述织造纺织结构是由连续填充纺线产生的,所述连续填充纺线在每次交织后在每个侧边沿处从形成第一层的一套经线到形成另一层的另一套纱线交叉。应该注意的是,在这种情况下,使用不均匀的经线总数来排除织造错误,这在本领域通常被称为“错误更正管状织造”(error corrected tubular weaving)。

[0069] 在一种替代性实施方式中,使用环状经轴(如圆形或三角形经轴)来制造管状织造织物。此外,除了单管结构或单通道结构之外,还可以使用多套经线和经轴、特定设计的环状经轴(即,具有相连末端的经轴,如圆环)、和/或在层或管状结构之间特定交叉模式的纺线来制造多通道或多层管状织造织物。

[0070] 同样如上所述,可以在连续织造工艺中或者在不连续制造操作中制造管状织物。在本发明的一种实施方式中,方法包括:连续织造,和随后将产生的环状(多)管状织造织物切成期望的长度。管的一个切割末端将形成小叶的自由边缘,但由于在管中纵向运行/延伸的经线在切割后将伸出织物边沿,所以应用修整步骤以使切割末端稳定化。对于管状结构的两端来说,可采用各种修整方法,优选地向由热塑性聚合物纤维制成的织造织物应用热处理。更优选地,通过使用热切刀或其它热切割方法来组合切割和修整。修整切割边沿之后,可部分地反转管,即管的一部分将在管内形成管;通过在管之间产生连接,外部将形成支撑元件且内部经形成一个或多个瓣膜小叶。

[0071] 在另一实施方式中,通过不连续织造工艺一片一片地制造管状织造织物。这具有以下优点:可以通过不将经线直接连接到经轴上而是通过附加的纺线和/或弯曲部分连接到经轴上,例如使用本领域已知的Pueblo-Nava jo 或经线织边系统,在经线中织造织边。

[0072] 在一种示例性实施方式中,制造大体圆柱形的管,任选地使其末端稳定化,随后部分地反转管以在管内产生管。在这种情况下,小叶的自由边缘将具有与相应支撑元件大体相同的长度;这种方法具有约5%的额外长度。在另外的实施方式中,制造锥形管,优选如US5800514或US2014/0135906 中所述通过使用包括逐渐改变织造织物中经线数目的织造工艺来进行。提供了一定长度的管状织物,其一端的第一直径比相对端的第二直径大,优选大至少2%或5%,且其具有第一直径向第二直径的逐渐转变,任选地使末端稳定化。然后部分地反转管以使得内管比外管的内径大;这意味着小叶的自由边缘将具有多于5%的额外长度。下文利用附图进一步描述的多层管状结构可以以类似方式被加工以形成用于本发明方法中的小叶组装体。

[0073] 优选地,使用包含一种或多种断裂伸长率为10%或更低的弹性纱线的纺织结构作为制造小叶组装体的片材。在另外的实施方式中,弹性纱线的线密度小于120dtex,优选地弹性纱线的线密度小于100dtex、80dtex、60 dtex、50dtex、40dtex、30dtex、20dtex或甚至15dtex,优选地弹性纱线的线密度为至少5dtex、7dtex或10dtex;例如弹性纱线的线密度介于5dtex 和30dtex之间或者介于7dtex和15dtex之间。申请人发现,应用由稀薄纱线制成的纺织结构来制造人工瓣膜可具有一个重要的优点(注意:虽然 dtex不是表示实际尺寸或空间长度的参数,但实际上其相当于纱线直径,因为用于制造纱线的大部分合成材料和天然材料的密度为约 $1\text{kg}/\text{dm}^3$)。特别地,申请人发现,在纺织结构中使用这种稀薄纱线导致非常

柔韧的织物,从而使得在脉动负载下小叶能够快速响应。柔韧小叶还能够容易地与支撑元件相一致地排列,从而产生大的有效孔口;并且还在接合处引起较少负载。此外,申请人发现,使用这种稀薄纱线倾向于具有相对低孔径和低渗透性的纺织结构,在织造结构的情况下尤其如此。连同上文提到的血栓形成风险降低,这可有助于瓣膜良好的生物相容性、高效能以及耐久性。

[0074] 类似地,申请人发现以下情况对最佳性能是有利的:单层纺织结构(优选织造织物)的厚度优选地为至多200 μm 、150 μm 、120 μm 或100 μm 且至少20 μm 、30 μm 、40 μm 或50 μm ,例如40-150 μm ,优选50-100 μm 的厚度。在织造织物的情况下,这种层厚度通常相当于在经线和填充方向上线密度为5-50dtex的(UHMWPE)细丝的平纹组织、编篮组织或斜纹组织。

[0075] 在另一实施方式中,纺织结构包含高性能聚合物细丝,所述细丝优选地具有至少1GPa的高抗张强度或韧性和至少30GPa的高抗张模量。实例包括碳纤维、芳族聚酰胺纤维、芳族聚酯纤维和超高分子量聚烯烃纤维。优选地,纺织结构包含超高分子量聚乙烯(UHMWPE)纤维,更优选地纺织结构包含至少80质量%的韧性为至少2GPa的UHMWPE细丝,更优选地经线和/或填充纱线实质上由UHMWPE细丝组成。已发现这种复丝丝线理想地适合用在用于制造瓣膜假体的小叶和支撑元件的织造织物中。UHMWPE 纱线耐用、可被制成具有期望的机械性质且医用级是可商业获得的,所述医用级是几乎不致免疫的。特别地,优选使用固有粘度(IV)为至少5dl/g、优选地至少10dl/g、更优选地至少15dl/g的UHMWPE纱线。优选地,IV为至多40dl/g、更优选地至多30dl/g、甚至更优选地至多25dl/g或20dl/g。IV 是根据方法PTC-179(Hercules Inc. Rev. 1982年4月29日)在135 $^{\circ}\text{C}$ 下在十氢化萘中测定的,溶解时间为16小时,使用量为2g/1溶液的DBPC作为抗氧化剂,其中将在不同浓度下测量的粘度外推至零浓度下的粘度。特别优选的是凝胶纺成UHMWPE纱线,其杨氏模量通常为30GPa或50GPa。优选地, UHMWPE纱线的韧性为至少1.2GPa。优选地,根据本发明使用的纱线包含至少90重量%的UHMWPE纱线;最优选地,根据本发明使用的纱线由 UHMWPE纱线组成,并具有至少50GPa的杨氏模量。UHMWPE纱线的一个优选实例是可从荷兰的DSM获得的Dyneema Purity[®]纱线。这种类型的 UHMWPE纱线是特别优选的,其是低dtex版本的可用的医用级纱线,该纱线的断裂伸长率通常为约2-4%。在室温(即约20 $^{\circ}\text{C}$)下,在ASTMD885M中所指定的复丝丝线上,使用标称隔距长度为500mm的纤维、50%/分钟的十字头速度和“Fibre Grip D5618C”型Instron 2714夹具来定义和测定 UHMWPE纱线的抗张强度(或强度)和抗张模量(或模量)。基于测量的应力-应变曲线,模量被测定为介于0.3-1%应变之间的梯度。为了计算模量和强度,将测量的张力除以纤度(通过称量10米纱线来测定纤度);假设密度为0.97g/cm³来计算以GPa计的值。超高分子量聚乙烯可以是线性的或分支的,但优选使用线性聚乙烯,因为制造纱线期间通过拉伸可获得非常高的韧性和模量。线性聚乙烯在本文中被理解为表示:每100个碳原子具有少于1个侧链、优选地每300个碳原子具有少于1个侧链的聚乙烯;侧链或分支通常含有至少10个碳原子。通过FTIR在2mm厚的压缩成型膜上测定UHMWPE样品中侧链的数目,其中使用基于NMR测量值的校正曲线量化在1375cm处的吸收(如在例如EP0269151中)。

[0076] 在另一种实施方式中,通常在片材是由半结晶热塑性聚合物形成的情况下,形成小叶组装体可还包括:通过使小叶与期望形状的模具接触来塑造小叶的形状,任选地将模具加热至比片材的熔点(即,制成片材的聚合物的熔点;聚合物熔点测定请参见ISO11357-

3) 低3-60℃(优选地5-40℃) 的温度,任选地使片材蠕变成型(即,改变其尺寸),并使其经受受控的松弛和/或可塑拉伸以与模具的至少部分一致。例如W02010/020660中描述了这种热成型工艺。利用这种实施方式,可进一步微调小叶的几何结构,例如以产生某一曲率或以满足某些临床要求。

[0077] 在另一种实施方式中,同样通常在片材实质上由半结晶聚合物形成的情况下,所述方法还包括以下步骤:通过涂覆涂层或任选地在模具中排布片材(优选纺织结构)来降低片材的渗透性,加热至比聚合物的熔点低3-15℃的温度,和保持在比聚合物的熔点低3-15℃的温度下持续10秒-2小时以赋予纺织品中相邻细丝和/或纱线之间的局部连接。取决于纱线的横截面及其在纺织结构中的排布(例如织造类型),降低纺织结构的渗透性可以是有利的。在这种实施方式中,制造纱线的聚合物的热机械性能可用来改善纺织结构的渗透性。

[0078] 在另一种实施方式中,人工瓣膜还包括支架(也称为刚性承载结构或框架)且所述方法还包括:使至少一个小叶和支撑元件连接到支架。可通过使用一种或多种连接工具来进行连接,优选通过应用缝线来进行连接。合适的缝线具有这样的强度性能,使得用作人工瓣膜期间在负载下能够获得持久连接。优选地,缝线是通过使用与小叶和支撑元件中的纱线强度类似的缝合材料和纱线制成的,更优选地是通过使用合适尺寸或线密度的纱线或缝合物制成的,所述纱线或缝合物包含至少80质量%的与小叶和支撑元件中的纱线类型相同的纱线或者基本上由该种类型的纱线制成。

[0079] 关于刚性承载结构或支架的使用,这种支架通常包含刚性构件,且往往为环形或圆柱形。适合制造支架的材料包括刚性聚合物、纤维增强聚合物、金属和金属合金、陶瓷及其组合。合适的刚性聚合物包括聚缩醛、dextroplast、聚氨酯、聚乙烯、聚砜、聚醚砜、聚芳基砜、聚醚醚酮和聚醚酰亚胺。合适的金属包括生物相容性金属,例如不锈钢,钛,钴合金例如Elgiloy[®](钴-铬-镍合金)和MP35N(镍-钴-铬-钼合金),以及Nitinol[®](镍-钛合金)。此外,可以由陶瓷材料生产支架,所述陶瓷材料例如热解碳、碳化硅或碳化金属、羟磷灰石和氧化铝。也可以由碳例如石墨生产合适的支架。优选地,支架至少部分由超弹性合金或形状记忆合金制成,例如Nitinol[®](镍-钛合金),其既可作为超弹性材料,亦可作为形状记忆合金。这种支架允许容易地将瓣膜假体插入体内的期望位置。插入之前,使可自膨胀的支架达到第一(相对低的)温度,在该温度下其具有紧密构型。这种紧密构型允许使用微创手术时容易地将支架(和与其相连的瓣膜)插入体内。放置支架后,由于体温,形状记忆合金将升温并改变相,从而改变其形状。例如对于Nitinol[®],将在奥氏体相和马氏体相之间发生相变。因此,支架将膨胀并从而产生对周围组织的夹紧力。在另一种构型中,Nitinol[®]是超弹性材料且可有弹性地变形直至材料应变为约10%,因此瓣膜朝向紧密形状变形是可能的,仍然允许在放置后弹性展开至最终形状。

[0080] 通过本发明的方法制造的人工瓣膜可以无支架或者可包含与小叶组装体相连的支架。无支架瓣膜或小叶组装体还可被用作有瓣膜的接枝或有接枝的瓣膜;这意味着其支撑元件层可以连接到血管壁或动脉壁并起接枝的作用,以(部分)替代或加固脆弱的脉管或动脉瘤脉管。在这种实施方式中,可进一步处理小叶组装体的外部(支撑元件层)以降低渗透性,例如通过提供涂层或者另一层材料来处理。具有支架的人工瓣膜提供一些其它优点,例如可以使用导管系统通过微创技术植入。在一种实施方式中,方法因此还包括:将小叶组

装体连接到支架。

[0081] 在另一种实施方式中,人工瓣膜包含两个上文所限定的小叶,其中第二小叶充当第一小叶的关闭表面,反之亦然。人工瓣膜也可以包含三个小叶,在这种情况下,每个小叶充当另外两个小叶的关闭表面。

[0082] 本文所述人工瓣膜可用于代替哺乳动物瓣膜(如人静脉瓣膜或心脏瓣膜),取决于人工瓣膜中任选使用的支架的类型,通过手术治疗、通过传统操作或通过微创和经皮技术进行。

[0083] 除了上述实施方式之外,现在将利用一些示意图进一步解释人工瓣膜和制造这种瓣膜的方法,所述示意图不一定按比例,并且为了清楚起见可能未显示所有特征或组件。不同图中相似的参考数字指的是相似特征。

[0084] 图1包括子图1A-1I,其示意性显示了形成人工瓣膜的方法的一种实施方式的各个步骤。图1A中描绘了织布机100,该织布机具有4个经轴(或换经纬档)101、102、103和104。经纱10连接在顶部的两个经轴101和103之间,以及底部的两个经轴102和104之间。以这种方式,可以使用一种织布机装置,在一种织造工艺中形成具有两个叠层的纺织结构。出于清楚的原因,没有显示织布机的常见其它部分,例如综框(或通丝具),其中综丝与一层中(或者所有两层中)预定模式的经纱隔开以形成能够穿过填充纱线(也称为纬线)(携带填充纱线的梭子或投梭)的畅通空间(或经纱开口);和任选的用于将填充纱线推向织口的短棒(bat)(或筘)。经纱可连接到经轴上(通常用于不连续工艺),或者可利用经轴101和102作为导引构件连续供应,且在这种情况下,103和104代表用于接收制成的双层织物的单个织物轴。图1A中所示的填充纱线11是在纺织结构1的上层3中通过使填充纱线与上面的经纱交织(例如形成平纹组织)而织造的,并在层3的边沿5上朝向折叠线12往回传送,在此处,其是在下层2中织造的直至其到达该下层的边沿4并朝向折叠线12往回传送。请注意,为了清楚起见,使得折叠线在图中比在实际中看起来更大。以这种方式,边沿5和4形成织边。织造过程继续直至纺织结构具有期望的尺寸。结果是双层织造纺织结构,其包含具有织边4的第一独特(distinct)层2和具有织边5的第二独特层3。通过使填充纱线从一层向另一层传送,层2沿着折叠线12与层3相连。这些层2和3将分别形成最终瓣膜的支撑元件和小叶,且折叠线12可形成支撑元件和小叶之间连接的一部分。一种替代性实施方式还包括:通过交叉各层之间而非在折叠线处的纱线来交织层2和3,以产生另外的连接并在层中形成例如更多节段(sections)。

[0085] 在织布机100上织造纺织结构1之后,如图1B中所示,从织布机释放纺织结构1。现在很清楚,纺织结构被织造成双层组织(或双幅)布,其具有独特层2和3,每一层分别具有织边4和5。经纱10在非织边边沿处在超出实际纺织结构少量长度上延伸。在该阶段或稍后,可任选地使这些边沿稳定化。

[0086] 在下一步中,如图1C中所示,进一步添加缝线22(紧挨着折叠线12)以连接层3和2。通过向这种结构中添加两条缝线22,层3被分成三个单独的节段,它们对应于瓣膜中单独的小叶。

[0087] 在下一步中,如图1D和1E中所示,将两个非织边边沿放在一起(即,结构的近端和远端被配置在彼此的顶部),以使得纺织结构形成管状结构。在图1D和1E中能够看到,层3的小叶位于结构内部,而层2的支撑元件位于结构外部。在环的封闭物9处,纺织结构的两个边

沿的经纱10汇合。随后,加工环的封闭物9以确保使用时该封闭物能够抵挡施加在人工瓣膜上的机械力。首先,可切割松散的经纱末端,然后如图1E中所示,朝向层2的表面折叠封闭物9,之后利用缝线30加固封闭物9。或者,首先卷起折叠末端,然后朝向层2折叠。以这种方式,任何松散的经纱末端均不再自由暴露,但缺点是:卷起的封闭物9比非卷起的封闭物略微更厚。另外的替代选择是:使边沿稳定化,然后缝合到层2。

[0088] 在另一步骤中,如图1F中所示,添加额外的缝线31,例如沿着U形线,所述缝线进一步连接层3的节段和层2中的相应节段,以更好地限定小叶或制造3D样形状。图1F中显示了一段管状结构,该管状结构展示了支撑元件和小叶的一种组合。可以看到,小叶的自由边缘由织边5形成。从自由边缘开始,产生的连接包括,缝线22和缝线31。缝线22和31也可以是连续的,即缝线22可以不遍布瓣膜的整个高度,而可以偏斜并继续形成标示为31的缝线的U形曲线。以这种方式,小叶和支撑元件共同形成袋。通过占据邻近支撑元件的位置,小叶可打开最终瓣膜;通过占据远离支撑元件延伸的位置,小叶可关闭最终瓣膜。

[0089] 现在参考图1G,为了甚至更好地塑造小叶和袋的形状,可以使用模具 37。缝合连接线31之前,模具37可变换小叶的形状,任选地通过在边沿5 向上牵拉小叶来进行。以这种方式,沿着小叶在瓣膜的中心和最低点之间产生了额外长度。产生这种额外长度的另一种方法是:通过在层3中使用比层2中更多的经纱,已织造比层2中更大的层3(中的节段)。图1F和1G 所阐释的步骤也可以在连接到支架期间或者之后进行。

[0090] 现在参考图1H和1I,使产生的纺织结构或小叶组装体连接到圆形线材支架40以制造瓣膜400。小叶组装体被放置在支架内且可利用缝线33在其底部缝合到支架上,并利用缝线32在顶部缝合以连接支撑元件2。这种缝线32优选地继续将小叶和支撑元件与三支架柱41(见图1I)连在一起,这种连接还形成最终接合处。图1H中还描绘了三个小叶的自由边缘5。在这种形式中,瓣膜400被处于中立位的小叶的接合关闭。如果自由边缘5邻近支撑元件2(即,邻近支架40的壁),则瓣膜400将打开。图1I中描绘了支架构型及其柱41的一些更多细节。在圆周连接织物之后,在缝合处32产生结36作为该缝合处的连接点。在一种替代性途径中,可以在该阶段产生缝线33;然后可以使用临时连接35来保持结构在缝合到柱41期间处于恰当的位置,之后可将其移除。图1I显示了一种替代性实施方式,其中小叶组装体伸出支架底部,且这部分可在另外的步骤中被折叠到支架之外并与其连接。其优点可以是:植入后更顺利地适应脉管或动脉。

[0091] 在一种替代性实施方式中,不在形成过程早期使用缝线22(如图1C中所示),而是围绕支架40(在该阶段,支架被保护性塑料片覆盖)或另一种成形构件(如短棒)紧紧缠绕双重织造纺织结构本身(如图1B中所示),并将封闭物9的四层缝合在一起。之后,小心移除支架,并将管状结构放置在支架内。然后,提供对应于缝线31、32和33的缝线(缝合线)以形成小叶尖瓣并将纺织结构固定在支架上。

[0092] 图2由子图2A、2B和2C组成,其示意性显示了用于制造根据本发明的人工瓣膜的纺织结构的各种视图。在图2A的实施方式中,给出了与如图 1A中所示在S方向上的纺织结构1的填充纱线平行的横截面。可以看到,填充纱线11在层2和3中与经纱10交织,从而形成了平纹组织。通过使用图1 中所描述的双重织造方法,层2和3分别具有纵向(即,平行于经纱)织边 4和5。折叠线12处的填充纱线从层2到层3传送,反之亦然,从而形成了小叶和支撑元件之间的最终连接的一部分。在图2B中,给出了如图2A中所示的在V方向上的这种纺织结构的

侧视图。在该视图中,仅示意性描绘了织边4和5。

[0093] 在一种替代性实施方式中,如图2C中所描绘且代表与图2B中相似的视角,使填充纱线与经纱交织以使得在纺织结构中形成交叉线220。纺织结构1现在包含在两层中的共6个节段,即顶层中的节段2'、2"和2'''以及底层中的节段3'、3"和3'''。在左交叉线220,四个节段2'、2"、3'和3"符合一条线,该线将对应于最终瓣膜的接合处(的一部分)。为此,经纱从节段2'到节段3"传送且经纱从节段3'到节段2"传送,在织造期间这是通过综丝和经纱的移动模式控制的。通过这种方法,不仅获得了共同(mutual)构型,其中每个节段对应于支撑元件或小叶,而且作为织造工艺的直接结果,形成了小叶-支撑元件连接,并具有与织物本身相似的强度。这还意味着:需要添加较少缝线(或甚至不需要添加缝线)以形成最终接合处,包括连接到支架。相应的织造工艺发生在右手交叉线220。通过连接如图2C中所描绘而获得的结构的高端,获得了管状的三小叶结构。

[0094] 图3由子图3A、3B和3C组成,其示意性显示了根据本发明所施加的几何结构,和根据现有技术的几何结构。在每个示意图中,描绘了穿过具有两个相对立的小叶3和3'的瓣膜的中心线的横截面,所述瓣膜在没有负载时处于关闭但中立位,所述小叶在所描绘的横截面中在各自的最低点120和120'与其各自的支撑元件2和2'相连。请注意,对于具有三个小叶的瓣膜,穿过一个小叶的中心线的平面可与相对立小叶的中心平面呈60度的角度。

[0095] 图3A显示了当例如根据Heim的方法(参见上文提到的参考文献 Materials and Manufacturing Processes)制造时,没有脉动负载时,向两个小叶所施加的几何结构。在瓣膜中心,没有负载时,中立位中存在大间隙G。在脉动负载下,该间隙将关闭并通过扩展小叶材料(约15%,部分由于聚酯纱线的延伸,部分由于纺织品中纱线的重排)而进一步打开,从而模仿天然瓣膜的动力学。没有脉动负载时,小叶的曲率半径为约50mm。

[0096] 图3B显示了在根据本发明的人工瓣膜中小叶组装体的横截面。在没有动脉负载处于中立位时,相对立的小叶3和3'具有施加的几何结构,这使得它们沿着自由边缘长度彼此邻接,因此也在瓣膜中心彼此邻接,从而形成在该横截面上的接合高度为H的接合700。在这种实施方式中,接合高度H在中心为6mm并跨越每个小叶的自由边缘长度以至少0.1mm延伸(其底部用参考数字300来表示),其中取决于接合处的长度,也可甚至更大地朝向接合处。每个小叶的几何结构还包括在关闭表面H的顶部和各自与支撑元件的连接之间延伸的凸面,其中图3B中的瓣膜的横截面中显示了最低点120和120'。每个凸面远离各自的支撑元件2和2'凸起。

[0097] 图3C中显示了:通过微小的液体静压(其是由用所示的水600填充袋而产生的),可更容易地检查所施加的几何结构和接合高度(包括具有自由边缘长度的关闭“带”的形成)并估计其尺寸。应该注意的是,由于自由边缘的额外长度(比跨越支撑元件之间的距离并接牢实际所需更多的纺织长度),在一些点处当通过用水填充瓣膜来使其关闭时,关闭表面中可存在褶皱或小开口(通道)。但这种开口不是持久的,其将在实际使用中通过脉动被关闭。还可以通过弯曲高度h来表征小叶的曲率,弯曲高度h被定义为连接最低点和瓣膜中心的自由边缘的直线与中心线之间的最大正交距离。

[0098] 图4由子图4A和4B组成,其示意性显示了根据另一种实施方式产生的连续结构,所述实施方式与结合图2C所述的方法一致。在这种实施方式中,利用两种填充纱线(每层一种)织造纺织结构1,以使得顶层2和底层3在两侧(4、4'、5和5')都有织边。在宽度方向上,层

2比层3要大,这是通过使用更多经纱实现的;请注意,对于这两层,仅在边沿处描绘了经纱10。在产生的小叶组装体中,支撑元件将因此更长并远离小叶延伸;且因此可用于例如围绕支架折叠。织边5或5'可形成在所产生瓣膜中小叶的自由边缘。在一种替代性实施方式中,延伸的支撑元件层可用于将小叶组装体连接到脉管壁或动脉壁,从而起接枝的作用以(部分)替代或加固脆弱的脉管或动脉瘤脉管。这种小叶组装体(同样没有支架)可因此起瓣膜和接枝的作用,并可被称为有瓣膜的接枝或有接枝的瓣膜。在这种实施方式中,可进一步处理小叶组装体的外部(支撑元件层)以降低渗透性,例如通过提供涂层或者另一层材料来处理。

[0099] 利用额外的填充纱线扩展底层以增加小叶(的自由边缘)的尺寸。当达到小叶的期望额外长度时,利用保持杆105拉回层3以使得顶层的填充线与底层的填充线一致,如图4A中所示。然后交叉底层经纱和顶层对应部分的经纱以形成交叉线220;这还显示在图4B中。这些交叉线提供接合处,所述接合处至少在由交叉线220形成的长度上,从自由边缘开始,平行于在由结构1形成的最终瓣膜中的纵轴延伸(对应于图1中所概述的方法)。织造后,可将产品切成期望的长度,然后连接以形成管状结构,并任选地连接到支架。

[0100] 或者,小叶可被制成比支撑元件更大。在另外的替代方法中,通过使填充纱线与另一套经纱交叉从而在一个边沿处形成折叠线。

[0101] 图5示意性显示了如何织造织边,甚至在垂直于经线方向WA的边沿织造织边。在这种情况下,与经轴101相连的是停留物(stay),其包含多个弯曲部分62。经纱10各自形成一个环,且这些环中的每一个均利用停留物的弯曲部分连接到经轴,所述停留物因此在经轴101和所述环之间延伸。填充纱线11与经纱10在填充方向WE上交织。在这种特定实施方式中,使用绳索60来将所述环固定到弯曲部分62上。为此,绳索60穿过经纱的每个环沿着边缘13延伸,并利用上文所示的停留物连接到经轴。在这种情况下,绳索60是经纱的一段并作为填充纱线11进一步继续,因此没有松散末端与边沿13相邻。

[0102] 通过使用这种方法,在边缘13的经纱形成环,因此在该边缘处是连续的,该边缘因此形成织边。在这种情况下,织边在垂直于经线方向WA的填充方向WE上延伸。因此,所产生的扁平织物至少在其三个边沿处具有织边。在经线中形成织边的这种方法还可适当地用于形成非扁平结构而是例如管状纺织结构,其中该边沿或边缘对应于最终瓣膜的小叶的自由边缘。在后面的附图中示意性描绘了这种管状纺织结构的实例。

[0103] 在另一种实施方式中,弯曲部分使经轴与经纱环直接相连。为了防止填充纱线的自由端,优选地以环绕经纱之一(如果织物是扁平织物,则靠近织物一侧的纱线是有利的)的方式缠绕填充纱线,随后使用填充纱线的两端作为单独的填充纱线进行织造。

[0104] 发明人发现,制备具有平行于填充纱线的织边的织造织物时,使用 UHMWPE 纱线作为填充纱线是特别有利的,因为这种纱线倾向于横向调整,以在移除停留物或弯曲部分时填充经纱的环。可以从理论上推断出(不想局限于此):关于具有非常高强度和模量的纱线来说的这种出乎意料的发现与UHMWPE的低摩擦系数和UHMWPE纱线的弯曲柔韧性的组合有关。

[0105] 图6由子图6A-6F组成,其示意性显示了另一种实施方式中的各个步骤,在这种方法中,使用管状(环状)织造纺织结构来制造用于瓣膜的小叶组装体。

[0106] 图6A(经线方向被表示为“WA”,填充方向被表示为“WE”)显示了织造的管状纺织结

构1,其由管状内层2(对应于图6E中所描述的最终瓣膜的支撑元件)和具有三个节段的外层3(其将对应于在自由边缘具有额外长度的小叶)组成。外层和内层沿着三条线220连接。在这种实施方式中,管状内层2具有织边4且层3具有织边5,这是由例如图5中所述方法使用特定设计的经轴产生的纺织结构。或者,在连续织造工艺中制造这种结构,随后将其切成期望的长度并产生稳定化的边沿。层3中的小叶节段通过交叉线220(对应于图2C中所描绘的交叉线220,但在这种情况下填充纱线交叉,而在图2C中经纱交叉)与层2中的支撑元件相连。

[0107] 图6B给出了图6A的纺织结构的顶视图(或横断面视图)(在经线方向上)。图6C给出了相同的视图,但其中由其原始扁平化形式的纺织结构现在被配置为使得层2形成环状管。层3的小叶节段遍布这种管的表面延伸并在交叉线220汇合。在下一个工艺步骤中,将图6C的纺织结构由里向外翻,这导致如图6D中所描绘的结构。在该阶段,对纺织结构进行加工以使得支撑元件2在外部,且小叶3在内部,从而形成图6E中以等距视图显示的小叶组装体或瓣膜400(处于关闭瓣膜构型)。

[0108] 图6F中示意性描绘了使用类似于上文所述方法的方法的纺织结构的一种替代性实施方式,在这种实施方式中,层2(不同于图6A中所示的结构)比层3延伸更长距离。在这种实施方式中,层3中的小叶节段的边缘5形成织边(例如,使用环状经轴并使用图5中所描绘的方法),且层2的边缘被织造成规则边沿,其中经纱在该边沿是不连续的(例如不连续的,因为它们被切割以从织布机释放结构)。为了简单起见,类似于图6A,仅描绘了经纱10的一些末端。以与图6A的结构相同的方法(即,通过反转),可使这种纺织结构形成瓣膜。所产生小叶组装体的优点为:支撑元件更长,远离实际小叶延伸,因此可用于例如连接到在制造人工瓣膜时使用的支架的外部或者将小叶组装体连接到动脉作为有瓣膜的接枝。类似地,层2可在结构的相对端延伸,或者层3可被制成更大。

[0109] 将通过以下示例性实验来进一步阐述本发明。

[0110] 实施例1

[0111] 该实施例描述了制造根据本发明的人工瓣膜和实验,在所述实验中,这种瓣膜在体外测试并通过植入绵羊中而被用作肺瓣膜假体。在该实施例中,利用下文所述方法制造每个瓣膜,所述方法基本上与结合图1和图3B所述的方法一致。

[0112] 由Dyneema Purity[®] TG 10dtex UHMWPE复丝纱线(可从荷兰的DSM 获得)以458根经纱/英寸和223根填充纱线/英寸的密度制造图1B中所示的织造织物。折叠的双层结构具有90mm的长度、21.5mm的宽度和0.00314英寸(80 μ m)的层厚度,并被织造成具有纵向织边的2 \times 2斜纹组织。所使用的圆柱形支架具有图1I中所示设计,并且由电磁抛光不锈钢304制成。其外直径为25mm,内直径为23mm且高度为17mm。对于缝线,使用两种缝合线:带有锥形针的Maxbraid PE 3-0蓝色缝合线(suture blue)(可从BIOMET MERCK LTD以MPC 900252获得),其在下文被称为缝合线A;和带有锥形针的Maxbraid PE 4-0蓝色缝合线(可从同一供应商以MPC 900244 获得),其在下文被称为缝合线B。这两种缝线均包含UHMWPE纱线。

[0113] 如下所述制造肺瓣膜。为了在小叶自由边缘长度上产生6mm的接合高度,产生大量自由边缘长度。通过以下步骤使自由边缘长度过大:

[0114] 1. 在所织造的纺织结构中的小叶自由边缘长度将固有地等于支撑元件长度,两层具有相同长度。形成圆柱体的支撑元件的边沿与瓣膜中间之间的距离为瓣膜的半径R,3个小叶桥接该距离所需的总长度为6R,而支撑元件的长度为 $2\pi R$ 。这为小叶创造了 $2\pi R/6R=$

1.05的固有额外长度因子。

[0115] 2. 首先将双层织造织物围着25mm支架缠绕(即,缠绕到支架外面),然后将垂直于小叶自由边缘的末端缝合在一起。随后,将圆柱形纺织结构放置在内径23mm的支架内部并利用UHMWPE缝合线固定到支架上。这创造了 $25/23=1.09$ 的额外长度因子。

[0116] 3. 在本实例中,用于植入的最终人工心脏瓣膜尺寸为23mm,因此外径25mm的支架被径向压缩至23mm。以这种方式,固定有支撑元件和小叶的支架的内径从23mm减小至21mm。这创造了 $23/21=1.10$ 的额外长度因子。

[0117] 以这种方式创造的小叶自由边缘的总额外长度因子为 $\pi \times 25/3 \times 21 = 1.25$ 。如此创造的额外长度为约25%。

[0118] 如上文所示,将织造织物紧密地围着支架(最初被用作模具)缠绕,然后利用缝合线A从织物/支架组合的流出侧开始通过下述方法将封闭物(对应于图1D中的9)处的四层缝合在一起:产生结36,留出约2cm松散末端和长末端,所述长末端用于产生朝向织物/瓣膜组合入口侧的缝合线。小心移除支架/模具,然后将管状纺织结构放置在支架内。小叶和支撑元件的经线的方向垂直于支架的纵向中心轴和接合支架柱,因此填充纱线平行于中心轴和和接合支架柱。然后引导缝合线A从入口侧朝向出口侧穿过边缘和支架柱孔(如图1I中所示),从而以约9mm的长度将支架柱41固定到支撑元件和小叶。在柱的顶部(流出侧),使用缝合线A以连续方式通过占据支架弯曲末端的闭锁咬合(locked bite)从而将支撑元件的边沿固定到支架(使用彩饰(festooning)缝合线的公知“Blalock方法”)。在结36的松散末端处,将缝合线A的末端系到其起点。以120度的方式将纺织结构暂时固定到剩下的接合支架柱41,从而将其分成具有大致相同自由边缘长度的三部分,以保持下一步期间结构在适当的位置;然后,可移除临时固定物。

[0119] 使用第二缝合线B通过以下过程完成纺织结构的连接并在支架内产生实际小叶组装体:以约9mm的长度缝合到两个剩下的支架柱41,并将小叶层缝合到支撑元件层和支架以产生瓣膜尖瓣。在缝合之前,以在流入侧支撑元件长度为代价,将所有3个单独小叶的自由边缘在自由边缘中部向上拉3mm,从而在支架流出侧整个平面上提高的接合柱之间产生弓形织造织物。连同上文提到的额外长度,这在心脏瓣膜中心产生约6mm接合高度,且很可能朝向接合处甚至更高:为约9mm。模具(取自人主动脉瓣的阴性形式(negative form))被用于进一步塑造图1G中所示小叶的凸出部分(belly)的尺寸和形状。将小叶组装体暂时缝合(35)在位于流入侧的柱之间的中部以在下一步期间维持这种构型。从这一点,根据图1I开始缝合。在柱顶部,利用两个环绕咬合,双重固定小叶和支撑元件。在支架顶部上将小叶片材向后拉一点点并通过缝合线固定。(U形)小叶缝合线的路线也受支架和模具的形状控制。将缝合线末端系在缝合线B起点的结处剩余的松散末端。所产生的小叶在其中心线具有凸面,没有脉动负载时,曲率半径为约12mm。预计这代表图3C中所示的沿着中心线高度h为约5mm的距离h。纺织结构从位于流入位置的支架延伸几毫米(还显示于图1I中),其可被用于在植入后使瓣膜连接到脉管壁或动脉壁。利用缝合线将小叶组装体进一步连接到支架下部,并移除临时缝合线35。

[0120] 这样固定小叶组装体之后,将瓣膜的支架40从直径为25mm压缩至直径为23mm,然后通过使用环氧乙烷杀菌对其进行杀菌。

[0121] 在体外和体内测试如上文所述而制成的瓣膜的性能。在简化的模拟循环中进行人

工心脏瓣膜的机械测试和功能测试。BVS 5000循环辅助装置 (Abiomed, Danvers, MA, 美国) 被包含在具有储液器和回流管的闭环回路中。心脏泵囊由频率为80次心脏跳动/分且输出为3600cc/分的Intra Aortic Balloon Pump (Maquet, Rastatt, 德国) 驱动, 同时使用水柱将心脏泵流出侧的后负荷设置为80mmHg。在最初试验中, 流出侧心脏泵的标准瓣膜被安装在透明塑料管中的利用三个单独的由55dtex UHMWPE纱线制成的小叶构建的瓣膜所替代, 以研究其打开性能和关闭性能。该导向瓣膜在织造小叶不退化的情况下胜任并维持>4周(3571200个循环)。基于该经验, 在人类体循环的同等生理负载条件下测试如上构建的瓣膜(基于由10dtex UHMWPE纱线的织造织物制成的小叶), 累积持续超过120天(13824000个循环)。瓣膜充分打开成为最佳有效孔, 其中平行于液流的摆动小叶具有公知的垂直位置, 并且关闭同时视觉上未观察到(除了约0.5mm的微小中心孔之外)沿着汇合小叶自由边缘的接合线的关闭缺陷。测试后的目视检查显示完好无损的瓣膜几何结构; 小叶未示出自由边缘磨损或任何其它破坏或缺陷。如上所述的所有缝合线以及结构均是完整的。

[0122] 还将肺人工瓣膜植入成体绵羊模型 (bread “swifter”, 体质量为55-70 kg) 中不停跳的心脏上, 同时使用体外循环机。通过左胸廓切开术第3-4 i. cs. 实现接近肺动脉。纵向切割肺动脉, 然后切除原生小叶。使用3根5-0 Prolene[®]定位缝合线拉紧接合原生柱。使用5-0 Prolene[®]将瓣膜缝合到肺动脉中的环上瓣 (supra annular) 水平上 (原生接合处的平面顶部) 上。以线性方式封闭肺动脉。

[0123] 超声心动描记术显示了正常小叶功能, 除了瓣膜中心的一些偶然最低限度回流之外, 无瓣膜回流或瓣膜旁回流。封闭伤口并将绵羊带回畜舍恢复。

[0124] 绵羊保持稳定, 没有任何不良临床症状直至6个月观察期。该时期之后, 再次评估小叶功能。超声心动描记术显示了足够胜任的小叶功能, 具有较少至中等瓣膜回流但无瓣膜旁回流, 且自植入之日起有效孔没有变化。此后, 从绵羊中取出瓣膜进行检查。小叶和支撑元件与组织一起过度生长, 但这表现出非常薄的纤维母细胞和内皮细胞层, 而没有组织钙化的组织学征兆和放射学征兆, 并且在自由边缘处具有250 μ m的最大厚度 (包括小叶), 并且流线型修复组织的量向最低点增加。瓣膜的结构看起来没有变化, 所有缝合线均在适当的位置而没有断裂且小叶的自由边缘看起来像最初制造的那样完好无损。未能检测到磨损征兆或其它异常现象。据发明人所知, 没有具有如下特征的使用具有由织物制成的小叶的人工瓣膜的其它研究, 所述织物由合成纤维织造, 且其中具有这种植入瓣膜的动物存活6个月而没有并发症。

[0125] 实施例2

[0126] 类似于实施例1来制造将要植入体循环中的人工主动脉瓣但有一些变动。如下制备支撑元件: 取出三片半月形织物 (面向人或动物主动脉中的佛氏窦) 以允许血液供给流入冠状动脉口。根据U形尖瓣缝合线的对应缝合线 (面向佛氏窦) 将支撑元件的剩余边沿固定到小叶。使用第二缝合线通过以下过程完成纺织结构的连接并在支架内产生实际小叶组装体: 以约 9mm的长度缝合到支架柱41, 并将小叶层缝合到支撑元件层和支架以产生瓣膜尖瓣。

[0127] 随后以类似于上文关于肺瓣膜所述的方式构建该瓣膜。完成时, 利用MaxBraid[™]3-0 UHMWPE (可获自Teleflex, Limerick, 爱尔兰), 以外翻 (everted) 方式采用Blalock缝合构型缝合经编织的UHMWPE纱线的额外缝制翻边 (sewing cuff)。

[0128] 在体外循环的支持下,将瓣膜植入成体绵羊模型(bread“swifter”,体质量为65kg)中停跳的心脏上。通过左胸廓切开术第3-4i.c.s.实现接近主动脉根部。将肺动脉切开并拉到旁边以允许横切主动脉。使用连续缝合线Prolene[®]5-0在心搏停止的情况下进行传统植入。利用心包补片封闭主动脉,之后使心脏除纤颤。断开心肺机。超声心动描记术显示了正常小叶功能,无瓣膜回流或瓣膜旁回流。

[0129] 实施例3

[0130] 由一片化学制备的猪肠粘膜下层扁平片材(CorMatrix[®],Roswell,美国)构建有瓣膜的导管或者有瓣膜的接枝。在一系列绵羊和羔羊中,将直径分别为25mm和18mm的瓣膜作为插入接枝植入右心室的流出道和远端主肺动脉之间。手术方法与实施例1中所述相同并使用体外循环支持器进行植入。在肺动脉瓣之上横切肺动脉,随后移除肺动脉瓣。对于直径为25mm的导管/瓣膜,制备梯形片材,其具有一个约12cm的宽度(A)和一个约14cm的宽度(B)并具有两个长度大于10cm的边(C和D)。对于扁平片材,通过以外翻方式将自由斜边C和D与彩饰4-0Prolene[®]缝线缝在一起构建圆锥管。切除额外材料,然后折叠并反转管以使得具有较大环状边沿B的管状部件位于具有环状边沿A(流出侧)并在流入侧留下折叠边的管的内部。将形成小叶自由边缘的环状边沿B分成具有相同长度的三部分,随后利用带有脱脂棉的缝线(Prolene 4-0)以各自120°将其固定到外管。因此,产生了3个在瓣膜纵向上的3-4mm接合处,且没有负载时,其自由边缘具有额外长度的3个单独小叶接合,接合高度至少7mm。在A的流出侧保留了翻边,所述翻边被用于在植入到横切的肺动脉期间连接瓣膜。将具有折叠边的管的流入侧连接到肺动脉残枝。植入后,超声心动描记术显示了正常小叶功能,除了瓣膜中心的一些偶然最低限度回流之外,无瓣膜功能不全的。

[0131] 除非另有说明或者对本领域技术人员而言技术上明显不可行,否则本申请中所公开的关于制造人工瓣膜的方法或者利用所述方法获得的瓣膜的实施方式、方面和优选特征或范围中的任一个可以以任意组合进行组合。下述实施方式集合中进一步总结了本发明。

[0132] 人工瓣膜(400),其包含小叶组装体,所述小叶组装体具有至少一个连接到支撑元件(2)的小叶(3),所述小叶具有能够在第一位置和第二位置之间移动的自由边缘(5),其中在第一位置时,自由边缘远离关闭表面(700)弯曲以允许体液通过瓣膜流动;在第二位置时,自由边缘邻接关闭表面以关闭瓣膜,且其中在瓣膜上没有脉动负载时,小叶能够沿着自由边缘的长度形成大于0.1mm的接合高度。

[0133] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述接合高度为1-15mm、优选地3-10mm、更优选地5-7mm。

[0134] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述小叶的几何结构包括凸面,所述凸面在小叶中心线处的曲率半径为1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm。

[0135] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述曲率半径为1-20mm,优选地约12mm。

[0136] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其中所述小叶的几何结构包括凸面,所述凸面的弯曲高度大于1mm,优选地大于2mm、3mm或4mm且至多15mm、14mm、13mm、12mm、11mm或10mm,最优选地约5mm,所述弯曲高度为中心线与连接最低点和瓣膜中心的自由边缘的直线之间的最大正交距离。

[0137] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其中所述小叶的自由边缘相对于关闭瓣膜所需的理论长度具有额外长度,优选地所述额外长度为至少 7%、优选地10-40%、或15-30%。

[0138] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其中所述小叶沿着接合处连接到支撑元件,所述接合处从自由边缘开始平行于瓣膜的纵轴延伸,优选地所述接合处的长度为至少1mm且至多9mm、优选地1-6mm。

[0139] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其中所述小叶包含断裂伸长率为10%或更小,优选地小于9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或甚至1%的弹性片材。

[0140] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其中所述小叶包含这样的纺织结构,所述纺织结构包含一种或多种断裂伸长率为10%或更小,优选地小于9%、8%、7%、6%或5%,更优选地1-5%的弹性纱线。

[0141] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述纺织结构是由一种或多种弹性纱线制成的织造织物,且优选地所述织造织物包括平纹、斜纹或编篮纹织造模式。

[0142] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述纺织结构是一片织造织物,优选地一片包含多个叠层的织造织物。

[0143] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述小叶的自由边缘是所述织造织物的织边。

[0144] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述纺织结构是包含叠层的多层织造织物,所述层在期望的位置相互连接,优选地通过交叉经线或填充纱线而相互连接,以限定小叶和支撑元件。

[0145] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述织造织物是双层织物,其包含在打开侧的两个织边和在相对立的关闭侧的连续折叠线。

[0146] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述织造织物是无缝管状织物,任选地多通道或多层管状织物。

[0147] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其是通过以下方法制成的:连续织造所述纺织结构,随后将产生的结构切成期望的长度,并任选地使切割边沿稳定化。

[0148] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述弹性纱线的线密度小于120 dtex,优选地所述弹性纱线的线密度小于60dtex、优选地介于5dtex和30 dtex之间、更优选地介于7dtex和15dtex之间。

[0149] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中一层所述纺织结构(优选地织造织物)的厚度为20-200 μm 、优选地40-150 μm 或50-100 μm 。

[0150] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述纺织结构包含聚合物细丝,优选地UHMWPE细丝,更优选地所述纺织结构包含至少80质量%的韧性为至少20cN/dtex的UHMWPE细丝,更优选地经线和填充纱线基本上由 UHMWPE细丝组成。

[0151] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其还包含连接到所述小叶组装体的支架(40)。

[0152] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中通过缝线,优选地通过利用与所述小叶组装体中的纱线具有相似强度的缝合线制成的缝线,更优选地通过利用相同类型的纱线制成的缝线或由其制成的缝合线,连接所述支架。

[0153] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其中所述瓣膜包含两个小叶,第二小叶充当第一小叶的关闭表面,反之亦然。

[0154] 根据在前实施方式的人工瓣膜,其中所述瓣膜包含三个小叶,每个小叶充当另外两个小叶的关闭表面。

[0155] 根据在前实施方式中任一种的人工瓣膜,其是可植入的人工心脏瓣膜。

[0156] 用于在前实施方式中任一种所述的人工瓣膜的小叶组装体。

[0157] 制造人工瓣膜(400)的方法,所述瓣膜包含至少一个连接到支撑元件(2)的小叶(3),所述小叶具有能够在第一位置和第二位置之间移动的自由边缘(5),其中在第一位置时,自由边缘远离关闭表面(700)弯曲以允许体液通过瓣膜流动;在第二位置时,自由边缘邻接关闭表面以关闭瓣膜,所述方法包括:

[0158] -提供片材,

[0159] -由所述片材形成小叶组装体,所述小叶组装体包含至少一个小叶和支撑元件,和

[0160] -由此形成瓣膜,

[0161] 其中形成小叶组装体包括:对小叶进行塑形以施加几何结构,其中在瓣膜上没有脉动负载时,小叶能够沿着自由边缘的长度形成大于0.1mm的接合高度。

[0162] 根据在前实施方式的方法,其中所述接合高度为至少2mm、3mm、4 mm或5mm且至多15mm、13mm、11mm、10mm、9mm、8mm或7mm。

[0163] 根据在前实施方式的方法,其中所述接合高度为1-15mm、优选地3-10mm、更优选地5-7mm。

[0164] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述几何结构包括凸面,所述凸面在小叶中心线处的曲率半径为1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm。

[0165] 根据在前实施方式的方法,其中所述曲率半径为1-20mm,优选地约12mm。

[0166] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述几何结构包括凸面,所述凸面的弯曲高度大于1mm,优选地大于2mm、3mm或4mm且至多15 mm、14mm、13mm、12mm、11mm或10mm,最优选地约5mm。

[0167] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中形成这样的小叶使得所述小叶的自由边缘相对于关闭瓣膜所需的理论长度具有额外长度,优选地所述额外长度为至少7%、优选地10-40%、或15-30%。

[0168] 根据在前实施方式的方法,其中通过一个或多个方法步骤来产生所述额外长度,所述方法步骤选自如下的组:例如通过形成梯形样片材或者锥形或圆锥形管状材料来使片材预成型成特定形状,减小瓣膜的外周长,并改变小叶表面,然后将小叶固定在瓣膜中。

[0169] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述小叶沿着接合处连接到支撑元件,所述接合处从自由边缘开始平行于瓣膜的纵轴延伸,优选地所述接合处的长度为至少1mm且至多9mm、优选地1-6mm。

[0170] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述片材是断裂伸长率为10%或更小,优选地小于9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或甚至1%的弹性材料。

[0171] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述片材是这样的纺织结构,所述纺织结构包含一种或多种断裂伸长率为10%或更小,优选地小于9%、8%、7%、6%或5%,更优

选地1-5%的弹性纱线。

[0172] 根据在前实施方式的方法,其中所述纺织结构是由一种或多种弹性纱线织造的结构,且优选地所述织造织物包括平纹、斜纹或编篮纹织造模式。

[0173] 根据在前实施方式的方法,其特征在于:其中所述纺织结构是一种织造结构,优选地包含多个叠层的织造结构。

[0174] 根据在前实施方式的方法,其中所述小叶的自由边缘被织造成织边。

[0175] 根据在前实施方式的方法,其中所述纺织结构被织造成包含叠层的多层结构,所述层在期望的位置相互连接,优选地通过交叉经线或填充纱线而相互连接,以限定小叶和支撑元件。

[0176] 根据在前实施方式的方法,其中通过双重织造工艺制造所述纺织结构,从而产生了双层织物,其具有在打开侧的两个织边和在相对立的关闭侧的连续折叠线。

[0177] 根据在前实施方式的方法,其中通过双重织造工艺制造所述纺织结构,从而产生了无缝管状织物,任选地多通道或多层管状织物。

[0178] 根据在前实施方式的方法,其包括:连续织造所述纺织结构,随后将产生的结构切成期望的长度,并任选地使切割边沿稳定化。

[0179] 根据在前实施方式的方法,其中所述弹性纱线的线密度小于120dtex,优选地所述弹性纱线的线密度小于60dtex、优选地介于5dtex和30dtex之间、更优选地介于7dtex和15dtex之间。

[0180] 根据在前实施方式的方法,其中一层所述纺织结构(优选地织造织物)的厚度为20-200 μm 、优选地40-150 μm 或50-100 μm 。

[0181] 根据在前实施方式的方法,其中所述纺织结构包含聚合物细丝,优选地UHMWPE细丝,更优选地所述纺织结构包含至少80质量%的韧性为至少20cN/dtex的UHMWPE细丝,更优选地经线和/或填充纱线由UHMWPE细丝组成。

[0182] 根据在前实施方式中任一种的方法,所述方法还包括:将所述小叶组装体连接到支架(40)。

[0183] 根据在前实施方式的方法,其中通过应用缝线,优选地通过使用与所述小叶组装体中的纱线具有相似强度的缝合线,更优选地通过使用相同类型的纱线或由其制成的缝合线,进行连接。

[0184] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述瓣膜包含两个小叶,第二小叶充当第一小叶的关闭表面,反之亦然。

[0185] 根据在前实施方式中任一种的方法,其中所述瓣膜包含三个小叶,每个小叶充当另外两个小叶的关闭表面。

[0186] 制造用于在前实施方式中任一种所述的人工瓣膜的小叶组装体的方法。

[0187] 通过根据在前实施方式中任一种的方法能够得到的小叶组装体或人工瓣膜。

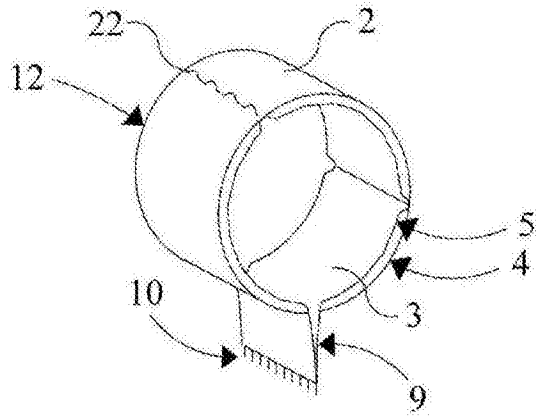


图1D

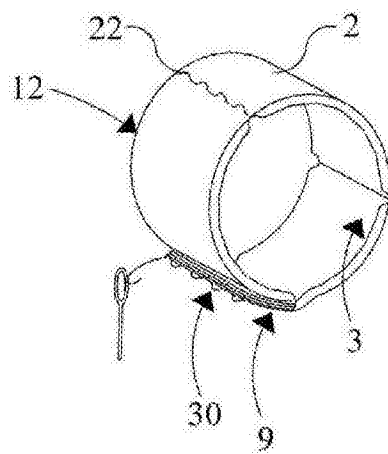


图1E

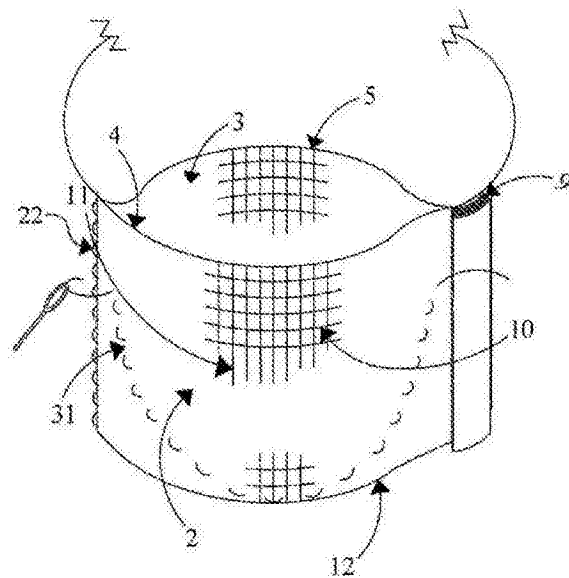


图1F

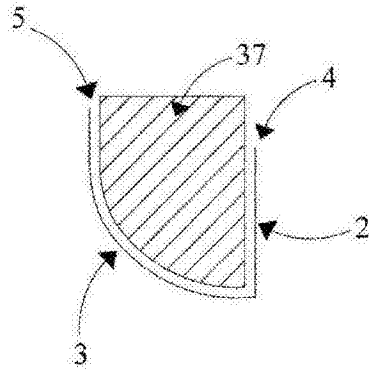


图1G

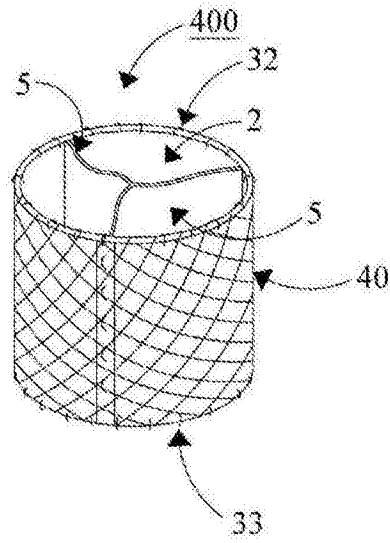


图1H

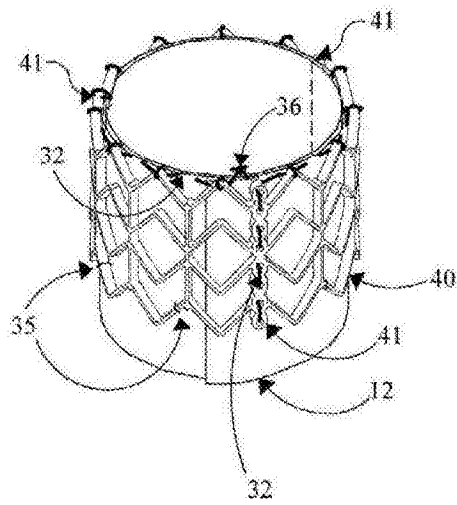


图1I

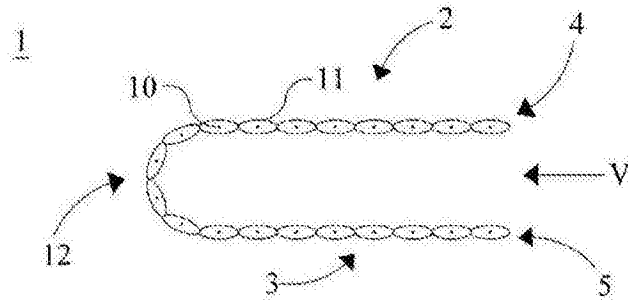


图2A

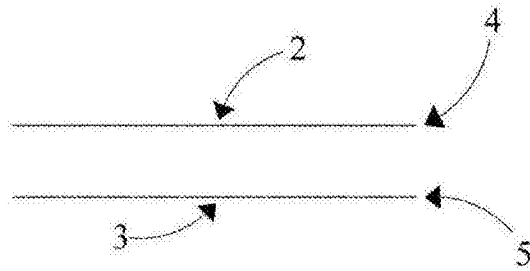


图2B

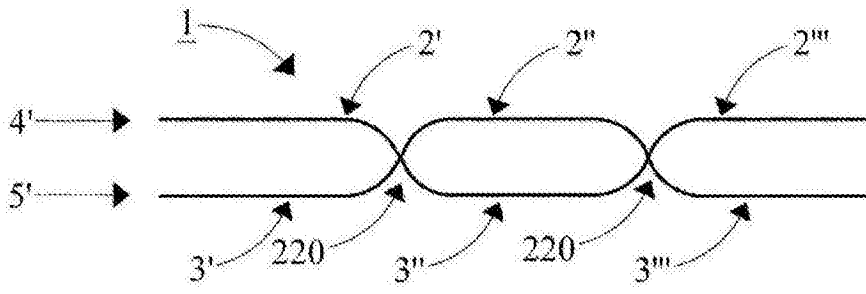


图2C

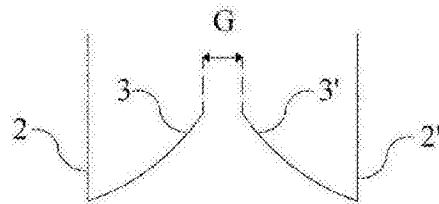


图3A

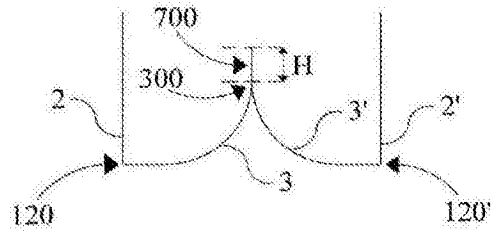


图3B

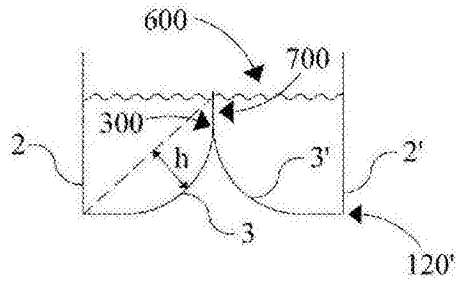


图3C

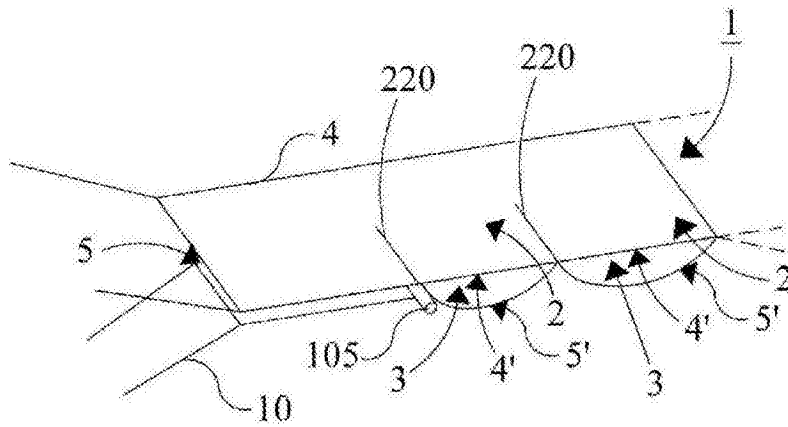


图4A

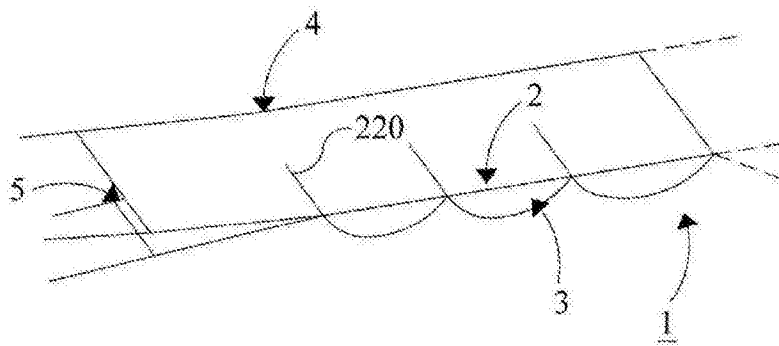


图4B

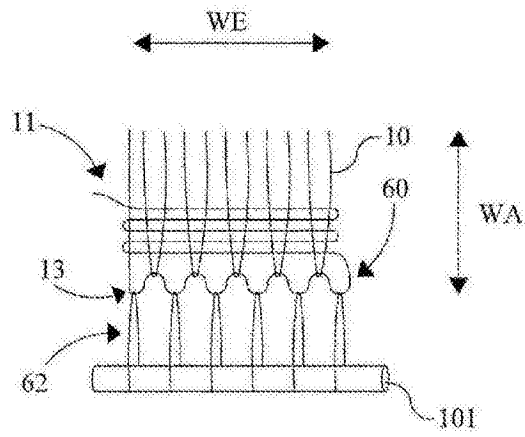


图5

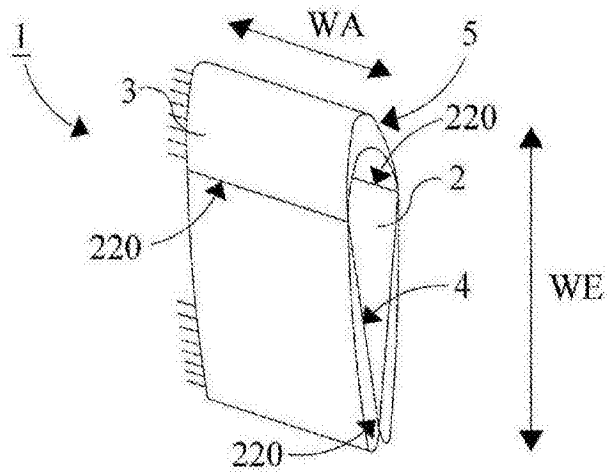


图6A

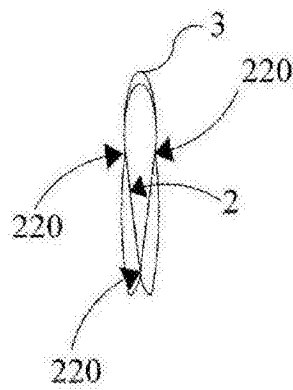


图6B

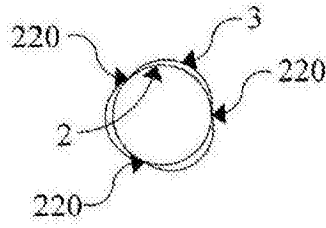


图6C

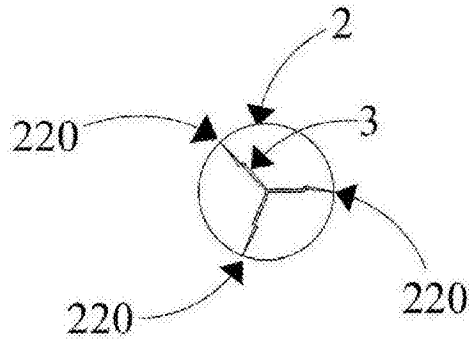


图6D

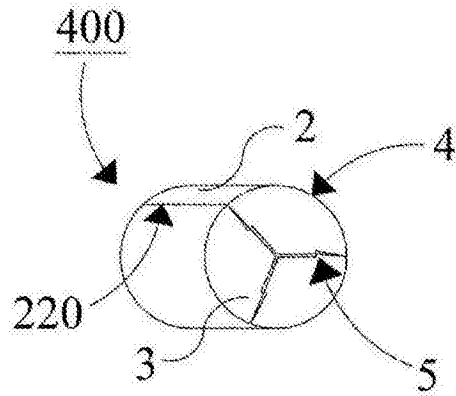


图6E

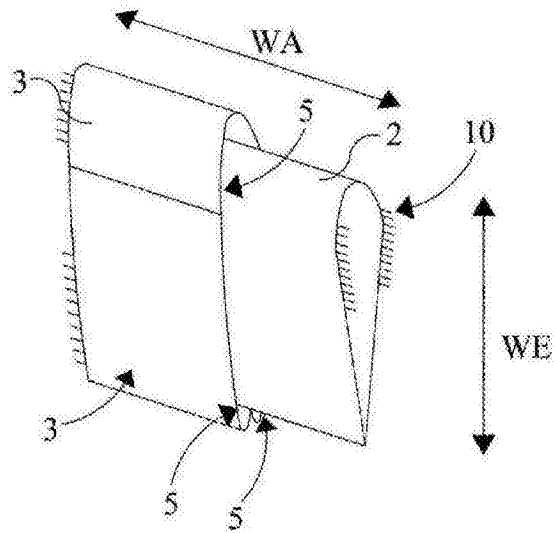


图6F

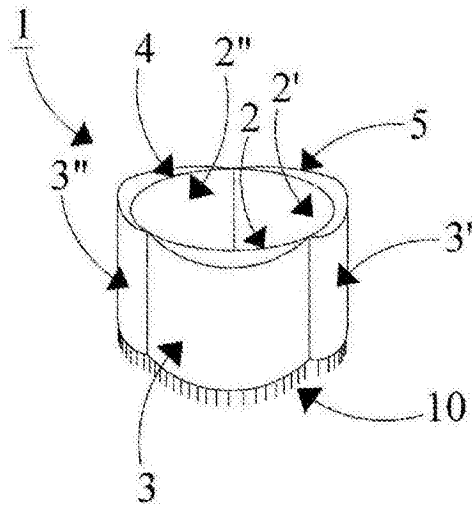


图7A

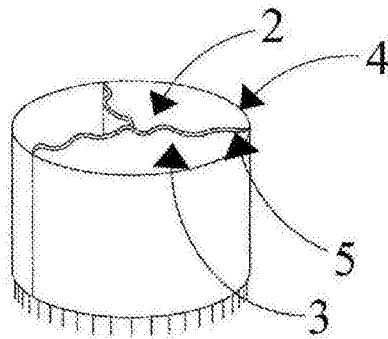


图7B

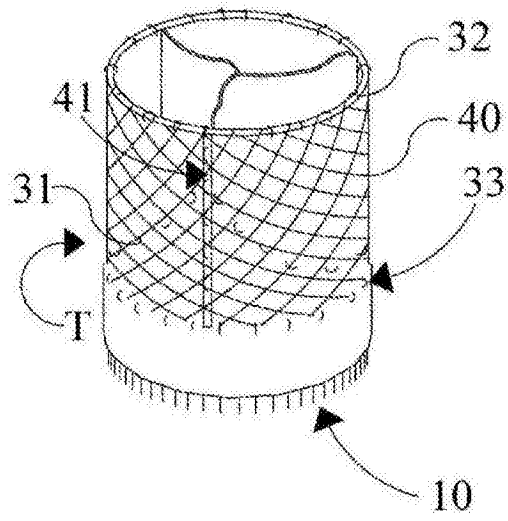


图7C

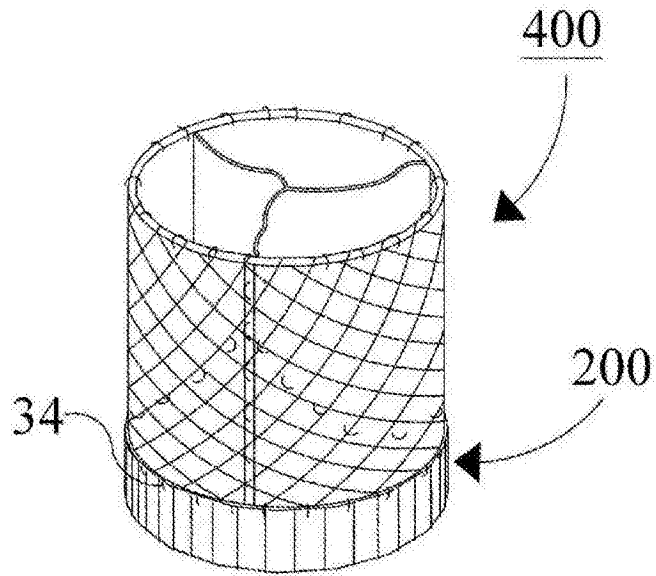


图7D

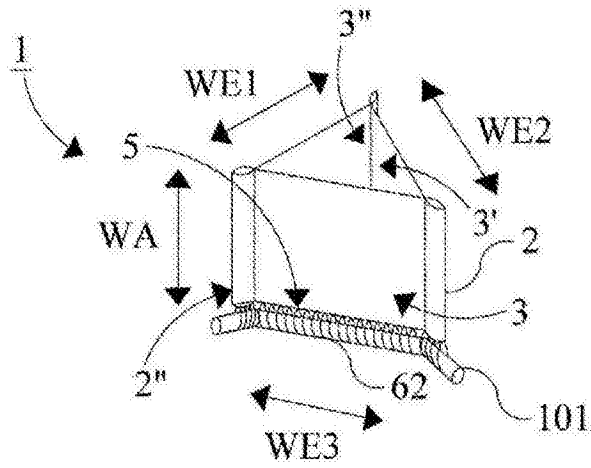


图8A

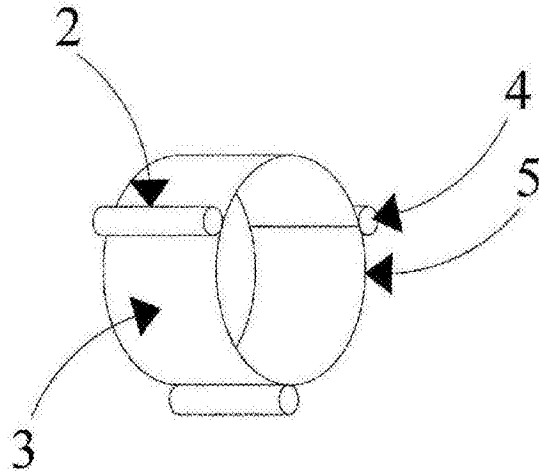


图8B

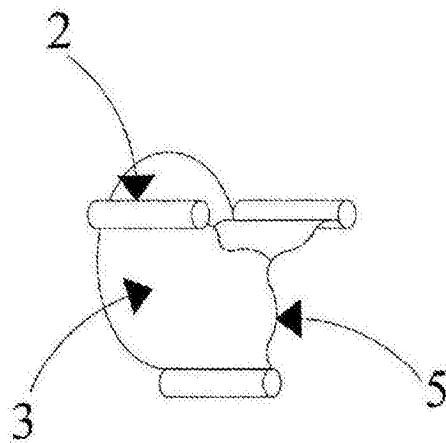


图8C

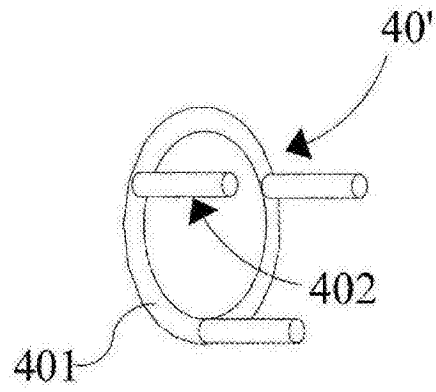


图8D

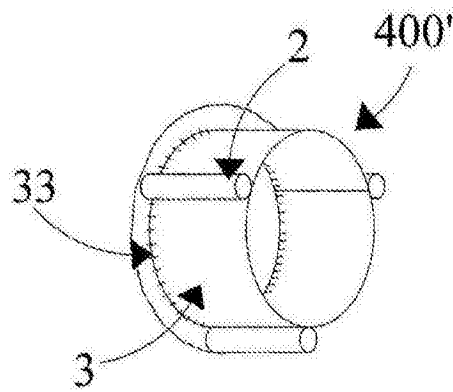


图8E

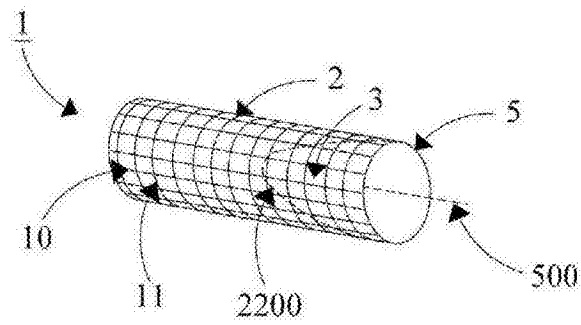


图9A

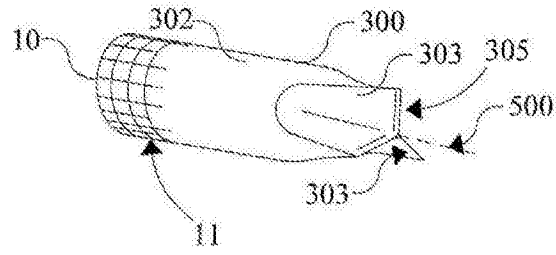


图9B

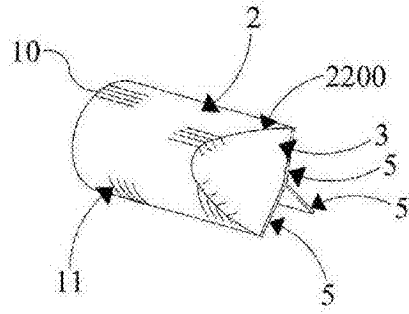


图9C