



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 35 011 T2** 2007.06.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 981 309 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 35 011.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/08692**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 920 024.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/049972**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.03.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.06.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.06.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 2/06 (2006.01)**
A61F 2/24 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
850812 02.05.1997 US

(73) Patentinhaber:
St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minn., US

(74) Vertreter:
COHAUSZ & FLORACK, 40211 Düsseldorf

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB, IT

(72) Erfinder:
WILLIAMS, Brian, R., Eagan, MN 55122, US;
SCHROEDER, F., Richard, Oakdale, MN 55128, US;
OGLE, F., Matthew, St. Paul, MN 55105, US

(54) Bezeichnung: **UNTERSCHIEDLICHE BEHANDLUNG VON PROTHESENTEILEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Behandlung separater Teile medizinischer Vorrichtungen, wie bioprothetische Vorrichtungen, mit verschiedenen ausgewählten Behandlungslösungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Eine Vielfalt medizinischer Vorrichtungen wie Prothesen kann zum Reparieren oder Ersetzen beschädigter oder erkrankter Organe, Gewebe und anderer Strukturen bei Menschen und Tieren verwendet werden. Einige dieser medizinischen Vorrichtungen beinhalten Gewebe- oder synthetisches Material als wenigstens eine Komponente der Prothese. Prothesen müssen aufgrund des möglicherweise langzeitigen Kontakts im Allgemeinen mit Körperflüssigkeiten biokompatibel sein.

[0003] Oft ist es notwendig oder erwünscht, das natürliche oder synthetische Gewebe vor der Verwendung zu behandeln, um die Leistung der Prothese zu verbessern. In Prothesen verwendetes Gewebe wird vor dem Gebrauch typischerweise fixiert. Durch die Fixierung wird das Gewebe insbesondere gegen enzymatischen Abbau stabilisiert und die Antigenität wird reduziert.

[0004] Darüber hinaus kann eine Prothese mit einer Reihe verschiedener Mittel behandelt werden, um eine Kalzifizierung, d.h. die Ablagerung von Calciumsalzen, insbesondere Calciumphosphat (Hydroxyapatit), nach der Implantation in einen Empfänger zu reduzieren. Die Kalzifizierung beeinflusst die Leistung und strukturelle Integrität medizinischer Vorrichtungen, die aus diesen Geweben hergestellt sind, besonders über längere Zeiträume. Die Kalzifizierung ist zum Beispiel die Hauptursache für klinisches Versagen bioprothetischer Herzklappen. Das Gewebe kann in dem Bemühen, die Auswirkungen der Kalzifizierung zu reduzieren und das Zellwachstum zu fördern, auch dezellularisiert werden. Andere mögliche Behandlungen beinhalten den Einsatz von beispielsweise antimikrobiellen Mitteln, Antioxydationsmitteln und Antithrombotika.

[0005] Einige Behandlungen für medizinische Vorrichtungen beinhalten die Verwendung starker Chemikalien, die zu einer Schädigung empfindlicher Teile der medizinischen Vorrichtung führen können. Außerdem können Behandlungen, die für einen Teil einer medizinischen Vorrichtung vorteilhaft sind, für einen anderen Teil der Bioprothese schädlich sein. Ferner können bestimmte Behandlungen für einen Teil einer medizinischen Vorrichtung geeignet sein, aber aufgrund von Materialunterschieden oder aufgrund der verschiedenen Umgebungen, denen die verschiedenen Teile der medizinischen Vorrichtung während des Gebrauchs ausgesetzt werden können, nicht für andere Teile.

[0006] Zu bekannten Apparaturen zur Behandlung medizinischer Vorrichtungen gehören geschlossene Systeme wie die in der EP 0281736 und der GB 1510163 offenbarten.

[0007] Die US 4,800,603 offenbart eine Apparatur, die eine komplette medizinische Vorrichtung mit einer einzigen Behandlungslösung behandelt.

[0008] Die EP 0507722 betrifft Systeme, die zur Sauerstoffaufsättigung von Blut verwendet werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung sieht die Behandlung verschiedener Teile einer medizinischen Vorrichtung mit unterschiedlichen Behandlungslösungen vor. Folglich können empfindliche Teile einer Vorrichtung geschützt werden, während andere, weniger empfindliche Teile mit relativ starken, aber vorteilhaften Behandlungslösungen behandelt werden. Darüber hinaus können sich verschiedene Teile einer medizinischen Vorrichtung nach der Implantation in einen Patienten in unterschiedlichen Umgebungen befinden. Diese verschiedenen Teile können zur Vorbereitung auf die Einwirkung unterschiedlicher Umgebungen auf vielerlei Weisen vorbehandelt werden. Andere Vorzüge der Erfindung sind anhand der folgenden Beschreibung offensichtlich.

[0010] In einem ersten Aspekt stellt die Erfindung eine Apparatur nach Anspruch 1 bereit.

[0011] In einigen Ausgestaltungen beinhaltet das Fluidleitungssystem ein Tragsystem zum Befestigen des Fluidleitungssystems an der medizinischen Vorrichtung, so dass, wenn es an der Vorrichtung befestigt ist, durch das Leitungssystem strömendes Fluid mit einer Durchflussregion in Kontakt kommt. Das Tragsystem der Apparatur kann einen Träger umfassen, der in eine Öffnung im Gewebe eingefügt wird, wobei der Träger einen Durchgang hat, so dass durch das Leitungssystem strömendes Fluid durch den Durchgang strömt und mit dem

ersten Teil des Gewebes in Kontakt kommt. Das Behandlungsfluid kann ein Flüssigkeitsbad, ein Flüssigkeits-spray, ein Aerosol, ein Gas oder eine Kombination davon beinhalten.

[0012] Die Apparatur kann ferner ein Befestigungselement beinhalten, das das Gewebe an den Trägern festhält. Der Fluidapplikator kann einen Behälter beinhalten, der Fluid aufnimmt, in das das am Leitungssystem befestigte Gewebe eingetaucht wird. In einer anderen Ausgestaltung beinhaltet der Fluidapplikator ein poröses Element, das Flüssigkeitsströme auf das am Leitungssystem befestigte Gewebe richtet.

[0013] In einer anderen Ausgestaltung beinhaltet die Apparatur einen Rahmen, der einen Plattenabschnitt einer medizinischen Vorrichtung festhält, um das Aufbringen des zweiten Fluids in wirksamer Isolation vom ersten Teil der medizinischen Vorrichtung zu erleichtern. Der erste Teil kann eine Seite des genannten Plattenabschnitts sein. Der zweite Teil kann eine zum ersten Teil entgegengesetzte Seite der Platte sein.

[0014] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Ex-vivo-Verfahren zur Behandlung einer medizinischen Vorrichtung nach Anspruch 9 bereit.

[0015] In einigen Ausgestaltungen schließt das Inkontaktbringen des genannten ersten Teils das Leiten eines ersten Fluids durch ein an der Vorrichtung befestigtes Fluidleitungssystem ein, so dass das durch das Leitungssystem strömende Fluid mit dem ersten Teil der Vorrichtung in Kontakt kommt. Das Fluidleitungssystem kann einen Träger beinhalten, der in eine Öffnung in der Vorrichtung eingefügt wird, wobei der Träger einen Durchgang hat, so dass durch das Leitungssystem strömendes Fluid durch den Durchgang strömt und den ersten Teil der Vorrichtung kontaktiert.

[0016] In dem Verfahren zum Behandeln der Vorrichtung kann das Inkontaktbringen des zweiten Teils durch Umgeben des Gewebes mit dem zweiten Fluid erfolgen, wobei das zweite Fluid eine Flüssigkeit umfasst. In einer alternativen Ausgestaltung erfolgt das Inkontaktbringen des zweiten Teils durch Besprühen des zweiten Teils der Vorrichtung mit dem zweiten Fluid, wobei das zweite Fluid eine Flüssigkeit sein kann. In einer anderen alternativen Ausgestaltung erfolgt der Inkontaktbringungs-schritt durch Umgeben der Vorrichtung mit dem zweiten Fluid, wobei das zweite Fluid ein Gas beinhaltet.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0017] [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Apparatur.

[0018] [Fig. 2](#) ist eine Schnittansicht eines ersten Trägers und eines zweiten Trägers der Apparatur aus [Fig. 1](#), die an einer medizinischen Vorrichtung befestigt sind, wobei der Querschnitt durch die durch den Mittelpunkt der Träger laufenden Achse erfolgt.

[0019] [Fig. 3](#) ist eine Seitenansicht des ersten Trägers der Apparatur aus [Fig. 1](#), wobei innere Durchgänge mit gestrichelten Linien angedeutet sind.

[0020] [Fig. 4](#) ist eine Seitenansicht des zweiten Trägers der Apparatur aus [Fig. 1](#), wobei ein innerer Durchgang mit einer gestrichelten Linie angedeutet ist.

[0021] [Fig. 5](#) ist eine Perspektivansicht des zweiten Trägers aus [Fig. 1](#).

[0022] [Fig. 6](#) ist eine Schnittansicht einer alternativen Ausgestaltung eines Tragsystems, wobei der Schnitt durch die durch die Mitte der Träger laufenden Achse erfolgt.

[0023] [Fig. 7](#) ist eine Perspektivansicht einer anderen alternativen Ausgestaltung eines Tragsystems, das an einer medizinischen Vorrichtung befestigt ist.

[0024] [Fig. 8](#) ist eine Schnittansicht des Tragsystems aus [Fig. 7](#) entlang der Linie 8-8 aus [Fig. 7](#).

[0025] [Fig. 9](#) ist eine bruchstückartige Perspektivansicht einer alternativen Ausgestaltung des an einer medizinischen Vorrichtung befestigten Fluidleitungssystems.

[0026] [Fig. 10](#) ist eine bruchstückartige Schnittansicht des Fluidleitungssystems aus [Fig. 9](#) entlang der Linie 10-10 aus [Fig. 9](#).

[0027] [Fig. 11](#) ist eine Schnittansicht des Fluidleitungssystems aus [Fig. 9](#) aus der gleichen Sicht wie in [Fig. 10](#).

[0028] [Fig. 12](#) ist eine Perspektivansicht eines Stopfens, der zusammen mit dem Fluidleitungssystem aus [Fig. 9](#) verwendet werden kann.

[0029] [Fig. 13](#) ist eine Perspektivansicht einer Schürze, die zusammen mit dem Fluidleitungssystem aus [Fig. 9](#) verwendet werden kann.

[0030] [Fig. 14](#) ist eine schematische Darstellung einer alternativen Ausgestaltung einer erfindungsgemäßen Apparatur.

[0031] [Fig. 15](#) ist eine Seitenansicht einer Sprühvorrichtung der Apparatur aus [Fig. 14](#).

[0032] [Fig. 16](#) ist eine Perspektivansicht der Sprühvorrichtung aus [Fig. 15](#).

[0033] [Fig. 17](#) ist eine Schnittansicht der Sprühvorrichtung aus [Fig. 15](#) entlang der Linie 17-17 aus [Fig. 15](#).

[0034] [Fig. 18](#) ist eine Perspektivansicht einer alternativen Ausgestaltung der Erfindung zur differentiellen Behandlung einer Vorrichtung, die einen Teil aus Plattenmaterial umfasst, wobei der Behälter transparent dargestellt ist.

[0035] [Fig. 19](#) ist eine Darstellung einer Mikrofotografie eines histologischen Schnitts eines porcinen Aortenwandabschnitts, der mit Aluminium differentiell behandelt wurde.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSGESTALTUNGEN

[0036] Die Erfindung betrifft die differentielle Behandlung von Teilen medizinischer Vorrichtungen, die wenigstens zum Teil aus Gewebe oder geeigneten synthetischen Materialien bestehen. Im Rahmen der differentiellen Behandlung werden zwei oder mehr Teile der Vorrichtung verschiedenen Fluidbehandlungen unterzogen. Da einige erwünschte Behandlungen starke Chemikalien erfordern, können besonders empfindliche Teile einer medizinischen Vorrichtung durch differentielle Behandlungen vor den Chemikalien geschützt werden. Außerdem kann es erwünscht sein, separate Teile einer Prothese oder einer anderen medizinischen Vorrichtung auf verschiedene Weisen zu behandeln, da die separaten Teile beim Gebrauch verschiedenen Umgebungen ausgesetzt werden. Die differentielle Behandlung kann den jeweiligen Teilen der Vorrichtung die gewünschten Charakteristiken für die verschiedenen Umgebungen verleihen.

[0037] Die Vorrichtung wird an einem Teil mit einem ersten Fluid und an einem separaten Teil mit einem zweiten Fluid in Kontakt gebracht. Diese Teile können zusammen die gesamte Oberfläche der Vorrichtung beinhalten oder nicht. Ein separates drittes Teil kann auch mit einem dritten Fluid behandelt werden, wobei mit zusätzlichen Teilen auf die gleiche Weise verfahren werden kann.

[0038] Es wird eine Apparatur beschrieben, mit der die differentielle Behandlung durchgeführt wird. In einigen bevorzugten Ausgestaltungen beinhaltet die Apparatur ein Leitungssystem, das mit einer Durchflussregion verbunden wird, so dass durch das Leitungssystem strömendes Fluid durch die Durchflussregion der Vorrichtung strömt. Das zweite Fluid kann in relativer Isolation von der Durchflussregion aufgebracht werden. In anderen bevorzugten Ausgestaltungen werden zwei verschiedene Fluids auf einander gegenüberliegende Seiten eines Plattenmaterials aufgebracht.

Medizinische Vorrichtungen

[0039] Zur Behandlung geeignete medizinische Vorrichtungen sind z.B. Prothesen, Komponenten von Prothesen oder zu einer Prothese zu verarbeitendes Material. Die Vorrichtung hat im Allgemeinen eine Kontaktfläche, die im Gebrauch anders funktioniert als eine andere Kontaktfläche. Eine Kontaktfläche kann zum Beispiel eine Durchflussregion, eine Plattenregion oder sowohl eine Durchfluss- als auch eine Plattenregion beinhalten. Beispiele für Materialien mit Plattenregionen sind Patches wie Perikard-Patches und Hauttransplantate.

[0040] Beispiele für Materialien mit Durchflussregionen sind Gefäßgewebe, Gastrointestinalkanal-Reparaturmaterial, Lymphkanäle, Nervenreparaturkanäle, Harnwegsreparaturmaterial und Luftröhrenäste. Gefäßgewe-

be sind z.B. Herzklappen, Gefäßtransplantate, klappentragende Gefäßtransplantate, biologische Leitungen und klappentragende biologische Leitungen wie klappentragende Lungenleitungen. Bei Gefäßgewebe umfasst die Durchflussregion gewöhnlich die gesamte oder einen Teil der Region, die beim Gebrauch mit dem Gefäßfluss in Kontakt kommen würde. Abschnitte der Struktur, die den natürlichen Gefäßfluss einschließen, können aufgrund des Ortes der Befestigung eines Leitungssystems der Apparatur an der Vorrichtung von der Durchflussregion isoliert werden. Zur Behandlung werden natürliche Gewebe vom Ursprungstier isoliert, um an einer der verschiedenen Ausgestaltungen befestigt zu werden, die nachfolgend beschrieben werden.

[0041] Geeignete Vorrichtungen können aus natürlichem Material, synthetischem Material oder einer Kombination aus natürlichem und synthetischem Material hergestellt werden. Zu geeigneten natürlichen Materialien gehört z.B. Gewebe. Das Gewebe kann einen intrinsischen Teil haben, der als natürliche Durchflussregion identifizierbar ist, oder die Durchflussregion kann bei der Verarbeitung des Gewebes zu einer geeigneten Vorrichtung oder Vorrichtungskomponente gebildet werden. Alternativ kann die Vorrichtung als eine Platte mit zwei Kontaktflächen verwendet werden, die jeweils unterschiedliche Eigenschaften voraussetzen.

[0042] Zu geeignetem Gewebe gehört intaktes Gewebe sowie dezellularisiertes Gewebe. Diese Gewebearten können z.B. von natürlichen Herzklappen, Teilen natürlicher Herzklappen wie Wurzeln, Wände und Flügel, Perikard-Gewebe wie Perikard-Patches, Bindegewebe, Bypass-Transplantaten, Bändern, Sehnen, Hautpatches, Blutgefäßen, Knorpel, Dura mater, Haut, Knochen, Umbilikalgewebe, Gastrointestinaltraktgewebe und dergleichen gewonnen werden.

[0043] Natürliches Gewebe wird von einer speziellen Tiergattung gewonnen, wie z.B. vom Hai oder der Eidechse, und gewöhnlich u.a. von Säugetieren wie Mensch, Rind, Schwein, Robbe oder Känguru. Diese natürlichen Gewebearten beinhalten im Allgemeinen kollagenhaltiges Material. Natürliches Gewebe ist üblicherweise, aber nicht unbedingt, Weichgewebe. Als ein spezifisches Beispiel kann Perikardgewebe zu einer Vielfalt vaskulärer Vorrichtungen wie klappentragende Leitungen geformt werden.

[0044] Zu geeigneten Geweben gehören außerdem Gewebeäquivalente wie mit Gewebetechnik hergestelltes Material, das eine mit Zellen wiederbesiedelte Matrix einschließt und das aus Polymeren, Biopolymeren oder aus einem dezellularisierten natürlichen Gewebe gebildet werden kann. Biopolymere können natürlich vorkommen oder in vitro zum Beispiel durch Fermentation und dergleichen produziert werden. Gereinigte Biopolymere können auf geeignete Weise durch Techniken wie Weben, Wirken, Gießen, Formpressen, Strangpressen, zelluläre Ausrichtung und magnetische Ausrichtung zu einem Substrat geformt werden.

[0045] Synthetische Komponenten der Prothese können aus einer Vielfalt biokompatibler Materialien wie Metalle, Polymere, Keramiken und Kombinationen davon hergestellt werden. Geeignete Polymere sind z.B. Hydrogele, reabsorbierbare Polymere und nicht reabsorbierbare Polymere.

[0046] Zu Vorrichtungen, die ausschließlich aus synthetischen Materialien hergestellt werden, gehören zum Beispiel Anuloplastikringe, Herzklappenmanschetten und prothetische klappentragende Gefäßtransplantate wie ein klappentragendes Aortentransplantat zur Rekonstruktion einer aufsteigenden Aorta. Der vaskuläre Teil des Transplantats wird vorzugsweise zum Beispiel aus Polymermaterial wie gewebtes Poly(ethylenterephthalat) und Polytetrafluorethylen hergestellt. Die Klappen können mechanische Klappen sein, die vorzugsweise aus Metall, Polymeren wie feste oder stranggepresste Polymere, Keramiken oder Kombinationen davon hergestellt werden.

[0047] Synthetische Komponenten können auch z.B. in Form von Stents, Stoffüberzügen, Nähmanschetten und/oder Nahtmaterial vorliegen. Sie können mit anderen natürlichen oder synthetischen Komponenten kombiniert werden.

Apparatur

[0048] Die Apparatur umfasst einen ersten Fluidapplikator und einen zweiten Fluidapplikator. Die Fluidapplikatoren sind so konfiguriert, dass unterschiedliche Fluids zu separaten Teilen der medizinischen Vorrichtung geführt werden. Bei Bedarf können zusätzliche Fluidapplikatoren verwendet werden, um zusätzliche unterschiedliche Fluids zuzuführen. Vorzugsweise werden die unterschiedlichen Fluids wenigstens über einen Teil ihrer jeweiligen Anwendungsdauer simultan aufgebracht. Es kann ein einzelner Fluidapplikator verwendet werden, der von einem Ort zu einem anderen bewegt wird, um unterschiedliche Fluids auf separate Teile der medizinischen Vorrichtung aufzubringen, allerdings wird dies nicht bevorzugt.

[0049] Die Fluids können in einer Reihe verschiedener Formen aufgebracht werden, z.B. als Flüssigkeitsbad, Gas und/oder als Aerosolspray. Vorzugsweise wird eines der Fluids als Flüssigkeitsspray aufgebracht. Durch die Verwendung eines Flüssigkeitssprays wird ein angemessener Kontakt mit der Flüssigkeit erreicht, während gleichzeitig die Möglichkeit, dass die Flüssigkeit zu anderen Teilen der medizinischen Vorrichtung fließt, gering gehalten wird. Ferner können durch die Verwendung eines Sprays die Kosten gesenkt werden, indem die Applikationsgeschwindigkeit geregelt wird, die Eindringtiefe kann durch Variieren der Gradienten reguliert werden und die Produktionszeit kann durch Erhöhen der Druckgradienten beschleunigt werden.

[0050] Die für einen Fluidapplikator geeignete Struktur ergibt sich aus dem aufzubringenden Fluidtyp. Ist das Fluid ein Flüssigkeitsbad, dann kann der Fluidapplikator ein Behälter mit Fluid sein. Ist das Fluid eine Flüssigkeit oder ein Gas und der Vorrichtungsteil ist eine Durchflussregion, dann kann der Fluidapplikator ein Leitungssystem sein, das die Durchflussregion isoliert. Die an einem Leitungssystem zum Isolieren einer Durchflussregion befestigte Vorrichtung kann in ein Flüssigkeitsbad in einem Behälter über einen Zeitraum eingetaucht werden, der für die Behandlung erwünscht ist. Wenn das Fluid ein Gas ist, kann der Fluidapplikator ebenso ein Behälter sein, der das Gas in einem angemessenen Druck aufnimmt. Eine an ein Leitungssystem befestigte Vorrichtung kann für eine angemessene Zeitdauer in den Gasbehälter gesetzt werden. Ein ausreichender Kontakt mit einem Fluid kann empirisch auf der Basis der gewünschten Eigenschaften der behandelten Vorrichtung bestimmt werden.

[0051] In einigen Ausgestaltungen sind die differentiell zu behandelnden separaten Teile der medizinischen Vorrichtung zwei Seiten eines Plattenabschnitts aus einem Material, das die medizinische Vorrichtung oder einen Teil der medizinischen Vorrichtung bildet. Für diese Ausgestaltungen beinhaltet die Apparatur vorzugsweise einen Rahmen, der das Material festhält, um die differentielle Behandlung der beiden Seiten zu erleichtern und das Risiko zu minimieren, dass Fluid von einer Seite des Materials zur anderen strömt. Die spezifischen Fluidapplikatoren können auf den jeweiligen Seiten des Rahmens konfiguriert sein und haben die für den aufzubringenden Fluidtyp geeignete Form, wie oben beschrieben. Eine Vorrichtung kann Plattenteile und andere Teile haben, wobei die differentielle Behandlung die Behandlung von einer Seite des Plattenteils mit einem Fluid und einem anderen Teil der Vorrichtung mit einem anderen Fluid einschließt.

[0052] In einigen Ausgestaltungen der Apparatur beinhaltet einer der Fluidapplikatoren ein Fluidleitungssystem, das an der Vorrichtung befestigt wird, um einen ersten Teil der medizinischen Vorrichtung, d.h. die Durchflussregion, zu isolieren. Im Allgemeinen strömt ein erstes Fluid durch das Leitungssystem und kommt mit der Durchflussregion in Kontakt. In diesen Ausgestaltungen beinhaltet die Apparatur außerdem einen anderen Fluidapplikator zum Inkontaktbringen eines zweiten Teils der Vorrichtung mit einem zweiten Fluid in effektiver Isolation von der Durchflussregion.

[0053] Die Leitungen beinhalten im Allgemeinen eine Vorrichtung zum Aufbringen eines Druckgradienten (z.B. eine Pumpe, eine Schwerkraftzuführung, eine Druckgasflasche oder dergleichen), eine Rohrleitung, eine Fluidquelle und ein Tragsystem zum Befestigen der Leitungen an der Vorrichtung zur Behandlung. Wenn die Vorrichtung zum Aufbringen eines Druckgradienten eine Pumpe ist, dann kann die Pumpe eine beliebige Ausföhrung aufweisen, allerdings werden peristaltische Pumpen bevorzugt, um eine Kontamination des Fluids zu verhindern. Die Rohrleitung ist vorzugsweise mit Bezug auf jegliches durch die Rohrleitung strömendes Fluid inert. Die Rohrleitung kann aus einem beliebigen geeigneten Material bestehen, wobei für die Rohrleitung bevorzugte Materialien Edelstahl und Vinylpolymere wie Tygon^R (Norton Performance Plastics Corp., Akron, OH) und Polytetrafluorethylen sind. Die Fluidquelle ist im Allgemeinen ein Behälter, der für die Aufnahme des jeweiligen Fluidtyps geeignet ist. Eine Fluidquelle wird möglicherweise nicht benötigt, wenn ausreichend Fluid anderweitig durch das Leitungssystem zirkuliert.

[0054] Das Tragsystem beinhaltet vorzugsweise einen oder mehrere Träger, der/die in einer Öffnung der Vorrichtung angebracht wird/werden. Ein Träger kann eine Reihe verschiedener Formen haben, wie die im nachfolgend mit Bezug auf die Figuren beschriebenen. Spannung alleine kann ausreichen, um den Träger an der Vorrichtung anzubringen. Alternativ kann ein Befestigungselement über die Vorrichtung am oder in der Nähe des Standort(es) des Trägers platziert werden, um die Vorrichtung am Träger zu befestigen. Das Befestigungselement kann aus einer Reihe verschiedener Materialien wie Metall, Keramiken, natürliche oder synthetische Polymere oder Kombinationen davon hergestellt werden. Das Befestigungselement kann Nahtmaterialien umfassen, die in geeigneter Weise durch die Vorrichtung geführt werden. Alternativ kann das Befestigungselement ein einfacher Faden sein, der um die Vorrichtung gebunden wird, oder es kann eine aufwendigere verstellbare Klammer sein, die lösbar an der Vorrichtung befestigt wird. Andere Alternativen für das Befestigungselement sind zum Beispiel Bänder, Klemmen, Polymerbänder und Heftklammern.

[0055] Zwei Träger können jeweils in zwei Öffnungen der Vorrichtung befestigt werden. Jeder Träger hat einen Durchgang, der im Allgemeinen durch die Mitte des Trägers verläuft. Die Durchflussregion befindet sich zwischen den beiden Befestigungspunkten der Träger. Fluid, das durch einen Abschnitt der Rohrleitung strömt, strömt durch den Durchgang von einem Träger, durch die Durchflussregion der Vorrichtung, durch den Durchgang des zweiten Trägers und in einen anderen Abschnitt der Rohrleitung. Wird nur ein Träger verwendet, dann fließt durch die Durchflussregion der Vorrichtung strömendes Fluid durch eine Öffnung in der Vorrichtung hinaus und strömt im Allgemeinen zu einem Sammelbehälter.

[0056] Es kann zu einer gewissen Leckage zwischen der Durchflussregion und dem Äußeren der Durchflussregion kommen. Aortenherzklappen haben z.B. Koronararterien, die sich vom Hauptgefäß verzweigen. Diese Arterien können zwar abgebunden werden, sie können aber trotzdem eine geringe Menge verlieren. Eine gewisse Leckage ist im Allgemeinen nicht schädlich, da jegliches Fluid, das von einer Region in eine andere entweicht, im Allgemeinen durch Fluid in der zweiten Region verdünnt wird. Diese starke Verdünnung verhindert jeglichen signifikanten Effekt von entweichendem Fluid. Vorzugsweise hat das auf den zweiten Teil der Vorrichtung aufgebrauchte Fluid einen neutralisierenden oder inaktivierenden Effekt, um die Aktivität des entweichenden Fluids zu hemmen, wie nachfolgend näher erläutert wird.

[0057] Ebenso kann ein Teil des Fluids nach dem Aufbringen durch den Fluidapplikator in die Durchflussregion entweichen. Diese Leckage wird im Allgemeinen durch die Strömung innerhalb der Durchflussregion verdünnt und/oder inaktiviert. Solange das entweichende Fluid ausreichend verdünnt/inaktiviert und durch die Strömung in der Durchflussregion entfernt wird, geht keine erkennbare Modifikation der Durchflussregion der medizinischen Vorrichtung aus der Leckage hervor. Die Apparatur kann im Allgemeinen so gestaltet sein, dass Druckgradienten eine Druckbarriere aufbauen, die einen zusätzlichen Schutz für ausgewählte Teile der medizinischen Vorrichtung bietet, indem sie der Strömung des unerwünschten Fluids zu den geschützten Teilen standhält. Darüber hinaus haben geringe Leckagemengen von einer Region zur anderen im Allgemeinen keine bedeutenden Auswirkungen, auch ohne Verdünnung oder Inaktivierung durch ein anderes Fluid.

[0058] [Fig. 1](#) zeigt eine Ausgestaltung der Apparatur. Die Apparatur **100** beinhaltet ein Fluidleitungssystem **102**, einen Fluidapplikator **104** und eine Vorrichtung **106**. Das Fluidleitungssystem **102** umfasst eine peristaltische Pumpe **108**, die über die Rohrleitung **110** mit einer ersten Fluidquelle **112** und über die Rohrleitung **114** mit einem ersten Träger **116** verbunden ist. Die Rohrleitung **118** verbindet die Fluidquelle **112** mit einem zweiten Träger **120**. Die Fluidquelle **112** umfasst einen Behälter **122**, der das erste Fluid **124** aufnimmt. Der Fluidapplikator **104** umfasst einen Behälter **126**, der das zweite Fluid **128** aufnimmt. Die Apparatur **100** kann mit jedem/jeder beliebigen geeigneten Gefäßgewebe oder Vorrichtung verwendet werden. Die Vorrichtung **106** ist in [Fig. 1](#) mit transparentem Außenteil dargestellt, so dass die Flügel **130** einer Klappe innerhalb der Vorrichtung erkennbar sind.

[0059] In den [Fig. 2](#), [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) hat der erste Träger **116** einen Scheibenabschnitt **150**, der in ein Ende der Vorrichtung **106** passt. Über den Vorsprung **152** kann die Rohrleitung **114** am Träger **116** befestigt werden. Ein durch den Vorsprung **152** verlaufender Durchgang **154** bildet eine Fluidverbindung zwischen den beiden Seiten des Trägers **116**.

[0060] In den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) hat der zweite Träger **120** eine vergrößerte Scheibe **156**, von der ein zylindrischer Abschnitt **158** ausgeht. Der zylindrische Abschnitt **158** passt in eine zweite Öffnung der Vorrichtung **106**. Der Vorsprung **160** erstreckt sich von der vergrößerten Scheibe **156** in die entgegengesetzte Richtung vom zylindrischen Abschnitt **158**. Am Vorsprung **160** kann die Rohrleitung **118** befestigt werden.

[0061] Ein Durchgang **162** stellt eine Fluidverbindung vom Ende des Vorsprungs **160** zur Innenseite des zylindrischen Abschnitts **158** bereit. Befestigungselemente **164** werden für eine weitere Befestigung der Träger **116**, **120** an der Vorrichtung **106** verwendet. Wenn die Vorrichtung **106** etwas elastisch ist, dann kann die Spannung der Vorrichtung **106** beim Festhalten der Vorrichtung **106** an Trägern **116**, **120** behilflich sein. Die Durchflussregion **166** ist der Teil der Innenseite der Vorrichtung zwischen den Trägern **116**, **120**.

[0062] [Fig. 6](#) zeigt eine weitere Ausgestaltung des Tragsystems, das zum Anschließen der Fluidleitungen **102** an die Vorrichtung **106** verwendet wird. In dieser Ausgestaltung wird der erste Träger **116** wie in [Fig. 2](#) gezeigt verwendet. Der zweite Ringträger **170** ersetzt den zweiten Träger **120**. Der zweite Ringträger **170** hat eine mit dem ersten Träger **116** vergleichbare Struktur.

[0063] Eine weitere Ausgestaltung des Tragsystems ist in den [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) dargestellt. Das Tragsystem beinhaltet einen an der Rohrleitung **114** befestigten Kegelabschnitt **172** und einen an der Rohrleitung **118** be-

festigten Kegelabschnitt **174**. Der Kegelabschnitt **172** wird in eine Öffnung in der Vorrichtung **106** eingefügt und neben den Flügeln **130** befestigt. Der Kegelabschnitt **174** wird in die gegenüberliegende Öffnung in der Vorrichtung **106** eingefügt und zwischen Kommissuren **176** neben den Flügeln **130** platziert. Die Kegelabschnitte **172** und **174** werden vorzugsweise so platziert, dass die Flügel **130** die Kegelabschnitte **172**, **174** während der Bewegung der Flügel **130** infolge des Fluidstroms nicht berühren.

[0064] Durch die Elastizität der Vorrichtung **106** wird die Platzierung des Tragsystems in der Nähe der Flügel unterstützt. Die Kegelabschnitte können durch die Spannung an der Vorrichtung **106** befestigt werden. Klammern **178** um die entsprechenden Stücke der Vorrichtung **106** können zusätzlich zur Befestigung der Kegelabschnitte **172**, **174** beitragen. Durch Anbringen des Tragsystems in der Nähe der Flügel **130** wird eine kleinere Durchflussregion erzeugt.

[0065] Die [Fig. 9–Fig. 11](#) zeigen eine alternative Ausgestaltung des Fluidleitungssystems **200**. Ein Doppeldurchflussträger **202** ist an einer Einwegdurchflussvorrichtung **204** befestigt. Die Vorrichtung **204** beinhaltet Flügel **206**, die einen Durchfluss vom oberen Ende **208** der Vorrichtung **204** aus dem unteren Ende **210** der Vorrichtung **204** verhindern, obschon eine gewisse Leckage durch die Flügel möglich ist. Die Vorrichtung **204** beinhaltet ferner Kommissuren **212**, die den Fluidstrom innerhalb der Durchflussregion **214** lenken.

[0066] Eine Zuflussleitung **216** und eine Ausflussleitung **218** sind am Doppeldurchflussträger **202** befestigt. Die Zuflussleitung steht mit der Flüssigkeitsquelle **220**, die Ausflussleitung **218** steht mit dem Sammelreservoir **222** in Fluidverbindung. Das Sammelreservoir **222** beinhaltet eine Entlüftungsöffnung **224**. Flüssigkeit von der Flüssigkeitsquelle **220** strömt durch die Zuflussleitung **216**, durch die Durchflussregion **214** und durch die Ausflussleitung **218** hinaus ins Sammelreservoir **222**. Die Flüssigkeitsquelle **220** und/oder das Sammelreservoir **222** können bei Bedarf mit einer oder mehreren Pumpen **226** verbunden werden, um Flüssigkeit nach Bedarf zu liefern oder zu entfernen. Gemäß [Fig. 12](#) kann der Stopfen **228** am unteren Ende **210** der Vorrichtung **204** angebracht werden, um zu verhindern, dass Flüssigkeit, die auf das Außengewebe aufgebracht wird, in das untere Ende **210** der Vorrichtung **204** eindringt. Anstelle des Stopfens **228** kann eine Schürze **230** ([Fig. 13](#)) am unteren Ende **210** angebracht werden, um auf das Außengewebe aufgebrachte Flüssigkeit so abzulenken, dass sie nicht in das untere Ende **210** eindringt.

[0067] Mit Bezug auf [Fig. 14](#) beinhaltet eine alternative Ausgestaltung der Apparatur **300** ein Fluidleitungssystem **302**, einen Fluidapplikator **304** und eine medizinische Vorrichtung **306**. Die Apparatur **300** kann mit jedem/jeder beliebigen Gefäßgewebe oder Vorrichtung **306** verwendet werden, das/die eine definierbare Durchflussregion beinhaltet. Das Fluidleitungssystem **302** hat eine ähnliche Struktur wie das Fluidleitungssystem **102** der Apparatur **100**. Das Fluidleitungssystem **302** umfasst eine peristaltische Pumpe **308**, die in Fluidverbindung mit einer ersten Fluidquelle **312** und mit einem ersten Träger **316** steht. In dieser Ausgestaltung ist das Pendant zur Rohrleitung **118** der Apparatur **100** nicht vorhanden. Aus dem zweiten Träger **320** strömendes Fluid fällt in ein Becken **322**. Der zweite Träger **320** kann einen reduzierten Ausflussquerschnitt haben, damit die Vorrichtung **306** mit dem ersten Fluid von der Quelle **312** gefüllt werden kann.

[0068] Der Fluidapplikator **304** umfasst einen Behälter **326**, der ein zweites Fluid aufnimmt. Der Behälter **326** steht in Fluidverbindung mit der peristaltischen Pumpe **328**. Die Pumpe **328** ist mit einer Sprühvorrichtung **330** in Fluidverbindung, wobei zwischen der Pumpe **328** und der Sprühvorrichtung **330** ein Magnetventil **332** liegt. Das Magnetventil **332** kann zum Pulsen des Fluidstroms zur Sprühvorrichtung **330** verwendet werden.

[0069] In den [Fig. 14](#) bis [Fig. 17](#) ist die Sprühvorrichtung **330** zylindrisch geformt. Die Sprühvorrichtung **330** hat einen zylindrisch geformten Hohlraum **334**. Der Hohlraum **334** steht für eine Verbindung mit der Fluidquelle vom Magnetventil **332** in Fluidverbindung mit einem Schlitz **336**. Der Hohlraum **334** ist mit einem Sprührichter **338** verbunden, der eine Mehrzahl von Sprühlöchern **340** hat.

[0070] Der Sprührichter **338** ist zylindrisch geformt. Die Sprühlöcher **340** sind vorzugsweise so klein, dass Flüssigkeit nicht aus den Löchern entweicht, wenn kein Flüssigkeitsdruck über den Schlitz **336** aufgebracht wird. Die Sprühlöcher haben vorzugsweise einen Durchmesser von etwa 0,2 mm bis etwa 3,2 mm. Wird Druck über die Öffnung **336** aufgebracht, dann wird Flüssigkeit als Sprühnebel durch die Sprühlöcher **340** geleitet.

[0071] Die Sprühlöcher **340** können so ausgerichtet werden, dass der gewünschte Sprühnebel so gelenkt wird, dass er den gewünschten Teil der Vorrichtung **306** bedeckt. Wie in [Fig. 16](#) zu sehen ist, sind die Sprühlöcher **340** radial ausgerichtet. Alternativ können die Sprühlöcher in einem Winkel relativ zur Radialrichtung ausgerichtet sein. Anzahl und Größe der Sprühlöcher **340** können so gewählt werden, dass die gewünschte Menge an Flüssigkeit bei dem von der Pumpe **328** erzeugten Druck gesprüht wird. In alternativen Ausgestal-

tungen kann die Sprühvorrichtung und/oder der Sprührichter eine nichtzylindrische Form haben, die für das gewünschte Sprühmuster geeignet ist.

[0072] Mit Bezug auf [Fig. 18](#) ist eine alternative Ausgestaltung der Apparatur **400** für die differentielle Behandlung einer plattenförmigen medizinischen Vorrichtung **402** ausgelegt. Rahmen **404**, **406** werden über die medizinische Vorrichtung **402** geklemmt, um dabei behilflich zu sein, dass das erste Fluid **408** und das zweite Fluid **410** auf ihren jeweiligen Seiten der Platte bleiben. Klammern **412**, **414** werden zum Befestigen der Rahmen **404**, **406** über der oder um die medizinische(n) Vorrichtung **402** verwendet. Die Klammern **412**, **414** können eine Reihe verschiedener Ausführungen haben, die Anzahl der Klammern kann nach Belieben verändert werden. Alternativ können die Rahmen **404**, **406** angeformte Befestigungselemente beinhalten, so dass die Klammern **412**, **414** nicht benötigt werden.

[0073] Der erste Fluidapplikator ist ein Flüssigkeitsbehälter **416** neben dem Rahmen **404**. Der zweite Fluidapplikator ist ein Flüssigkeitsbehälter **418** neben dem Rahmen **406**. Die Rahmen **404**, **406** haben jeweils Öffnungen **420**, **422**. Die Öffnungen **420**, **422** ermöglichen den Kontakt der Fluids **408**, **410** mit den gegenüberliegenden Seiten der medizinischen Vorrichtung **402**. Die Rahmen **404**, **406** verhindern ein signifikantes Vermischen der Fluids **408** und **410**. In alternativen Ausgestaltungen kann der Fluidapplikator **416** und/oder **418** einen Sprühnebel aus Flüssigkeit, Gas oder einer Kombination davon auf die entsprechende Oberfläche der medizinischen Vorrichtung **402** richten.

Fluids

[0074] Das erste Fluid und/oder zweite Fluid kann ein aktives Fluid sein. Vorzugsweise hat ein Fluid mit Bezug auf andere verwendete Fluids, sofern aktiv, eine Gegenwirkung. Ein entgegenwirkendes Fluid hemmt die aktiven Eigenschaften des/der anderen Fluid(s) oder wirkt ihnen entgegen. Ein entgegenwirkendes Fluid kann zum Beispiel durch Verdünnung, pH-Einstellung, Ionenstärkeneinstellung, Reaktion mit einem aktiven Bestandteil und Veränderung der Löslichkeit eines aktiven Bestandteils wirken. Ein Fluid kann als ein entgegenwirkendes Fluid fungieren, indem das Fluid bei einer Temperatur aufgebracht wird, die ein anderes aktives Fluid inaktiviert. Als spezielles Beispiel kann ein aktives Fluid eine AlCl_3 -Lösung beinhalten, die eine Antikalzifizierungsbehandlung für bestimmte Gewebearten erbringt, und das entsprechende entgegenwirkende Fluid kann eine auf einen in etwa neutralen pH-Wert gepufferte Lösung sein, bei dem AlCl_3 im Wesentlichen unlöslich ist.

[0075] Ein Fluid kann mittels Zusammensetzungen in dem Fluid aktiv und mit Bezug auf andere aktive Fluids inaktivierend sein. Alternativ kann das entgegenwirkende Fluid mit Bezug auf die medizinische Vorrichtung inert (nicht aktiv) sein. Ein inertes, entgegenwirkendes Fluid kann gereinigtes Wasser oder vorzugsweise ein wässriger Puffer mit einem physiologischen pH-Wert von etwa 6 bis etwa 8 und bevorzugter von etwa 6,3 bis etwa 7,5 sein. Geeignete Puffer können zum Beispiel auf den folgenden Verbindungen basieren: Phosphat, Borat, Bicarbonat, Carbonat, Cacodylat, Citrat und andere organische Puffer wie Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS), N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-(2-ethansulfonsäure) (HEPES) oder Morpholinpropansulfonsäure (MOPS). Die Ionenstärke des inerten, entgegenwirkenden Fluids kann durch Zugabe von einem oder mehreren inerten Salzen, z.B. NaCl und KCl, eingestellt werden. Vorzugsweise liegt die Ionenstärke für die Behandlung natürlicher Gewebe nahe physiologischen Werten. Ringer-Lösung kann zum Erzielen einer geeigneten Pufferung und Ionenstärke verwendet werden.

[0076] Wie bereits erwähnt, kann das erste und/oder das zweite Fluid ein aktives, d.h. ein Behandlungsfluid, sein, das eine oder mehrere oberflächenmodifizierende Zusammensetzung(en) enthält. Sind sowohl das erste als auch das zweite Fluid Behandlungsfluids, dann sind sie gewöhnlich unterschiedliche Behandlungsfluids. Zu geeigneten oberflächenmodifizierenden Zusammensetzungen gehören zum Beispiel antimikrobielle Zusammensetzungen, kalzifizierungshemmende Zusammensetzungen, Fixierungszusammensetzungen, Dezellularisierungszusammensetzungen, Wachstumsfaktoren, Anti-thrombotika, Zelladhäsionsmoleküle und andere chemotaktische Mittel. Chemotaktische Mittel können Wirtsreaktionen mit Bezug auf Heilung, Immunogenität und Thrombogenität verändern. Behandlungsfluids können auch ein Lösungsmittel, einen Puffer, inerte Salze und andere Zusammensetzungen beinhalten, die die Vorrichtung nicht wesentlich modifizieren.

[0077] Zu potentiellen Kalzifizierungsinhibitoren gehören z.B. Alkohole, Toluidinblau, Diphosphate und Detergenzien wie Natriumdodecylsulfat und Alpha-Aminoölsäure. Auch hat man festgestellt, dass bestimmte mehrwertige Metallkationen, wie u.a. Al^{+3} , Mg^{+2} und Fe^{+3} , eine Kalzifizierung inhibieren. Andere Metallkationen haben eine antimikrobielle Aktivität, wie Ionen von Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Cu, Sn, Sb, Bi und Zn. Eine Vielfalt anderer Zusammensetzungen können antimikrobielle Aktivität erbringen, wie u.a. bestimmte Fixierungszusammensetzungen und Antibiotika wie Penicillin.

[0078] Durch die Fixierung wird das Gewebe vor allem gegen enzymatischen Abbau stabilisiert und Antigenität wird reduziert. Einige beliebte Fixierungsmittel wirken, indem sie Teile des Gewebes, insbesondere Kollagenfasern, chemisch vernetzen. Vernetzungsverbindungen beinhalten eine Vielfalt organischer Verbindungen, typischerweise mit zwei oder mehr funktionellen Gruppen. Zu besonders bevorzugten Vernetzungsverbindungen gehören Diamine, Epoxidharze, Dialdehyde, dimediatisierte [sic] Fotooxydation, andere oxydative Vernetzungsmittel und Formaldehyd, das difunktionell wirken kann. Bevorzugte Dialdehyde sind z.B. Glutaraldehyd, Malonaldehyd, Glyoxal, Succinaldehyd, Adipaldehyd, Phthalaldehyd und Derivate davon. Derivate von Glutaraldehyd sind zum Beispiel 3-Methylglutaraldehyd und 3-Methoxy-2,4-dimethylglutaraldehyd. Eine differentielle Behandlung kann zum Aufbringen eines Fixierungsmittels auf ein Teil der Vorrichtung und eines anderen Fixierungsmittels auf einen anderen Teil der Vorrichtung angewendet werden. Diese differentielle Fixierung kann den Vorteil der jeweiligen Technologien maximieren und die Leistung der Vorrichtung verbessern.

[0079] Ein weiterer Ansatz zur Reduzierung der Kalzifizierung von Bioprothesen schließt eine Dezellularisierung des Gewebes ein, da lebensunfähige Zellen in Transplantatgewebe Orte für Calciumablagerungen sind. Verschiedene Ansätze wurden zur Beseitigung von lebensunfähigen Zellen aus Gewebe entwickelt. Einige dieser Verfahren beruhen auf Detergensbehandlungen. Andere Verfahren setzen Enzyme wie Desoxyribonucleasen oder Ribonucleasen ein, gelegentlich in Kombination mit nichtionischen und/oder anionischen Detergenzien.

[0080] Einige jüngere, viel versprechende Verfahren basieren auf der Verwendung von Lipasen in Kombination mit anderen Enzymen und optional Detergenzien. Siehe z.B. die WO 9603093A und WO 9632905A, die hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen sind. Eine Behandlung mit hypotonischen und/oder hypertoni-schen Lösungen mit nicht physiologischer Ionenstärke kann den Dezellularisierungsprozess unterstützen. Diese unterschiedlichen Dezellularisierungslösungen sind im Allgemeinen als Behandlungslösungen geeignet. Proteasen können ebenfalls effektiv zum Dezellularisieren von Gewebe verwendet werden.

[0081] Die Behandlungsbedingungen zum Dezellularisieren von dickem und verdichtetem Gewebe sind jedoch im Allgemeinen mit empfindlicherem membranartigem Gewebe unvereinbar. Durch eine differentielle Behandlung dieser Gewebe können die jeweiligen Gewebe unter für das jeweilige Gewebe geeigneten Bedingungen dezellularisiert werden. Die Dezellularisierung kann stufenweise erfolgen, wobei einige der oder alle Stufen differentielle Behandlungen beinhalten. Ein starkes Gemisch aus Proteasen, Nucleasen und Phospholipasen könnte z.B. in hohen Konzentrationen verwendet werden, um die Aortenwand zu dezellularisieren, während gleichzeitig eine schützende Lösung durch den Innenteil der Klappe zirkuliert wird. Diese schützende Lösung könnte so gewählt werden, dass sie das Enzymgemisch in der ersten Lösung inaktivieren würde, wenn die erste Lösung mit der inneren Region durch Leckage in Kontakt kommt. Diese Inaktivierung könnte durch Zirkulieren kalter Lösungen durch die innere Region zum Inhibieren der Enzymaktivität oder durch die Aufnahme (eines) geeigneter/n Enzymaktivators/en in der zirkulierenden Lösung erreicht werden. Im Anschluss an eine erfolgreiche Dezellularisierung der Aortenwurzel könnte eine sanftere Enzymlösung, die für eine Flügeldezellularisierung geeignet ist, durch die innere Region zirkuliert werden.

[0082] Die Behandlungslösungen können in Konzentrationen hergestellt werden, die für das Applikationsverfahren und die Art der Lösung geeignet sind. Die Behandlungsdauer kann ebenso auf der Basis der Konzentration und der für die Anwendung verwendeten Bedingungen angepasst werden. Eine Optimierung ist möglicherweise erwünscht oder notwendig.

Zusätzliche Behandlungen

[0083] Die medizinischen Vorrichtungen können mit anderen oberflächenmodifizierenden Zusammensetzungen entweder vor oder nach der differentiellen Behandlung behandelt werden. Es kann zum Beispiel eine letzte Sterilisierung vor der Lagerung der Vorrichtung erfolgen. Ebenso können verschiedene differentielle Behandlungen an derselben medizinischen Vorrichtung durchgeführt werden. Die verschiedenen differentielle Behandlungen können mehrere differentielle Behandlungen derselben zwei Teile der Vorrichtung oder differentielle Behandlungen mit Bezug auf verschiedene Teile der Vorrichtung beinhalten.

[0084] Eine differentieell behandelte Vorrichtung kann zusammen mit Verpackungsmaterial und den entsprechenden Etiketten für den Vertrieb in eine Verpackung gegeben werden. Eine zusätzliche Sterilisierung kann nach der Verpackung zum Beispiel durch Bestrahlung erfolgen. Die Vorrichtungen werden an medizinisches Personal verteilt, das für die Pflege des mit der Vorrichtung zu behandelnden Patienten zuständig ist. Die Vorrichtung kann vor der Anwendung durch medizinisches Personal in steriler Salzlösung gespült werden.

BEISPIELE

1. Beispiel

[0085] Dieses Beispiel demonstriert die Möglichkeit des Aufbringens eines kalzifizierungshemmenden Mittels unter rauen Bedingungen, ohne dass dabei die Flügel einer porcinen Aortenherzklappe beschädigt werden.

[0086] Zwei porcine Aortenklappen wurden in 0,9%iger Salzlösung gereinigt, präpariert und wie in den [Fig. 2](#) und [Fig. 14](#) gezeigt befestigt. Eine Klappe wurde genäht, um sie von der anderen Klappe zu unterscheiden. Beide bioprothetischen Klappen wurden in 1300 ml citratgepufferter, 0,5%iger Glutaraldehydlösung in einem einzelnen 1500-ml-Becher 118 Stunden lang vernetzt. Während der Vernetzung wurde auf die Flügel ein leichter Gegendruck aufgebracht. Nach der Vernetzung wurden die Befestigungsbänder aufgrund einer leichten Schrumpfung der bioprothetischen Klappe ausgetauscht, um einen festen Verschluss zu gewährleisten.

[0087] Anschließend wurden die Klappen in eine Apparatur wie in [Fig. 1](#) gezeigt gegeben. Die Vorrichtung und die Träger wurden in einen 2000-ml-Becher gesetzt. Eine HEPES-gepufferte, 80%ige Ethanolösung mit etwa 0,0005 Gew.-% Kongorot-Indikator wurde aus zwei 400-ml-Reservoirs vorwärts durch die bioprothetischen Klappen gepumpt. Nachdem eine angemessene Strömung durch die Klappen aufgebaut war, wurden 1900 ml einer 0,1 M Aluminiumchloridlösung zum 2000-ml-Becher gegeben.

[0088] Der Kongorot-Indikator zeigte, dass die genähte bioprothetische Klappe ein kleines Leck unterhalb der Naht hatte. Ein dunkelroter Streifen wies auf eine Leckage durch die Bioprothese in die gepufferte Ethanolleitung hin. Die zweite, nicht genähte Klappe wies kein wesentliches Leck auf. Nach etwa 2 Stunden wurden die bioprothetischen Klappen entfernt und mit 0,9%iger Salzlösung gespült.

[0089] Nach der Entnahme aus der Aluminiumlösung und dem Abspülen wurden vier 8-mm-Wurzelstanzproben und alle drei Flügel von der jeweiligen bioprothetischen Klappe entfernt. Es wurden jeweils zwei Wurzelstanzproben von jeder Seite der Flügel genommen. Die Proben wurden mit 70% HNO₃ hydrolysiert und im Hinblick auf Aluminium, Calcium und Phosphor durch ICP-AES (Atomemissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma) mit einer Thermo Jarrell Ash Atom Scan 16 Apparatur (Thermo Jarrell Ash Corp., Franklin, MA) analysiert. Eine Säureblindkontrolle wurde zum Kompensieren von Aluminium verwendet, das in Glaswaren vorhanden ist. Die Ergebnisse der ICP-AES Messungen sind in Tabelle 1 enthalten.

Tabelle 1

	Gewicht	Aluminium		Calcium		Phosphor	
		ppm	mg/g	ppm	mg/g	ppm	mg/g
<u>Wurzel</u>							
1 (S)	31,30	4,63	3,70	0,09	0,07	2,36	1,88
2 (S)	25,70	3,52	3,43	0,04	0,04	1,42	1,38
3 (S)	17,70	3,77	5,32	0,05	0,07	1,41	1,98
4 (S)	26,80	3,53	3,95	0,06	0,06	1,52	1,70
1 (NS)	36,60	3,67	2,51	0,11	0,07	1,91	1,31
2 (NS)	19,70	3,12	3,96	0,09	0,11	1,93	2,45
3 (NS)	25,40	4,86	4,78	0,10	0,10	2,55	2,51
4 (NS)	36,60	3,55	2,43	0,16	0,11	2,55	1,74
		Durchs. =	3,76	Durchs. =	0,08	Durchs. =	1,87
		S.D. =	0,94	S.D. =	0,02	S.D. =	0,41
<u>Flügel</u>							
1 (S)	13,70	0,17	0,30	0,05	0,08	0,93	1,69
2 (S)	8,10	0,13	0,41	0,02	0,05	0,54	1,67
3 (S)	14,30	0,10	0,17	0,01	0,02	0,55	0,97
1 (NS)	10,50	0,07	0,17	0,04	0,10	0,74	1,76
2 (NS)	6,00	0,10	0,42	0,02	0,08	0,45	1,89
3 (NS)	11,80	0,11	0,24	0,06	0,12	0,89	1,89
		Durchs. =	0,29	Durchs. =	0,07	Durchs. =	1,65
		S.D. =	0,10	S.D. =	0,03	S.D. =	0,31
Säureblind- kontrollen		0,058 - 0,07					
S = Klappe 1 - genäht							
NS = Klappe 2 - nicht genäht							

[0090] Eine Überprüfung der Ergebnisse deckt eine leicht reduzierte durchschnittliche Aluminiumbelastung (3,76 mg Al/g Gewebe) des Wurzelgewebes und eine stark reduzierte durchschnittliche Aluminiumbelastung (0,29 mg Al/g Gewebe) der Flügel im Vergleich zu aktuellen Behandlungsverfahren (5–8 mg Al/g Gewebe) auf.

2. Beispiel

[0091] Das folgende Beispiel demonstriert das effektive Aufbringen von Aluminiumsalz als Antikalzifizierungsmittel auf die Wurzel von porcinen Aortenklappen unter Verwendung eines Sprühapplikators, ohne die Behandlung der Flügel.

[0092] Zur Herstellung der Aluminiumsalzlösung wurden 965,6 g $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Chargen-Nr. 65H0328 von Sigma Chemical) mit 10 Liter (1) Wasser vermischt, das mit einem Umkehrosmosereiniger gereinigt worden war (RO-Wasser). Dieses Gemisch wurde mit RO-Wasser auf 40 l verdünnt, um eine etwa 0,1 M AlCl_3 -Lösung zu erzeugen. Eine gepufferte Salzlösung wurde durch Kombinieren von 233,6 g NaCl (Chargen-Nr. 912944, Fisher Scientific) mit 476,8 g HEPES freier Säure (Chargen-Nr. F12723, Sigma Chemical) in 40 l RO-Wasser hergestellt. Natriumhydroxid (Charge 914743A, Fisher Scientific) wurde zugegeben, um den pH-Wert der gepufferten Salzlösung auf $7,4 \pm 0,1$ einzustellen.

[0093] Eine HEPES-gepufferte Salzlösung wurde durch Zugabe von 9,28 NaCl (Charge 964733 von Fisher)

und anschließend 19,06 g HEPES-freier Säure (Charge 75H5716) zu 1 l RO-Wasser und Vermischen hergestellt. Dann wurden 8420 ml von 95%igem nicht denaturiertem Ethanol zugegeben. Nach der Zugabe des Ethanols wurden 1000 ml RO-Wasser zugegeben, um eine Lösung mit einem Volumen von 10 l herzustellen. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von etwa 2 g NaOH (Charge 914743A, Fisher) und 20 ml 1,0 N HCl auf 7,45 eingestellt.

[0094] Es wurden zwei porcine Aortenklappen (Klappe A und B) beschafft. Diese wurden 6 Tage lang in citratgepuffertem, 0,5%igem Glutaraldehyd fixiert. Im Laufe der Fixierung wurde ein 2 mmHg koaptiver Druck über die Flügel in Rückströmungsrichtung aufgebracht.

[0095] Anschließend wurden die Klappen A und B differentiell mit der Aluminiumchloridlösung und der gepufferten Salzlösung behandelt. Zuerst wurde die Klappe A 15 Minuten lang in 500 ml einer 0,9%igen Salzlösung gegeben. Die Salzlösung wurde abdekantiert und die Klappe wurde 15 Minuten lang in weitere 500 ml Salzlösung eingetaucht. Die Klappe wurde aus der Salzlösung genommen und wie in [Fig. 2](#) dargestellt auf Trägern platziert. Nach der Befestigung an den Trägern wurde die Klappe A wie in den [Fig. 14–Fig. 17](#) dargestellt in eine Sprühvorrichtung gesetzt. Die Sprühvorrichtung war etwa 3,5 Zoll × 3,5 Zoll × 3,5 Zoll groß und der Sprührichter hatte Poren mit einem Durchmesser von 0,03125 Zoll. Die Sprühvorrichtung wurde 2 Minuten lang mit der Aluminiumlösung vorgefüllt, um den Hohlraum mit Lösung zu füllen.

[0096] Nach dem Vorfüllen der Sprühvorrichtung wurde der Fluss von HEPES-Salzlösung durch das Leitungssystem gestartet. Ein kleinerer Trägerquerschnitt am Ausfluss brachte eine Fließgeschwindigkeit von 3,0 l/h aus dem unteren Träger hervor. Etwa 10 Zoll gepuffertes HEPES wurden in dem Leitungssystem über der Klappe A beibehalten. Aus Klappe A entwichte HEPES-Puffer aus Koronararterien in einer Geschwindigkeit von 0,2 l/h bei einer Gesamtließgeschwindigkeit, einschließlich des Flusses aus dem unteren Träger, von 3,2 l/h.

[0097] Bei strömendem HEPES-Puffer wurde die Sprühvorrichtung mit der 0,1 M AlCl_3 -Lösung gepulst, so dass ein Gesamtstrom von etwa 18 l/h erzeugt wurde. Die Impulse der Sprühvorrichtung waren 1 sec ein und dann 4 sec aus. Die differentielle Behandlung wurde 1 Stunde lang fortgesetzt. Nach der Behandlung wurde die Klappe A aus der Sprühvorrichtung genommen und 30 Sekunden lang in 500 ml HEPES-Salzlösung gelegt. Die Behandlung wurde für Klappe B wiederholt. Wesentlich weniger HEPES-Salzlösung entwich aus den Koronararterien der Klappe B, wobei etwa 53 ml/min (3,2 l/h) durch den unteren Träger wie beabsichtigt strömten.

[0098] Nach der Behandlung wurden beide Klappen A und B 21,5 Std. in einer sterilen Laminarbox in separate 150 ml an HEPES-gepuffertem, 0,5%igem Glutaraldehyd gegeben. Dann wurden zwei Proben von jeder Klappe genommen. Eine Probe war ein Flügel (A1L und B1L) und die zweite Probe war eine 8-mm-Wurzelstanzprobe (A1R und A2R). Die vier Proben wurden 24 Stunden lang lyophilisiert. Dann wurden die Proben mit 1 ml 70% HNO_3 (Charge 116030, Fisher) je Probe hydrolysiert. Die hydrolysierten Proben wurden im Hinblick auf den Al-Gehalt wie im 1. Beispiel beschrieben analysiert.

[0099] Nach der Behandlung mit Aluminiumchlorid und HEPES-Puffer wurden die Klappen A und B weiter mit gepuffertem Ethanol behandelt. Zuerst wurden die Klappen A und B zusammen 10 Minuten lang in 800 ml HEPES-gepufferte Salzlösung gesetzt. Die HEPES-gepufferte Salzlösung wurde abdekantiert und durch weitere 800 ml HEPES-gepufferte Salzlösung ersetzt. Die Klappen wurden in dieser zweiten HEPES-gepufferten Salzlösung 15 Minuten lang gehalten. Die Lösung wurde wieder abdekantiert und ersetzte die 800 ml HEPES-gepufferte 80%ige Ethanolösung [sic]. Nach 10 Minuten wurde das gepufferte Ethanol abdekantiert und durch weitere 800 ml HEPES-gepuffertes Ethanol ersetzt. Nach 1440 Minuten wurde die zweite HEPES-gepufferte Salzlösung abdekantiert und durch 800 ml HEPES-gepufferte Salzlösung ersetzt. Die HEPES-gepufferte Salzlösung wurde nach 10 Minuten ersetzt und die Klappen wurden in der zweiten HEPES-gepufferten Salzlösung 1440 Minuten lang gehalten.

[0100] Dann wurden die Klappen aus der Lösung genommen. Zwei zusätzliche Proben wurden von jeder Klappe (A2L, A3L, B2L und B3L) durch Entfernen der restlichen Flügel genommen.

[0101] Vier 8-mm-Wurzelstanzproben wurden von jeder Klappe genommen. Diese Wurzelstanzproben wurden mit einem Skalpell geteilt, um eine innere Wurzelstanzprobe (A2RI-ASRI und B2RI-BSRI) und eine äußere Wurzelstanzprobe (A2RO-A5RO und B2RO-B5RO) zu bilden. Das Teilen der Wurzelstanzproben ergab Proben, die Informationen über den Gradient der Aluminiumbelastung über die Wurzel liefern können. Diese zwanzig Proben wurden lyophilisiert, hydrolysiert und analysiert, wie für die Proben vor der Ethanolbehandlung beschrieben wurde.

[0102] Die Ergebnisse der Aluminiumanalyse sind für alle Proben aus dem 2. Beispiel in Tabelle 2 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine geringe Aluminiumablagerung auf den Flügeln vorhanden ist. Ferner gibt es einen wesentlichen Aluminiumbelastungsgradienten über die Wurzel. Dies ist in der 100fachen Mikrofotografie aus [Fig. 19](#) erkennbar, die einen histologischen Schnitt der differentiell behandelten Klappe zeigt, die mit einem für Aluminium spezifischen Färbemittel behandelt wurde. Die dunklere Region zeigt die Aluminiumbelastung im äußeren Teil des Gewebes, die den größten Teil der Dicke des Gewebes erfasst, während der innere Teil keine Aluminiumbelastung aufweist.

Tabelle 2

Vor der Ethanolbehandlung		Nach der Ethanolbehandlung		
Flügel:	Wurzel:	Flügel:	Wurzelinneseres:	Wurzeläußeres:
0,18 (A1L)	2,50 (A1R)	0,16 (A2L)	0,32 (A2RI)	5,31 (A2RO)
0,18 (B1L)	2,39 (B1R)	0,19 (A3L)	0,08 (A3RI)	4,33 (A3RO)
		0,10 (B2L)	0,03 (A4RI)	3,87 (A4RO)
		0,16 (B3L)	0,08 (A5RI)	3,99 (A5RO)
			0,15 (B2RI)	3,01 (B2RO)
			0,61 (B3RI)	2,65 (B3RO)
			0,51 (B4RI)	5,65 (B4RO)
Durchschnitt			0,12 (B5RI)	4,92 (B5RO)
0,18	2,44	0,15	0,24	4,22

[0103] Andere Ausgestaltungen der Erfindung liegen im Rahmen der Ansprüche.

[0104] Obschon die vorliegende Erfindung mit Bezug auf bevorzugte Ausgestaltungen beschrieben wurde, wird die Fachperson erkennen, dass Änderungen an Form und Detail möglich sind, ohne von Wesen und Umfang der Erfindung abzuweichen.

Patentansprüche

1. Apparatur (300) zum Behandeln einer medizinischen Vorrichtung (306), die eine Durchflussregion hat, **dadurch gekennzeichnet**, dass die genannte Apparatur Folgendes umfasst:

(a) ein offenes Fluidleitungssystem (302) zum Leiten eines ersten Fluids durch die genannte Durchflussregion der medizinischen Vorrichtung (306), die sich in der Apparatur (300) befindet; und

(b) einen Fluidapplikator (330), der einen zweiten Teil der genannten medizinischen Vorrichtung (306) mit einem zweiten Fluid in Kontakt bringt,

wobei der genannte Fluidapplikator (330) so gestaltet ist, dass er das genannte zweite Fluid in effektiver Isolation von der genannten Durchflussregion der medizinischen Vorrichtung (306) aufbringt, und das genannte offene Fluidleitungssystem (302) so gestaltet ist, dass das genannte erste Fluid in effektiver Isolation von dem genannten zweiten Teil der medizinischen Vorrichtung (306) aufgebracht wird.

2. Apparatur (300) nach Anspruch 1, wobei das Fluidleitungssystem (302) eine Vorrichtung (308) zum Aufbringen eines Druckgradienten beinhaltet.

3. Apparatur (300) nach Anspruch 2, wobei die Vorrichtung zum Aufbringen eines Druckgradienten eine Pumpe (308) umfasst.

4. Apparatur (300) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das genannte Fluidleitungssystem ein Tragsystem (316) zum Befestigen des genannten Fluidleitungssystems (302) an der genannten medizinischen Vorrichtung (306) beinhaltet, so dass, wenn es an der genannten Vorrichtung befestigt ist, durch das genannte Fluidleitungssystem strömendes Fluid mit der genannten Durchflussregion in Kontakt kommt.

5. Apparatur (300) nach Anspruch 4, wobei das genannte Tragsystem (316) einen Träger umfasst, der in eine Öffnung in der genannten medizinischen Vorrichtung (306) eingefügt wird, wobei der genannte Träger einen Durchgang hat, so dass durch das genannte Leitungssystem strömendes Fluid durch den genannten

Durchgang strömt und mit der genannten Durchflussregion der genannten medizinischen Vorrichtung in Kontakt kommt.

6. Apparatur (**300**) nach Anspruch 4 oder 5, die ferner ein Befestigungselement umfasst, das die genannte medizinische Vorrichtung (**306**) gegen das genannte Tragsystem (**316**) hält.

7. Apparatur nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das zweite Fluid eine Flüssigkeit ist und der Fluidapplikator einen Behälter umfasst, der Flüssigkeit aufnimmt, in die die medizinische Vorrichtung eingetaucht wird.

8. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Fluidapplikator eine Sprühhvorrichtung (**334**) umfasst, die Flüssigkeitsströme auf die medizinische Vorrichtung (**306**) richtet.

9. Ex-vivo-Verfahren zur Behandlung einer medizinischen Vorrichtung (**306**) mit einer Durchflussregion, das die folgenden Schritte umfasst:

(a) Leiten eines ersten Fluids durch ein an der genannten Vorrichtung befestigtes Fluidleitungssystem (**302**) und durch die Durchflussregion der Vorrichtung, so dass ein zweiter Teil der genannten Vorrichtung (**306**) entfernt von der genannten Durchflussregion nicht wesentlich mit dem genannten ersten Fluid in Kontakt kommt; und

(b) Inkontaktbringen des genannten zweiten Teils der genannten Vorrichtung mit einem zweiten Fluid, das sich von dem genannten ersten Fluid unterscheidet, so dass die genannte Durchflussregion der genannten Vorrichtung nicht wesentlich mit dem genannten zweiten Fluid in Kontakt kommt.

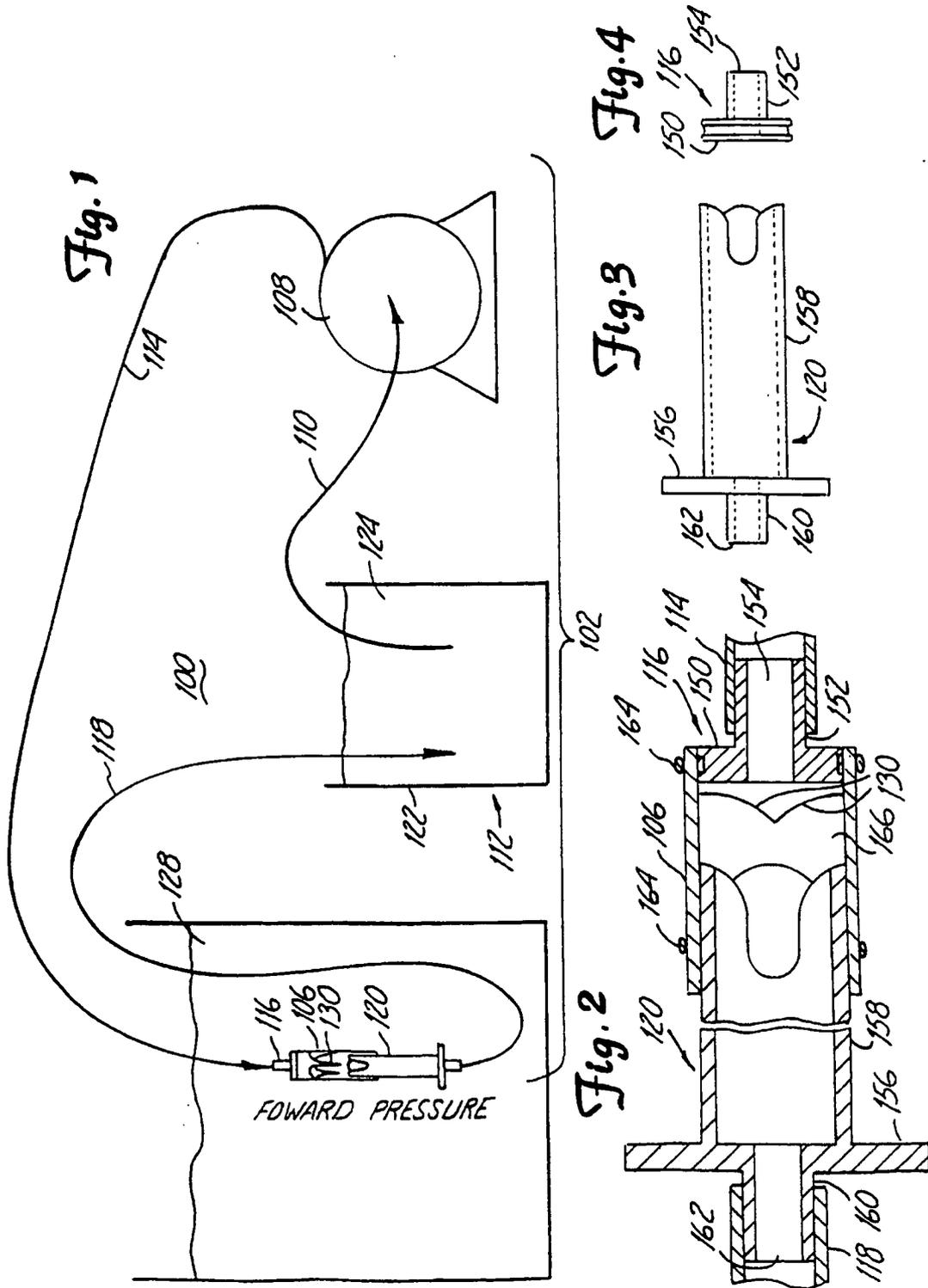
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das erste Fluid durch das Fluidleitungsmittel gepumpt wird.

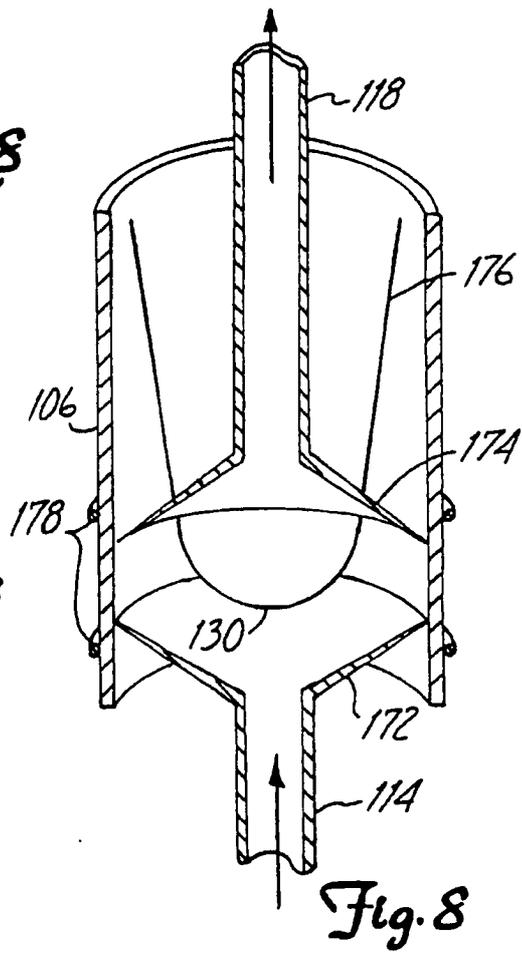
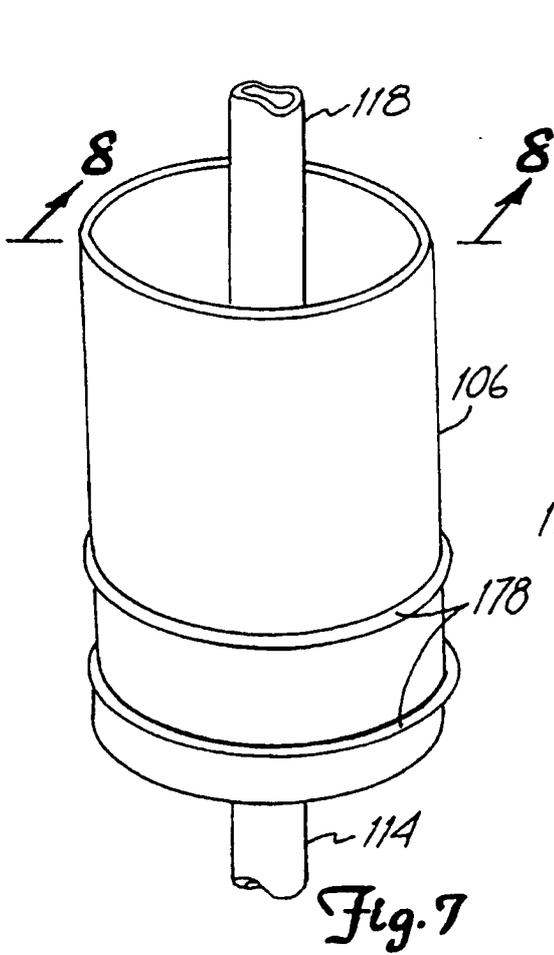
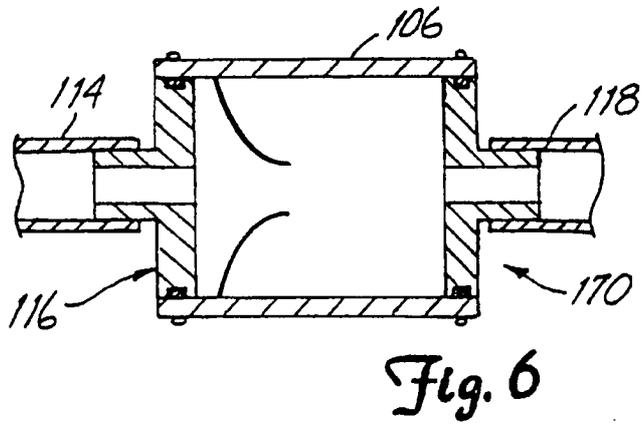
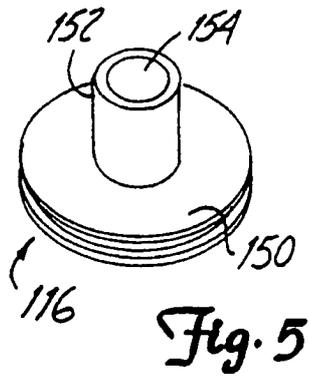
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, wobei das genannte Fluidleitungssystem (**302**) einen Träger (**316**) umfasst, der in eine Öffnung in der genannten Vorrichtung eingefügt wird, wobei der genannte Träger einen Durchgang hat, so dass durch das genannte Leitungssystem strömendes Fluid durch den genannten Durchgang strömt und die genannte Durchflussregion der genannten Vorrichtung kontaktiert.

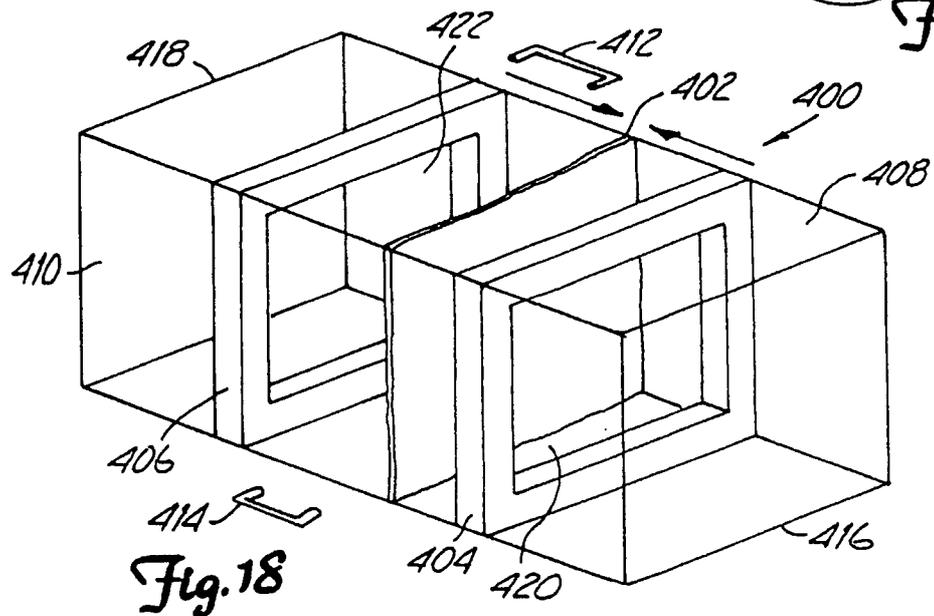
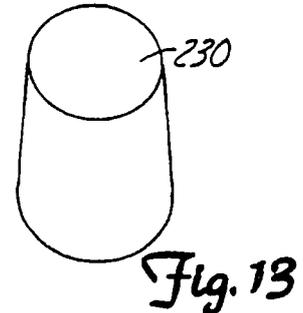
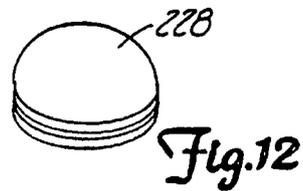
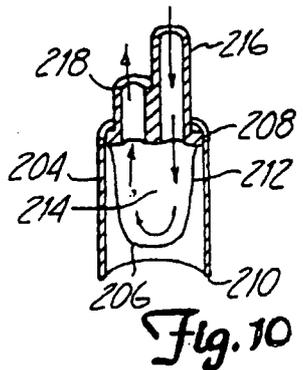
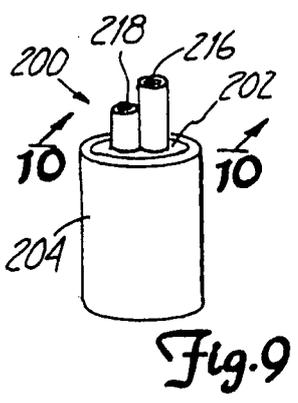
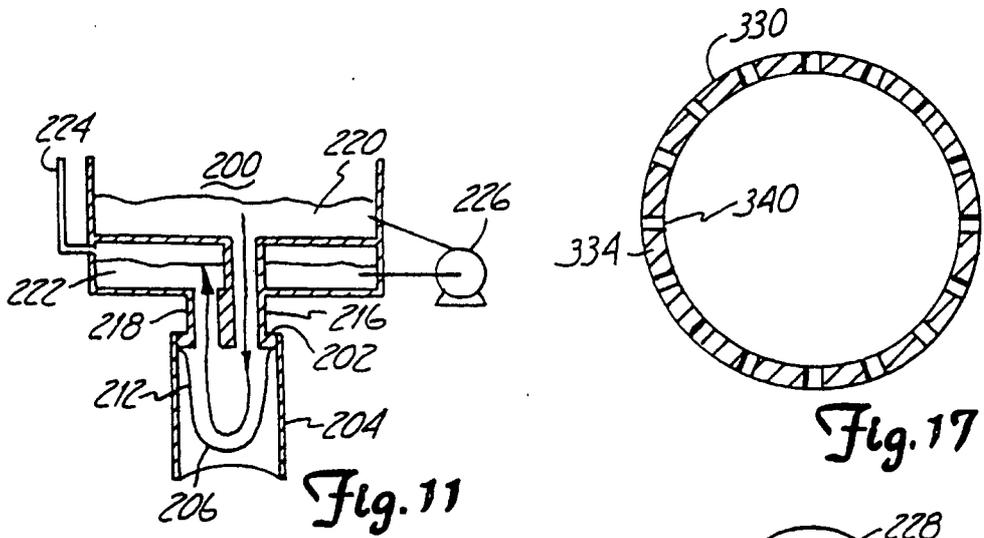
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei das genannte Inkontaktbringen des genannten zweiten Teils durch Besprühen der genannten Vorrichtung (**306**) mit dem genannten zweiten Fluid, das eine Flüssigkeit ist, erfolgt.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen







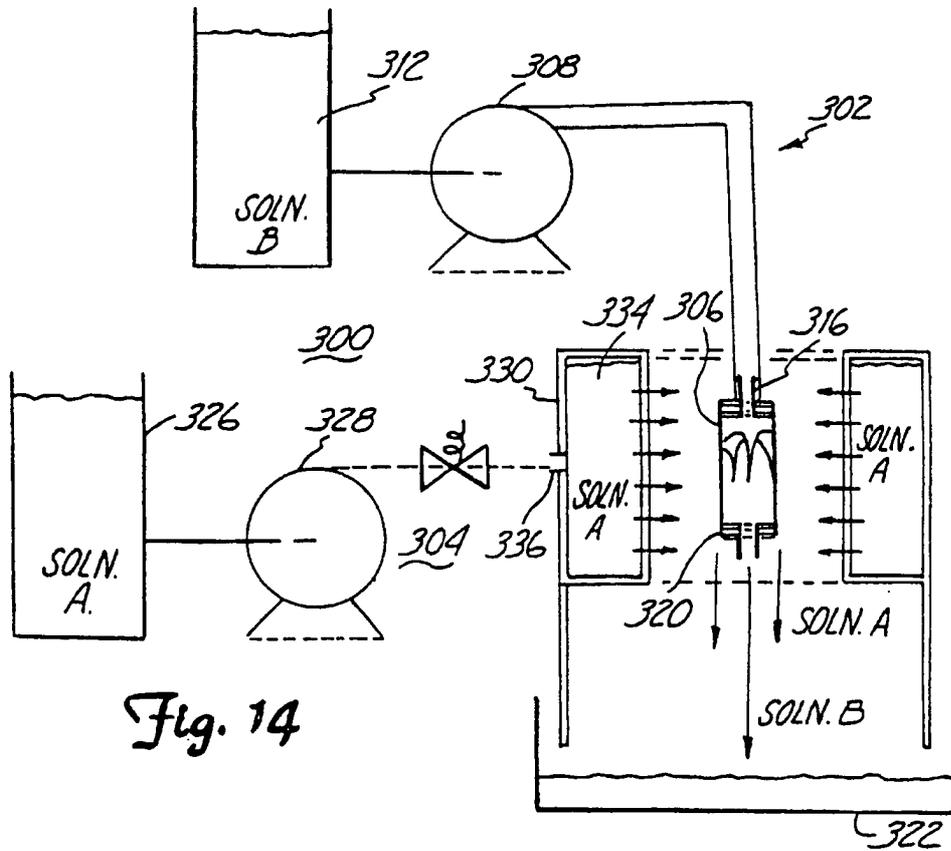


Fig. 14

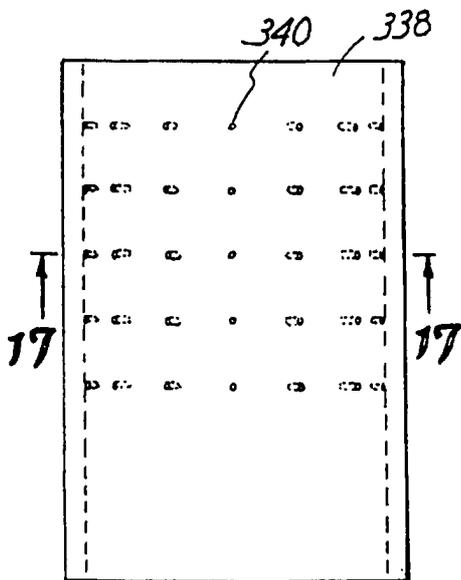


Fig. 15

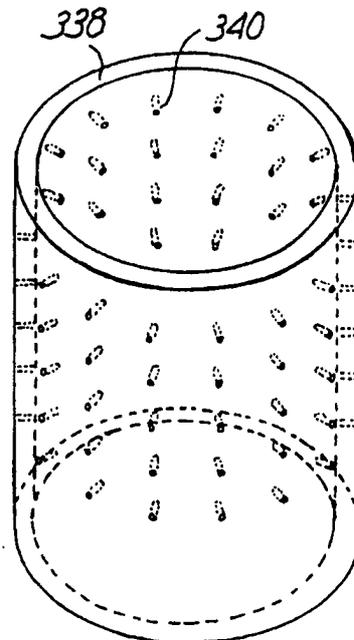


Fig. 16

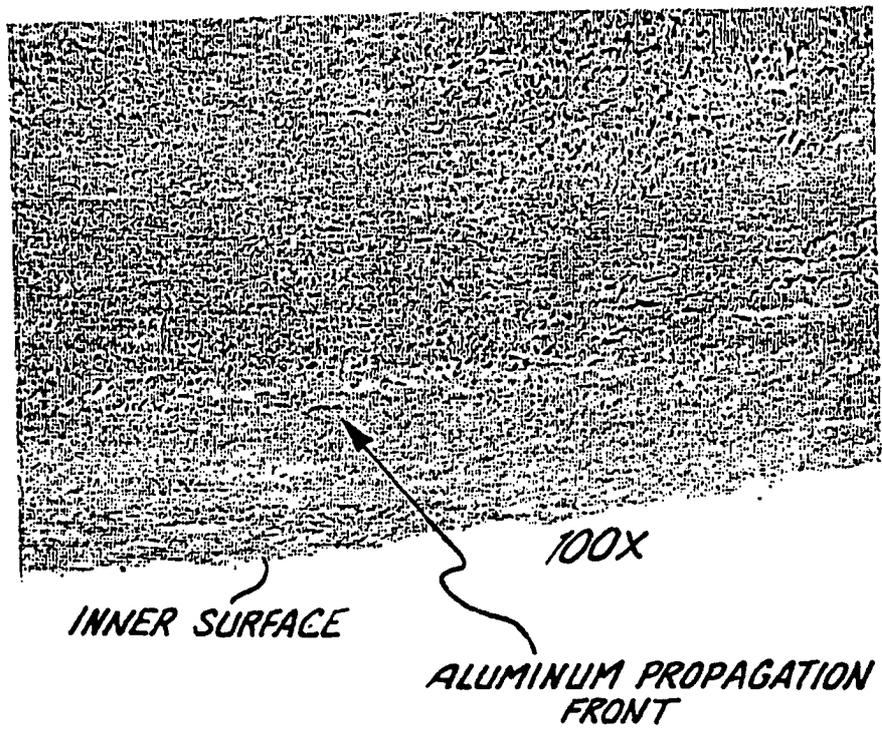


Fig. 19