



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0010929
(43) 공개일자 2014년01월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61F 2/24 (2006.01) *A61M 39/22* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7005555
- (22) 출원일자(국제) 2011년08월31일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/050019
- (87) 국제공개번호 WO 2012/030996
국제공개일자 2012년03월08일
- (30) 우선권주장
12/875,727 2010년09월03일 미국(US)

- (71) 출원인
코메트릭스 카디오바스컬라 인코포레이티드
미국, 조지아 30076, 로스웰, 올드 엘리스 로드
1100
- (72) 발명자
매서니, 로버트, 지.
미국, 조지아 30092, 노크로스, 리버 보톰 드라이
브 4370
- (74) 대리인
특허법인 정안

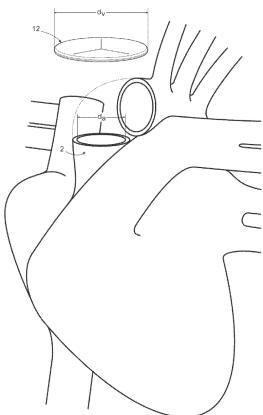
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 인공보철 조직 판막

(57) 요 약

대동맥 판막, 폐 판막, 심장의 승모판, 또는 심장 우심실의 삼정판용의 인공보철 조직 판막이 기술된다. 상기 인공보철 조직 판막에 사용되는 봉합 링이 또한 기술된다. 상기 판막은 결함이 있는 판막에서 고리의 원주보다 소정 길이 더 긴 원주를 가질 수 있다. 상기 판막은 상기 고리에서의 부착 전 비응력 위치에서 실질적으로 평면을 이루고, 상기 고리에서의 바이어스된 위치에서 부착되면 실질적으로 비평면을 이룬다. 결함이 있는 판막의 고리 내의 바이어스된 위치에서 기술된 판막을 위치시키기 위한 방법들이 제공된다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

고리(annulus)를 갖는 내강(lumen)에서의 유체 유동을 제어하기 위한 판막(valve)에 있어서,

내부(inner portion)와 외부(outer portion)를 갖는 봉합 링(sewing ring)으로서, 상기 봉합 링은 비응력 위치에서 실질적으로 평면을 이루고, 상기 봉합 링의 상기 외부는 상기 봉합 링의 작용 원주(operative circumference)를 정의하고 바이어스된 위치에서 상기 고리에 부착되도록 구성되어 있으며, 상기 봉합 링의 직경은 상기 고리의 직경보다 큰 봉합 링; 및

상기 봉합 링의 상기 내부에 고정 부착되는 적어도 하나의 첨판(leaflet)을 포함하고,

상기 바이어스된 위치에서 상기 봉합 링이 상기 고리에 부착되면, 상기 봉합 링은 실질적으로 비평면을 이루며 상기 적어도 하나의 첨판의 각 첨판의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 첨판의 인접한 첨판들의 적어도 일부에 대해 상대적으로 포개어 놓아지고, 각 첨판의 말단은 일반적으로 상기 판막의 중심점을 향해서 상기 봉합 링의 상기 내부에 대해 상대적으로 반경 방향으로 내향 연장되고, 상기 적어도 하나의 첨판의 상기 첨판들의 적어도 일부는 세포외 기질 물질(extracellular matrix material)을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 적어도 일부는 세포외 기질 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 3

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 상기 외부는 피술자(subject)의 심장의 고리에 부착되도록 구성된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 4

제3 항에 있어서,

상기 바이어스된 위치에서 상기 봉합 링이 상기 고리에 부착되면, 상기 판막의 적어도 일부가 상기 피술자의 순환(circulation)과 연통되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 5

제1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판의 상기 첨판들은 상기 봉합 링의 상기 내부를 따라서 실질적으로 균등하게 이격된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 6

제1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판의 각 첨판의 적어도 일부가 상기 적어도 하나의 첨판의 상기 인접한 첨판들의 적어도 하나의 적어도 일부의 아래에 놓여지도록, 상기 봉합 링은 상기 고리에 부착되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 7

제1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판의 각 첨판의 적어도 일부가 상기 적어도 하나의 첨판의 상기 인접한 첨판들의 적어도 하나의 적어도 일부의 위에 놓여지도록, 상기 봉합 링은 상기 고리에 부착되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 8

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 상기 외부는 실질적으로 원형인 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 9

제1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판은 단일 첨판을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 10

제1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판은 다수의 첨판을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 11

제10 항에 있어서,

상기 다수의 첨판들은 2개의 첨판들을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 12

제10 항에 있어서,

상기 다수의 첨판들은 3개의 첨판들을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 13

제1 항에 있어서,

상기 다수의 첨판들의 상기 첨판들은 심장의 고리를 통한 혈액 유동을 제어하도록 구성된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 14

제1 항에 있어서,

상기 고리의 직경에 대한 상기 봉합 링의 직경의 비는 약 1.01:1 내지 약 3.00:1의 범위에 있도록 구성된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 15

제1 항에 있어서,

상기 고리의 직경에 대한 상기 봉합 링의 직경의 비는 약 1.70:1 내지 약 2.10:1의 범위에 있도록 구성된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 16

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 직경은 약 20mm 내지 약 70mm의 범위인 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 17

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 직경은 약 35mm 내지 약 45mm의 범위인 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 18

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 적어도 일부는 금속을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 19

제1 항에 있어서,

상기 봉합 링의 적어도 일부는 형상 기억 활성 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 20

제2 항에 있어서,

상기 봉합 링의 적어도 일부는 폴리머 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 21

제20 항에 있어서,

상기 세포외 기질 물질은 전자 방사(electrospun)되고 상기 봉합 링을 생성하도록 상기 폴리머 물질에 적용되는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 22

고리를 갖는 내강에서의 유체 유동을 제어하기 위한 결함이 있는 판막을 대체하는 방법에 있어서,

내부와 외부를 갖는 봉합 링으로서, 상기 봉합 링은 비응력 위치에서 실질적으로 평면을 이루고, 상기 봉합 링의 상기 외부는 상기 봉합 링의 작용 원주를 정의하고 바이어스된 위치에서 상기 고리에 부착되도록 구성되어 있으며, 상기 봉합 링의 직경은 상기 고리의 직경보다 큰 봉합 링; 및

상기 봉합 링의 상기 내부에 고정 부착되는 적어도 하나의 첨판을 포함하는 판막을 제공하는 단계로서, 상기 적어도 하나의 첨판의 상기 첨판들의 적어도 일부는 세포외 기질 물질을 포함하는 단계; 및

상기 봉합 링은 실질적으로 비평면을 이루며 상기 적어도 하나의 첨판의 각 첨판의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 첨판의 인접한 첨판들의 적어도 일부에 대해 상대적으로 포개어 놓아지고, 각 첨판의 말단은 일반적으로 상기 판막의 중심점을 향해서 상기 봉합 링의 상기 내부에 대해 상대적으로 반경 방향으로 내향 연장되도록, 상기 바이어스된 위치에서 상기 봉합 링의 상기 외부를 상기 고리에 고정 부착하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제22 항에 있어서,

상기 봉합 링의 상기 외부를 상기 고리에 고정 부착하는 단계는 상기 봉합 링의 상기 외부를 따라서 있는 다수의 부착 지점들에서 상기 봉합 링의 상기 외부를 상기 고리에 부착하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제23 항에 있어서,

상기 다수의 부착 지점들은 상기 봉합 링의 상기 외부를 따라서 실질적으로 균등하게 이격된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제23 항에 있어서,

상기 다수의 부착 지점들은 적어도 3개의 부착 지점들을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제23 항에 있어서,

상기 다수의 부착 지점들의 상기 부착 지점들은 상기 봉합 링의 상기 외부를 따라서 실질적으로 균등하고 간헐적으로 이격된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제23 항에 있어서,

상기 봉합 링의 상기 외부를 상기 고리에 고정 부착하는 단계는 혈액 공급부를 갖는 심장에서 상기 봉합 링의 상기 외부를 상기 고리에 부착하는 단계를 포함하고, 상기 적어도 하나의 첨판의 상기 첨판들은 상기 심장에서 상기 고리를 통한 혈액 유동을 선택적으로 제어하도록 구성된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

고리를 갖는 내강에서의 유체 유동을 제어하기 위한 판막으로서, 상기 판막과 상기 고리는 각각 원주를 가지고, 상기 판막은 상기 고리에 부착되도록 구성되며, 상기 판막은 비응력 위치에서 실질적으로 평면을 이루고, 상기 판막은 바이어스된 위치에서 상기 고리에 부착되도록 구성되고, 상기 판막의 작용 직경은 상기 고리의 직경보다 크도록 구성된 판막에 있어서,

상기 판막의 원주상에 배치된 적어도 하나의 첨판으로서, 각 첨판은 인접한 첨판들과 접촉하도록 구성된 적어도 하나의 첨판을 포함하고,

각 첨판의 말단은 일반적으로 상기 판막의 중심점을 향해서 반경 방향으로 내향 연장되고, 상기 고리에 부착 전에 실질적으로 평면을 이루고 상기 고리에 부착되면 비평면을 이루도록, 상기 바이어스된 위치에서 상기 판막이 상기 고리에 부착되면, 상기 판막은 실질적으로 비평면을 이루며 상기 적어도 하나의 첨판의 각 첨판의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 첨판의 상기 인접한 첨판들의 적어도 일부에 대해 상대적으로 포개어 놓아지고, 상기 적어도 하나의 첨판의 각 첨판의 일부는 세포외 기질 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 29

제28 항에 있어서,

상기 고리의 직경에 대한 상기 판막의 작용 직경의 비는 약 1.01:1 내지 약 3.00:1의 범위에 있도록 구성된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 30

제28 항에 있어서,

상기 고리의 직경에 대한 상기 판막의 작용 직경의 비는 약 1.70:1 내지 약 2.10:1의 범위에 있도록 구성된 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 31

제28 항에 있어서,

상기 판막의 작용 직경은 약 20mm 내지 약 70mm의 범위인 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 32

제28 항에 있어서,

상기 판막의 작용 직경은 약 35mm 내지 약 45mm의 범위인 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 33

제28 항에 있어서,

상기 바이어스된 위치에서 상기 판막이 부착되면, 상기 판막은 실질적으로 사인 곡선 패턴으로 상기 고리의 원주를 따라서 위치하는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 34

제28 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판은 각 첨판은 상기 판막의 반경 방향 중심을 향해서 상기 판막의 작용 원주에 대해 상대적으로 내향 연장되는 첨판의 내부 에지의 총 길이에 해당하는 에지 길이를 갖는 내부 에지를 갖고, 각 첨판의 상기 에지 길이는 약 20mm 내지 약 50mm의 범위에 있는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 35

제34 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 첨판은 각 첨판은 상기 밸브의 작용 원주로부터 가장 먼 첨판의 내부 에지를 따라서 있는 지점에 해당하는 정점을 가지고, 상기 적어도 하나의 첨판은 각 첨판의 정점과 상기 판막의 작용 원주 사이의 거리에 해당하는 높이를 가지고, 각 첨판의 높이는 약 8mm 내지 약 25mm의 범위에 있는 것을 특징으로 하는 판막.

청구항 36

고리를 갖는 내강에서의 유체 유동을 제어하기 위한 결함이 있는 판막을 대체하는 방법에 있어서,

세포외 기질 물질의 실질적으로 평면인 피스(piece)를 제공하는 단계로서, 상기 세포외 기질 물질의 실질적으로 평면인 피스는 원주를 갖는 단계;

외부 에지부와 판막의 적어도 하나의 첨판을 정의하기 위해 상기 세포외 기질 물질의 실질적으로 평면인 피스의 선택된 부분들을 제거하는 단계로서, 상기 외부 에지부는 상기 세포외 기질 물질의 실질적으로 평면인 피스의 상기 원주를 따라서 위치하고, 상기 판막의 각 첨판은 일반적으로 상기 판막의 중심 지점을 향해서 반경 방향으로 내향 연장된 말단을 갖는 단계;

부착 표면을 형성하기 위해 상기 판막의 상기 외부 에지부를 폴딩하는 단계; 및

상기 판막은 실질적으로 비평면을 이루며 상기 적어도 하나의 첨판의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 첨판의 인접한 첨판들의 적어도 일부에 대해 상대적으로 포개어 놓아지도록, 바이어스된 위치에서 상기 판막의 상기 부착 표면을 상기 고리에 고정 부착하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제36 항에 있어서,

상기 판막의 상기 부착 표면을 상기 고리에 고정 부착하는 단계는 실질적으로 사인 곡선 패턴으로 상기 판막의 상기 부착 표면을 상기 고리에 부착하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제36 항에 있어서,

상기 외부 에지부를 폴딩하는 단계 후의 상기 판막의 직경은 상기 판막의 작용 직경에 해당하고, 상기 판막의 작용 직경은 약 35mm 내지 약 45mm의 범위에 있는 것을 특징으로 하는 판막.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2007년 12월 18일에 출원되었으며 현재 포기된 미국 특허출원 제11/958,405호, 및 2007년 12월 18일 출원되었으며 현재 포기된 미국 특허출원 제11/958,407호의 일부계속출원으로서 2010년 9월 3일에 출원된 미국 특허출원 제12/875,727호의 출원일의 이익을 주장하며, 이는 본원에 일체로 참조에 의해 합체된다. 본 출원은 또한 2010년 1월 15일에 출원된 미국 가특허출원 제61/295,503호의 출원일의 이익을 주장하며, 이는 본원에 일체로 참조에 의해 합체된다.

[0002] 본 발명은 결함이 있는 대동맥 판막, 폐 판막, 심장의 승모판, 또는 심장 우심실의 삼청판을 대체하기 위한 인공보철 조직 판막에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 고리에 이식되기 전에 실질적으로 평면을

이루고 고리에 이식된 후에 실질적으로 비평면을 이루는 인공보철 조직 판막에 관한 것이다.

배경기술

[0003]

[0003] 일반적으로, 2가지 타입의 인공 심장 판막들, 즉 기계적 판막들 및 조직 판막들이 결합이 있는 심장 판막들을 대체하기 위해 사용된다. 인공 심장 판막들의 이식이 개복 심장 수술을 통해서 전통적으로 일어났지만, 경피적으로 환자에 위치할 수 있는 판막을 개발하여, 개복 심장 수술을 피하기 위해, 연구 및 실험이 이루어진다.

[0004]

[0004] 내구성 있는 기계적 판막들의 이식은 개복 심장 수술을 요하고, 상기 판막과 부착 벽 사이의 상기 판막의 외측에서의 판막 주위 누출의 위험이 있고, 피를 흘리거나 혈전/색전 발작을 피하기 위해서 근접 모니터링(보통 2주에)을 요하는 혈액 응고 방지제의 주사를 요한다. 기계적 판막들은 또한 상기 판막 교환 위치에서 협착의 발전의 위험이 있으며, 임상적 용혈을 발생시킨다(상기 판막의 기계적 동작에 의한 적혈구 세포들의 피해).

[0005]

[0005] 조직 판막들은 덜 활동적이고 노이든 성인들에서 10년 내지 15년 동안 지속되고, 돼지 또는 인간 기관의 것이다. 이들은 판막의 조직이 닳기 시작하면서 약해지며, 적어도 일부는 일부 이미 사용된 후 상기 판막들이 회수되어 그렇다. 젊은 사람들에서의 조직 판막들은 젊은 사람들에서의 보다 활동적인 혈액 유동으로 인해 보다 빨리 닳아지며, 이는 빠른 석회화를 유발하고 상기 벨브들에 큰 기계적 요구를 한다. 수술적 판막 교환으로부터의 사망 또는 심각한 병발증의 위험은 환자의 건강 및 의사의 숙련도에 따라 전형적으로 1% 내지 5%이다. 따라서, 판막은 오직 한번 교환되는 것이 바람직하다.

[0006]

[0006] 환자들이 여전히 성장하기 때문에, 기계적 판막들은 젊은 환자들에서 더 오래 지속된다. 그러나, 환자들이 이식된 기계적 판막보다 종종 더 빨리 자라고 소아 판막을 더 큰 판막으로 교환하기 위해 외과수술적 개입을 요하므로, 소아과적 판막 교환은 특히 힘이 든다.

[0007]

[0007] 조직 판막의 진행성 악화는 협착을 유발할 수 있으며, 이는 상기 판막이 그 개방된 위치에 있을 때 상기 판막을 통한 정방향 유동의 방해물로서 나타난다. 보다 통상적으로, 판막의 악화는 역류를 유발하는 판막 첨판들에서의 파열을 유발하고, 이는 상기 판막이 그 닫힌 위치에 있을 때 상기 판막에서의 누출로 나타난다.

[0008]

[0008] 원래의 판막을 모방하도록 구성되지만, 알려진 인조 판막들은 이식 후에 주위의 조직 내로 절대 완전히 같게 되지 않는다. 또한, 알려진 인조 판막들의 부착은 이식 이후 단일 평면에서 유지되는 링을 이용하여 달성되어, 기계적 판막들의 부착들과 동일한 방식으로 판막 주위 누출의 위험을 유발할 수 있다.

[0009]

[0009] 삼청판은 우심방을 우심실로부터 분리시키고, 승모판은 좌심방을 좌심실로부터 분리시킨다. 이러한 판막들이 장착되는 고리들은 전형적으로 심방 및 심실 근육 섬유들에 직접 또는 간접적으로 부착되는 놓도 짙은 섬유 링들을 포함한다. 판막 교환 동작에서, 상기 손상된 첨판들은 절개되고, 상기 고리는 교환 판막을 수용하도록 조각된다. 이상적으로, 상기 고리는 원래의 판막이 제거된 후 생성되는 개구 내로 돌출하는 실질적으로 균일한 선반 내로 의사에 의해 형성될 수 있는 상대적으로 건강한 조직을 제공한다. 그러나, 수술에 의해 부파되는 시간적 및 공간적 구속들은 종종 결과적인 고리의 형상이 봉합 링의 부착에 대해 완벽 이하가 되도록 한다. 더욱이, 상기 판막의 첨판들과 고리는 석회될 수 있으며, 완전한 고리 절제, 또는 경화된 조직의 제거는 더 큰 개구와 상기 봉합 링의 부착에 대한 보다 점차로 경사진 고리 선반을 야기한다. 요약하면, 결과적인 고리의 형상은 자연 판막이 절제된 후 광범위하게 변할 수 있다.

[0010]

[0010] 판막의 종래의 배치는 내부 환형이고, 판막 몸체는 상기 봉합 링/봉합 조합에 의해 영향을 받는 어떠한 밀봉을 향상시키고 판막 주위의 누출의 기회를 저감하도록 상기 고리의 가장 협소한 부분 내에 깊이 있게 된다. 의사들은 누출을 방지하기 위해 30개의 단순 봉합들 또는 20 매트리스 형태의 봉합들을 이용하는 것을 보고한다.

[0011]

[0011] 기계적 판막들 및 생체인공보철 판막들(즉, "조직" 판막)을 포함하는 인공보철 심장 판막의 이식은 원래 심장 조직의 섬세한 성질, 외과 수술 현장의 공간적 구속, 및 확실하고 신뢰성 있는 이식을 달성하는 임계가 주어지면 많은 숙련과 집중을 요한다. 상기 판막은 긴 판막 수명을 촉진하는 특징을 가지고, 심장 환경의 생리학적 구성에 대한 최소한의 충격을 가진다.

[0012]

[0012] 상기 고리들의 균일하지 않은 성질이 주어지면, 상기 봉합 링의 설계와 상기 봉합 링이 제 위치에 고정되는 방법은 아마도 인공보철 심장 판막 이식의 가장 중요한 특징들이다. 종래의 봉합 링들이 용이하게 뻗치지 못하는 이유로, 상기 봉합 링의 선택된 크기는 더 약간 지나치게 작으면, 부착이 상기 조직과 봉합선에 적절하

지 않은 장력을 가함으로써 달성될 수 있다. 그 결과, 환자의 판막 고리와 정확히 맞는 판막 크기의 선택에 있어서, 의사에 의한 많은 주의와 정확성이 요구된다. 불행히도, 표준 사이징 툴은 전체 개구 크기에 기초하여 증가하여 제공되고, 최적 이하로 형성된 고리를 정확히 측정하지 못할 수 있다. 따라서, 의사는 적절한 판막 크기를 선택해야만 한다.

[0013] [0013] 이에 따라, 양자의 부작용 또는 단점 없이도, 조직 판막의 이익들과 기계적 판막의 장기 사용의 장점을 갖는 판막용 판막 교환 절차들의 분야의 필요성이 있다. 수술 성과는 개선된 봉합 링에 의해 크게 이익이 될 수 있으며, 모든 판막 교환들에 있어서 개선된 조직 부착을 허용한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 일 특징에서, 본원에서 개시되는 판막은 피술자의 심장에 있는 대동맥 판막, 폐 판막, 승모판, 또는 삼청판을 대체하도록 설계되어 있다. 일 특징에서, 상기 판막은 각 첨판의 적어도 일부가 그 인접한 첨판들과 접촉하도록 상기 판막의 반경 방향 중심점을 향해서 판막 원주에 대해 상대적으로 일반적으로 내향 연장되는 다수의 첨판들을 가질 수 있다. 피술자의 상기 판막이 부착되기 전 비응력 위치에서 편평한 표면에 놓이면, 상기 판막은 실질적으로 편평하거나 평면을 이루어, 다른 특징에서, 실질적으로 평면인 물질로부터 형성된다. 일 특징에서, 상기 판막은 상기 첨판들이 부착되는 봉합 링을 가질 수 있으며, 상기 봉합 링은 판막 교환 위치에서 판막 고리에 부착될 수 있다. 다양한 특징들에서, 상기 봉합 링은 약 5mm 폭 미만일 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 1mm 폭 미만일 수 있어서, 혈액 유동이 가능한 내강 공간의 일부를 최소화시킬 수 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 다른 특징에서, 상기 판막의 상기 봉합 링과 상기 첨판들은 자연분해성 물질로 이루어져, 신체에서의 시간이 흐름에 따라, 상기 첨판들은 피술자의 신체에서 발견되는 원래 조직의 물질 성질과 실질적으로 유사하거나 동일한 물질 성질들을 발전시킬 수 있다. 일 특징에서, 상기 자연분해성 물질은 상기 봉합 링을 만드는데 사용되고, 상기 판막은 세포외 기질 물질일 수 있다.

[0016] 이론적으로 어떠한 세포외 기질 물질이 이 목적을 위해 사용될 수 있지만, 바람직한 세포외 기질 물질들은 돼지 또는 소 자원들로부터 얻어진 것들과 같은 외인성 포유동물 세포외 기질들이다. 일 특징에서, 상기 세포외 기질들은 소장 점막하층(SIS), 위 점막하층(SS), 간 기저막(LBM), 방광 점막하층(UBS), 및 포유동물로부터 회수될 수 있는 세포외 기질 물질의 다른 자원들과 같은 조직들로부터 얻어질 수 있다. 포유동물 자원들로부터의 세포외 기질 물질들을 이용하는 장점은 이러한 물질들이 인간이나 다른 포유동물들에 놓이는 위치에서 조직을 재생산하는 것으로 알려져 있다. 사용 시에, 상기 봉합 링과 상기 판막의 상기 세포외 기질 물질은 피술자의 순환과 연통될 수 있으며, 피술자 신체에서의 약 3 내지 6개월 후에 인간 조직 내로 발전할 수 있다. 따라서, 상기 재생된 조직은 새로운 조직의 동등한 수명을 갖는 새로운 조직과 같을 것이며, 교환될 필요가 없을 것이다. 또한, 소아환자들에 있어서, 상기 첨판 조직은 환자와 함께 성장하고, 환자의 심장 조직이 성인 수준으로 성장함에 따라 확장되어, 상기 판막과 상기 봉합 링을 교환하기 위한 제2의 또는 연이은 수술의 필요성을 제거한다.

[0017] 일 특징에서, 상기 판막의 원주는 상기 봉합 링에 의해 정의될 수 있다. 이 특징에서, 상기 봉합 링의 외부의 원주는 상기 교환이 발생할 판막 내강의 고리의 원주보다 크게 형성된다. 일 특징에서, 상기 판막의 원주는 약 60mm 내지 약 220mm의 범위에 있을 수 있다. 상기 작용 판막 원주 대 상기 고리 원주의 비는 약 1.01:1 내지 약 3.00:1의 범위에 있을 수 있다. 유사하게, 상기 작용 판막 직경은 상기 고리의 직경보다 더 크게 구성되고, 상기 작용 판막 직경은 약 20mm 내지 약 70mm의 범위에 있을 수 있다. 선택적으로, 상기 작용 판막 직경 대 상기 판막 내강의 직경의 비는 약 1.01:1 내지 약 3.00:1의 범위에 있을 수 있다.

[0018] 다른 특징에서, 청구된 판막과 봉합 링은 신체 외부의 비응력 위치에서 일반적으로 평면을 이루나, 바이어스된 위치에서 상기 판막이 상기 고리에 부착되면, 이들은 실질적으로 비평면이 된다. 이 특징에서, 상기 판막이 상기 바이어스된 위치에서 상기 고리에 부착될 때, 상기 판막은 원래의 판막처럼 기능하고, 원래 판막이 그러듯이 혈액 유동을 제어하도록 작동된다. 따라서, 간헐적인 또는 연속적인 부착 지점들(봉합선과 같은)을 이용하여, 상기 판막의 에지는 사인 곡선 또는 과형과 같은 패턴으로 상기 고리의 내벽에 부착되어, 각 첨판은 상기 고리의 평면으로부터 변화하는 실질적으로 일관된 높고 낮은 부착 지점들을 가진다. 이 부착 수단은 우심실, 폐혈관, 좌심실, 및 대동맥 내로의 혈액의 실질적으로 일방향 유동을 위해 제공하는 첨판 조직의 상승 및 하강

으로써 원래의 조직 첨판들을 갖는 원래의 조직 판막의 특징들과 비슷하게 하거나 모방할 상기 고리의 판막을 형성하도록 구성된 첨판들을 형성한다.

[0019] 바람직한 부착 수단들은 상기 봉합 링을 다른 다수의 봉합선들을 이용하고, 결함이 있는 판막의 고리의 위치에 상기 봉합 링들을 일반적으로 위치시키기 위해 상기 고리 영역을 따라 상승 및 하강 구조으로 상기 봉합 링의 부착을 형성하고, 건강한 원래의 판막들에서의 원래의 첨판들의 기능과 유사한 기능을 하는 첨판들의 3차원 구조적 형성을 하는 것을 포함한다.

[0020] 동작 시에, 봉합 링이 사용되면, 상기 판막의 에지부는 상기 봉합 링 주위에 래핑되거나 이에 부착될 수 있다. 일 특징에서, 상기 봉합 링이 세포외 기질 물질로 구성되는 경우, 상기 세포외 기질 물질은 롤링된 물질의 2개의 단부들의 부착에 의해 상기 봉합 링을 형성하는 관형 구조에서 여러 층들을 형성하도록 롤링될 수 있다. 다른 예에서, 추가적인 링 모양의 피스들이 세포외 기질 물질로부터 형성될 수 있으며, 상기 봉합 링을 형성하기 위해 상기 판막의 상기 에지부에 라미네이트되거나 결합될 수 있다. 또 다른 예에서, 폭을 갖는 물질의 원형 또는 선형 스트립은 그 자체에 재봉되거나, 접착되거나, 또는 부착될 수 있어서, 길이 방향으로 연장된 눈물 모양 튜브를 형성할 수 있고, 또한 상기 세포외 기질 물질의 상기 2개의 단부들에서 부착되거나 링 형성에서 원형 거리 방향으로 연장될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 본 발명의 바람직한 실시예들의 이러한 또는 다른 특징들은 첨부된 도면을 참조하여 상세한 설명에서 보다 명확하여질 것이다.

[0022] 도 1은 본원에서 심장의 고리에 대해 상대적으로 위치하는 판막의 사시도를 도시한다.

[0023] 도 2A는 본원에 기술되는 바와 같이, 비평면 구성으로 고리에 이식되기 전에 비응력 위치에서 실질적으로 삼각형의 첨판들을 갖는 예시적인 평면 판막의 평면도를 도시한다. 도 2B는 본원에 기술되는 바와 같이, 비평면 구성으로 고리에 이식되기 전에 비응력 위치에서 실질적으로 삼각형의 첨판들과 봉합 링을 갖는 예시적인 평면 판막의 평면도를 도시한다.

[0024] 도 3A는 심장의 고리에 대해 상대적으로 위치하는 도 2B의 판막의 사시도를 도시한다. 도 3B는 본원에 기술되는 바와 같이, 심장의 고리에 이식된 후에 바이어스된, 비평면의 위치에서 도 2B의 판막의 사시도를 도시한다. 도 3C는 도 3B의 판막의 평면도를 도시한다.

[0025] 도 4A는 본원에 기술되는 바와 같이, 비평면 구성으로 고리에 이식되기 전에 비응력 위치에서 실질적으로 라운드진 첨판들을 갖는 예시적인 평면 판막의 평면도를 도시한다. 도 4B는 본원에 기술되는 바와 같이, 비평면 구성으로 고리에 이식되기 전에 비응력 위치에서 실질적으로 라운드진 첨판들과 봉합 링을 갖는 예시적인 평면 판막의 평면도를 도시한다.

[0026] 도 5A는 심장의 고리에 대해 상대적으로 위치하는 도 4B의 판막의 사시도를 도시한다. 도 5B는 본원에 기술되는 바와 같이, 심장의 고리에 이식된 후에 바이어스된, 비평면의 위치에서 도 4B의 판막의 사시도를 도시한다. 도 5C는 도 5B의 판막의 평면도를 도시한다.

[0027] 도 6은 본원에 기술되는 바와 같이, 판막의 외부 에지부의 폴딩 전에 실질적으로 삼각형의 첨판들을 갖는 예시적인 평면 판막의 평면도를 도시한다.

[0028] 도 7은 본원에 기술되는 바와 같이, 판막의 외부 에지부의 폴딩 전에 실질적으로 라운드진 첨판들을 갖는 예시적인 평면 판막의 평면도를 도시한다.

[0029] 도 8A는 본원에 기술되는 바와 같이, 세포외 물질의 피스로부터 롤링된 예시적인 봉합 링의 횡단면도를 도시한다. 도 8B는 본원에 기술된 바와 같이, 눈물 형상으로 형성된 예시적인 봉합 링의 횡단면도를 도시한다. 도 8C는 다수의 세포외 기질 물질의 라미네이팅된 시트들을 갖는 예시적인 봉합 링의 횡단면도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명은 하기의 상세한 설명, 예시들, 도면들, 및 청구항들과, 그 이전 또는 하기의 설명을 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있을 것이다. 그러나, 본 장치들, 시스템들 및/또는 방법들이 개시되고 기술되기 전에, 본 발명은 달리 특정되지 않는 한 물론 변형될 수 있는 개시된 특정 장치들, 시스템들, 및/또는 방법들에 한정되지 않음을 이해해야 할 것이다.

- [0023] [0031] 본 명세서와 첨부된 청구항들에 사용되는 바와 같이, 문맥에서 명확히 다르게 지시하지 않는 한 단수 형태인 "하나의(a, an)"와 "상기(the)"는 복수의 대상들을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 하나의 "첨판(a leaflet)"은 문맥이 다르게 지시하지 않는 한 2개 또는 그 이상의 이러한 첨판들을 포함할 수 있다.
- [0024] [0032] 본원에서, "약" 하나의 특별한 수치로부터, 및/또는 "약" 다른 특별한 수치까지로 범위가 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 다른 특징은 상기 하나의 특별한 수치로부터 및/또는 상기 다른 특별한 수치까지를 포함할 수 있다. 유사하게, 수치들이 대략적으로 표현될 때, 앞선 "약"의 사용에 의해, 상기 특별한 수치는 다른 특징을 형성할 수 있음을 이해해야 할 것이다. 이러한 범위들의 각각의 종단 지점들은 다른 종단 지점과 관련하여, 또한 상기 다른 종단 지점과 독립적으로 중요함을 추가로 이해해야 할 것이다.
- [0025] [0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어들 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후에 기술되는 이벤트 또는 경우가 일어날 수도 그렇지 않을 수도 있으며, 이 기술은 상기 이벤트 또는 경우가 일어나는 경우들과, 그렇지 않은 경우들을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0026] [0034] 이러한 배타적인 용어를 사용하지 않고, 청구항들에서의 용어 "포함하는"은 주어진 수의 요소들이 청구항에서 나열되는지의 여부와 관계없이 어떤 추가적인 요소의 포함을 허용할 것이며, 또는 특징의 부가는 청구항들에서 설명되는 요소의 본질을 변형하는 것으로 간주될 수 있다. 본원에서 특히 정의되는 것과는 예외로, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 청구항의 유효성을 유지하면서 가능한 한 통상적으로 이해되는 넓은 의미로서 주어질 것이다.
- [0027] [0035] 본원에서는 고리(annulus)를 갖는 내강(lumen)에서의 유체 유동을 제어하기 위한 판막들(valves)과 대체 첨판들(replacement leaflets)이 기술된다. 일 특징에서, 상기 판막은 피술자의 대동맥 판막, 폐 판막, 심장의 승모판, 또는 심장 우심실의 삼청판을 대체하는데 적합하다. 다른 특징에서, 상기 판막은 판막을 통한 혈액 유동의 원하지 않는 역류를 선택적으로 방지하도록 구성된 적어도 하나의 첨판을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 판막은 첨판이 블로킹 위치에서 선택적으로 위치될 때 판막을 통한 혈액 유동을 방지하도록 크기를 갖는 단일 첨판을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 상기 판막은 다수의 첨판들을 포함할 수 있다. 선택적으로, 상기 적어도 하나의 첨판은 봉합 링에 부착될 수 있다. 다른 특징에서, 본원에서 기술되는 단일 첨판은 고리를 통한 유체 유동을 제어하기 위한 대체 첨판으로서 사용될 수 있다. 다른 특징에서, 상기 판막은 상기 고리의 원주와 직경 보다 큰 원주와 직경을 가질 수 있다.
- [0028] [0036] 일 특징에서, 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, 벨브(12)의 첨판들은, 예를 들어 또한 한정 없이, 본원에서 정의되는 바와 같은 세포외 기질 물질의 실질적으로 평면인 피스와 같은, 물질의 실질적으로 평면인 피스로부터 생성될 수 있다. 이 특징에서, 상기 첨판들은 종래의 기법들을 이용하여 재료의 평면인 피스의 선택된 부분들을 절단하거나 스템핑하여 정의될 수 있다. 예를 들어, 도 6에 도시된 바와 같이, 벨브(12)의 첨판들은 실질적으로 삼각형 형상의 재료의 실질적으로 평면인 피스로부터 절단될 수 있다. 다른 예로서, 도 7에 도시된 바와 같이, 판막(12)의 첨판들은 실질적으로 라운드진 형상들을 가질 수 있다.
- [0029] [0037] 다른 특징에서, 또한 도 6 및 도 7을 참조하여, 고리(2) 내의 이식을 위한 판막(12)의 준비에 앞서, 상기 판막의 원주, 따라서, 외부 에지부(15)가 정의될 수 있다. 이 특징에서, 판막(12)의 외부 에지부(15)는 약 3mm 내지 약 6mm의 범위에 있는 폭(E)을 가질 수 있으며, 보다 바람직하게는, 약 5mm이다. 상기 판막의 외부 에지부(15)는 부착 표면을 형성하기 위해 롤링될 수 있다. 일 특징에서, 상기 부착 표면은 고리(2)로의 직접적인 부착을 위해 구성될 수 있다. 다른 예에서, 상기 부착 표면은 봉합 링으로의 부착을 위해 구성될 수 있다.
- [0030] [0038] 선택적으로, 하나의 예시적인 특징에서, 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, 상기 첨판들과 외부 에지부를 정의하는 과정 동안에, 판막(12)의 작용 원주를 따라서 있는 비절단부(17)가 또한 정의될 수 있다. 이 특징에서, 비절단부(17)는 판막(12)의 작용 원주를 따라서 실질적으로 일치하는 폭(U)을 가질 수 있다. 비절단부(17)가 판막(12)에서 정의되는 지점에서, 상기 비절단부의 폭(U)은 약 1mm 내지 약 6mm의 범위에 있을 수 있으며, 보다 바람직하게는, 약 4mm 내지 약 5mm의 범위에 있다.
- [0031] [0039] 도 2A 및 도 4A는 각각 이식을 위해 준비된 후(상기 판막의 외부 에지가 롤링 업된 후)이나 고리(2)에 부착되기 전에 보이는 예시적인 판막(12)을 도시한다. 보다 상세하게는, 도 2A는 실질적으로 삼각형의 첨판들을 갖는 예시적인 판막(12)을 도시하는 반면, 도 4A는 실질적으로 라운드진 첨판들을 갖는 예시적인 판막을 도시한다. 상기 판막의 외부 에지부(15)의 롤링 후에 판막(12)의 원주는 상기 판막의 작용 원주에 해당할 수 있다. 유사하게, 상기 판막의 외부 에지부(15)의 롤링 후에 판막(12)의 직경은 상기 판막의 작용 직경(d_v)에 해당할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 판막(12)의 작용 직경(d_v)은 상기 고리에의 상기 판막의 부착 후에 고리

(2)를 가로질러 걸치도록 구성된 상기 판막의 일부에 해당한다. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 작용 직경(d_v)은 외부 예지부(15)에서 하나의 요인이 되지 않으며, 외부 예지부(15)는 판막(12)을 고리(2)에 부착하기 전에 롤링 업된다.

[0032] [0040] 다른 특징에서, 판막(12)은 적어도 하나의 첨판을 포함할 수 있다. 이 특징에서, 상기 적어도 하나의 첨판은 다수의 첨판들을 포함할 수 있다. 추가적인 특징에서, 첨판들(28,30,32)은 일반적으로 상기 판막의 반경 방향 중심(20)을 향해서 상기 판막의 원주에 대해 상대적으로 내향 연장된 말단 부분들을 가질 수 있다.

[0033] [0041] 선택적으로, 판막(12)은 봉합 링(40)을 포함할 수 있다. 일 특징에서, 봉합 링(40)은 판막(12)의 롤링 업된 외부 예지부(15)에 부착될 수 있다. 다른 특징에서, 상기 고리에 부착되기 전에, 봉합 링(40)은 내부와 외부를 갖는 실질적으로 반달 모양 또는 원형일 수 있다. 이 특징에서, 상기 봉합 링의 상기 내부는 상기 판막에 부착될 수 있는 반면, 봉합 링(40)의 상기 외부는 상기 봉합 링의 작용 원주, 따라서, 판막(12)의 작용 원주를 정의할 수 있다. 유사하게, 봉합 링(40)의 외경은 상기 봉합 링의 작용 직경, 따라서, 판막(12)의 작용 직경(d_v)을 정의할 수 있다.

[0034] [0042] 도 2A 및 도 4A는 상기 고리에 부착되기 전에 판막(12)과 봉합 링(40)을 도시한다. 보다 상세하게는, 도 2A는 실질적으로 삼각형인 첨판들과 봉합 링(40)을 갖는 예시적인 판막(12)을 도시하는 반면, 도 4A는 실질적으로 라운드진 첨판들과 봉합 링(40)을 갖는 예시적인 판막을 도시한다. 일 특징에서, 판막(12)은 적어도 하나의 첨판을 포함할 수 있다. 이 특징에서, 상기 적어도 하나의 첨판은 다수의 첨판들을 포함할 수 있다. 일 특징에서, 첨판들(28,30,32)은 일반적으로 상기 판막의 반경 방향 중심(20)을 향해서 봉합 링(40)의 상기 내부에 대해 상대적으로 내향 연장되는 말단 부분들을 가질 수 있다.

[0035] [0043] 일 특징에서, 판막(12)의 작용 원주는 상기 고리의 원주보다 클 수 있다. 이 특징에서, 상기 고리가 심장 판막, 예를 들어 또한 한정되지 않고, 대동맥 판막, 폐 판막, 심장 우심실의 삼청판, 심장의 승모판에 위치할 때, 상기 판막의 작용 원주 대 상기 고리의 원주의 비는 약 1.01:1 내지 약 3.00:1, 보다 바람직하게는 약 1.40:1 내지 약 2.40:1, 그리고 가장 바람직하게는 약 1.70:1 내지 약 2.10:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다. 판막(12)의 작용 원주가 고리(2)의 원주보다 크기 때문에, 상기 판막은 상기 바이어스된 위치에서 상기 고리에 부착되면 실질적으로 사인 곡선 또는 파형의 패턴을 형성할 수 있다. 다른 특징에서, 상기 판막의 작용 원주는 약 60mm 내지 약 220mm, 보다 바람직하게는 약 80mm 내지 약 190mm, 가장 바람직하게는 약 100mm 내지 약 140mm의 범위에 있을 수 있다. 선택적으로, 본원에서 기술되는 상기 판막들과 봉합 링들은 일련의 다른 경우들에 제공될 수 있으며, 따라서 의사가 수술 과정 중에 결정될 수 있는 고리의 치수에 따라 적절한 사이즈의 판막 또는 봉합 링을 선택하는 것이 가능하다.

[0036] [0044] 유사하게, 다른 특징에서, 또한 도 3A 및 도 5A에 도시된 바와 같이, 판막(12)의 작용 직경(d_v)은 고리(12)의 직경(d_a)보다 클 수 있다. 이 특징에서, 상기 고리가 심장 판막, 예를 들어 또한 한정되지 않고, 대동맥 판막, 폐 판막, 심장 우심실의 삼청판, 심장의 승모판에 위치할 때, 상기 판막의 작용 직경(d_v) 대 고리(2)의 직경(d_a)의 비는 약 1.01:1 내지 약 3.00:1, 보다 바람직하게는 약 1.40:1 내지 약 2.40:1, 그리고 가장 바람직하게는 약 1.70:1 내지 약 2.10:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다. 다른 특징에서, 상기 판막의 작용 직경(d_v)은 약 20mm 내지 약 70mm, 보다 바람직하게는 약 25mm 내지 약 60mm, 가장 바람직하게는 약 35mm 내지 약 45mm의 범위에 있을 수 있다. 선택적으로, 본원에서 기술되는 상기 판막들과 봉합 링들은 일련의 다른 직경들로 제공될 수 있으며, 따라서 의사가 수술 과정 중에 결정될 수 있는 고리의 치수에 따라 적절한 사이즈의 판막 또는 봉합 링을 선택하는 것이 가능하다.

[0037] [0045] 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, 일 특징에서, 각 첨판은 일반적으로 상기 판막의 반경 방향 중심(20)을 향해서 판막(12)의 작용 원주에 대해 상대적으로 내향 연장된 각 첨판의 내부 예지의 총 길이에 해당하는 예지 길이(L)를 가질 수 있다. 추가적인 특징에서, 도 6에 도시된 바와 같이 상기 첨판들이 실질적으로 삼각형 일 때, 각 첨판의 예지 길이(L)는 약 10mm 내지 약 70mm, 보다 바람직하게는 약 15mm 내지 약 60mm, 가장 바람직하게는 약 25mm 내지 약 45mm의 범위에 있을 수 있다. 이 특징에서, 각 첨판의 예지 길이(L) 대 고리(2)의 직경(d_a)의 비는 약 0.5:1 내지 약 3:1, 보다 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비

들을 포함할 수 있다. 다른 특징에서, 상기 첨판들이 도 7에 도시된 바와 같이 실질적으로 라운드질 때, 각 첨판의 예지 길이(L)는 약 15mm 내지 약 60mm, 보다 바람직하게는 20mm 내지 50mm, 가장 바람직하게는 약 25mm 내지 약 35mm의 범위에 있을 수 있다. 이 특징에서, 각 첨판의 예지 길이(L) 대 고리(2)의 직경(d_a)의 비는 약 1:1 내지 약 2:1, 보다 바람직하게는 약 1.20:1 내지 약 1.40:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다.

[0038] [0046] 추가적인 특징에서, 또한 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, 각 첨판은 높이(H)를 가질 수 있다. 이 특징에서, 각 첨판은 판막(12)의 작용 원주로부터 가장 면 각 첨판의 예지 길이(L)를 따라서 있는 지점에 해당하는 정점을 가질 수 있으며, 각 첨판의 높이(H)는 각 첨판의 정점과 상기 판막의 작용 원주 사이의 거리에 해당할 수 있다. 일 특징에서, 상기 첨판들이 도 6에 도시된 바와 같이 실질적으로 삼각형일 때, 각 첨판의 높이(H)는 약 10mm 내지 약 35mm, 보다 바람직하게는 약 12mm 내지 약 30mm, 가장 바람직하게는 약 17mm 내지 약 23mm의 범위에 있을 수 있다. 이 특징에서, 각 첨판의 높이(H) 대 고리(2)의 직경(d_a)의 비는 약 0.3:1 내지 약 2:1, 보다 바람직하게는 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 가장 바람직하게는 약 0.7:1 내지 1.1:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다. 선택적으로, 이 특징에서, 각 첨판의 높이(H)와 비절단부(17)의 폭(U) 사이의 비는 약 2:1 내지 약 7:1, 보다 바람직하게는 약 4:1 내지 약 5:1의 범위 내에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다. 다른 특징에서, 도 7에 도시된 바와 같이 상기 첨판들이 실질적으로 라운드졌을 때, 각 첨판(28, 30, 32)의 높이(H)는 약 5mm 내지 약 30mm, 보다 바람직하게는 약 10mm 내지 약 25mm, 가장 바람직하게는 약 12mm 내지 약 18mm의 범위에 있을 수 있다. 이 특징에서, 각 첨판의 높이(H) 대 고리(2)의 직경(d_a)의 비는 약 0.3:1 내지 약 1:1, 보다 바람직하게는 약 0.4:1 내지 약 0.9:1, 가장 바람직하게는 약 0.5:1 내지 약 0.8:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다. 선택적으로, 이 특징에서, 각 첨판의 높이(H)와 비절단부(17)의 폭(U) 사이의 비는 약 1:1 내지 약 5:1, 보다 바람직하게는 약 3:1 내지 약 4:1의 범위에 있을 수 있다. 상술한 범위들의 종단 지점들로서 작용하는 비들에 부가하여, 개시된 비들은 상기 종단 지점 비들 사이에 놓인 모든 비들을 포함할 수 있다.

[0039] [0047] 다른 특징에서, 판막(12)의 부착은, 본원에서 기술되는 바와 같은 실질적으로 삼각형의 첨판들을 갖는 판막을 위한 도 2A, 도 2B, 및 도 3C에서, 또한 본원에서 기술되는 바와 같은 실질적으로 곡선인 첨판들을 갖는 판막을 위한 도 4A, 도 4B, 및 도 5C에서 도시되는 바와 같이, 상기 판막의 작용 원주 상의 다수의 부착 지점들에서 발생할 수 있다. 지점들(22, 24, 26)은 판막(12)이 고리(2)의 내부 표면에 부착되기 전에 인접한 첨판들(28, 30, 32)이 서로 접촉되는 지점들과 반경 방향으로 정렬될 수 있다. 이 특징에서, 봉합 링(40)을 갖는 판막(12)에 대해, 판막의 부착은 상기 봉합 링의 상기 외부 상의 다수의 부착 지점들에서 일어날 수 있다. 도 3B 및 도 5B에 도시된 바와 같이, 판막(12)의 상기 외부 예지부는 실질적으로 사인 곡선 또는 과형의 패턴으로 판막 고리(2)의 내부 벽에 부착될 수 있다. 판막(12)에 의해 형성된 실질적으로 사인 곡선 패턴은 상기 판막을 통한 실질적으로 일방향 혈액 유동을 촉진할 수 있다. 혈액 유동은 지점들(14, 16, 18)로부터 지점들(22, 24, 26)로 축방향으로 고리(2)를 통해 일어날 수 있다.

[0040] [0048] 일 특징에서, 상기 다수의 부착 지점들은 상기 판막의 원주를 따라서 실질적으로 균등하게 이격될 수 있다. 이 특징에서, 봉합 링(40)을 갖는 판막(12)에 대해, 상기 다수의 부착 지점들은 상기 봉합 링의 상기 외부를 따라서 실질적으로 균등하게 이격될 수 있다. 다른 특징에서, 상기 다수의 부착 지점들은 적어도 3개의 부착 지점들을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 다수의 부착 지점들은 지점들(22, 24, 26)과 또한 지점들(14, 16, 18)에 해당하는 6개의 부착 지점들을 포함할 수 있다. 이러한 균등하게 이격된 지점들 상에서의 보다 많은 지점들이, 상기 판막이 상기 바이어스된 위치에서 부착될 때 상기 봉합 링에 의해 형성된 과형의 패턴과 일치하는 부착을 위해 또한 사용될 수 있다. 다른 특징에서, 상기 다수의 부착 지점들의 부착 지점들 사이의 간격은, 상기 부착 지점들이 상기 봉합 링의 상기 외부를 따라서 실질적으로 연속되게 위치하도록 최소화될 수 있다. 부착은, 한정되지 않고, 흡수식 또는 영구식 봉합사를 이용한 봉합을 통해 이루어질 수 있다. 정확한 노트로 매는 기술이 수술 의사의 선호에 따라 선택될 수 있다.

[0041] [0049] 도 3B 및 도 5B에 도시된 바와 같이, 일 특징에서, 상기 판막의 각각의 인접한 첨판들의 기초 접합점에 인접한 상기 판막의 상기 외부 예지부의 제1 부분들(60)이 서로 실질적으로 동일 평면을 이루도록 위치하거나

일반적으로 상기 판막의 상기 외부 에지부의 최상류부가 되도록, 판막(12)은 상기 바이어스된 위치에서, 상기 고리의 상기 내부 표면에 부착될 것이다. 이 특징에서, 판막(12)의 상기 외부 에지부의 중간 부분들(62)(각각 인접한 제1 부분들 사이의 중간)은 하향 연장되어, 상기 판막의 상기 외부 에지부의 제1 부분들의 하류 위치에서 고리(2)의 상기 내부 표면에 결합될 것이다. 일 특징에서, 상기 판막의 상기 외부 에지부의 상기 중간 부분들은 상기 판막의 상기 외부 에지부의 상기 제1 부분들의 하류에서 서로 실질적으로 동일한 평면을 이룰 수 있다.

[0042] [0050] 다른 특징에서, 또한 도 3B 내지 3C 및 도 5B 내지 5C를 참조하여, 상기 바이어스된 위치에서 상기 고리에 상기 판막이 부착되면, 첨판들(28,30,32)의 적어도 일부는 인접한 첨판들의 적어도 일부에 대해 상대적으로 포개질 수 있다. 이 특징에서, 상기 바이어스된 위치에서, 첨판들(28,30,32)의 적어도 일부는 비인접 첨판들을 포함하는, 상기 적어도 하나의 첨판의 다른 첨판들의 적어도 일부에 상대적으로 포개질 수 있다. 또한, 상기 바이어스된 위치에서, 첨판들(28,30,32)의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 첨판의 인접한 첨판들의 적어도 일부의 아래에 놓일 수 있다. 또한, 상기 바이어스된 위치에서, 첨판들(28,30,32)의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 첨판의 인접한 첨판들의 적어도 일부의 위에 놓일 수 있다. 다른 특징에서, 상기 바이어스된 위치에서 상기 판막이 상기 고리에 부착되면, 상기 첨판들이 상기 판막을 통한 원하지 않는 역류 혈액 유동을 선택적으로 방지하기 위해 충분한 오버래핑 또는 블로킹 위치로 선택적으로 이동할 수 있도록, 상기 첨판들이 구성될 수 있다. 다른 특징에서, 상기 바이어스된 위치에서 상기 판막을 부착하는 사인 곡선 방법은, 판막 주위 누출 같은 것이 감소하도록, 상기 판막과 상기 고리 사이에 타이트하고 일치하는 맞춤을 생성할 수 있다.

[0043] [0051] 도 2A 및 도 3A와 도 4A 및 도 5A를 참조하여, 일 특징에서, 판막 내강의 고리(2)의 내부 표면에 부착되기 전에, 판막(12)은 비응력 또는 삽입 전 위치에서 실질적으로 평면일 수 있다. 도 3B 및 도 3C와 도 5B 및 도 5C에 도시된 바와 같이, 상기 고리에서의 바이어스된 위치에서 부착되면, 상기 판막은 실질적으로 비평면일 수 있다. 다른 특징에서, 각 첨판들의 말단 부분들은, 상기 판막이 상기 바이어스된 위치에서 상기 고리에 부착될 때 상기 판막을 통한 혈액의 원하지 않는 방향 통과를 방지하기 위해 다른 첨판들과의 충분한 동작적 오버레이를 확보하도록 구성될 수 있다. 또한, 상기 각 첨판들의 말단 에지들의 부분들은 다른 각 첨판들과 부분적으로 중첩되거나 상기 판막을 통한 혈액의 원하는 방향 통과를 효과적으로 하기 위해 서로 접촉할 수 있다. 도 3C 및 도 5C에서 특별히 나타내지는 않았지만, 인접한 첨판들 위나 아래에 놓이는 각 첨판의 부분은 상기 첨판의 나머지의 곡선과 일치하는 방식으로 곡선을 이룰 수 있다.

[0044] [0052] 일 특징에서, 봉합 링(40)과 첨판들(28,30,32)을 포함하는 판막(12)은 바이오 통합 물질을 포함할 수 있다. 다른 특징에서, 상기 바이오 통합 물질은 세포외 기질 물질을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 세포외 기질 물질은 포유동물 조직 자원으로부터 얻어지는 포유동물 세포외 기질 물질을 포함할 수 있다. 하나의 예시적인 실시예에서, 상기 봉합 링과 상기 첨판들은 포유동물 세포외 기질 물질을 포함한다.

[0045] [0053] 포유동물 조직 자원들은 일반적으로 포유동물로부터 분리되어 비세포화될 수 있는 세포외 기질을 갖는 어떤 조직이다. 따라서, 예를 들어, 포유동물 기관들이 조직 자원들이다. 예를 들어 또는 한정됨이 없이, 조직 자원들은 어떤 포유동물 조직, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 소장, 대장, 위, 폐, 간, 콩팥, 이자, 태반, 심장, 방광, 전립선, 성장하는 법랑질을 둘러싼 조직, 성장하는 뼈를 둘러싼 조직, 어떤 포유동물 기관들로부터의 태아조직 등일 수 있다.

[0046] [0054] 세포외 기질 물질을 구성하는 세포외 기질들의 형태는, 한정됨이 없이, 일반적으로 입자, 액체, 젤, 페이스트, 에멀전, 또는 서스펜션이다. 액체 세포외 기질들은 일반적으로 주입 가능하고 액상인 얇은 에멀전 또는 서스펜션이다. 서스펜션, 에멀전 또는 젤 세포외 기질들은 액체보다 실질적으로 더 질으며 보다 질은 농도와 성분을 가지고 있으나, 서스펜션, 에멀전 또는 젤은 지나치게 질지 않으면 또한 분사될 수 있다. 페이스트 또는 고체에 가까운 젤 또는 플러그의 형태인 세포외 기질들은 액체나 분사 가능한 에멀전보다 농도가 더 질다. 입자 세포외 기질들은 미세한 분말 또는 입자로 파쇄된 세포외 기질 물질의 동결 건조된 시트로부터 형성된 분말들이다. 입자들은 분말로서 건조되어 사용될 수 있다. 또한, 입자 세포외 기질들은 소금과 같은 적절한 버퍼에서 액체 또는 반고체 형태로 전이되도록 재구성될 수 있다.

[0047] [0055] 세포외 기질 물질은 그 전체가 참조에 의해 특히 합체된, 미국특허 제5,554,389호, 제4,902,508호, 및 제5,281,422호에 도시된 바와 같은 공정들에 의해 포유동물의 조직들로부터 얻어질 수 있다. 에나멜 기질들은, 그 전체가 참조에 의해 특히 합체된, 미국특허 제7,033,611호 및 미국공개공보 제2005/0043216호에 기술되어 있다. 예를 들어, 방광 점막하층(UBS)은 (전이 상피층 및 고유층을 포함하는) 점막층, 점막하층, 3개의 근육층, 및 외막(느슨한 연결 조직층)을 갖는 세포외 기질이다. 이러한 일반적인 구성은 소장 점막하층(SIS) 및 위 점막

하충(SS)에 대해서도 또한 그러하다. 그러나, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 상피 기저막, 기저막, 치밀층, 점막근육판, 점막하조직, 점막근육, 및 점막 장막을 포함하는 세포외 기질 조직 층들의 어떠한 구성이 세포외 기질 물질을 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0048] [0056] 세포외 기질 물질의 다른 자원들은 간과 이자와 같은 조직들을 포함하고, 이는 기저막으로 불리는 추가적인 조직층을 가지고 있다. 예를 들어, 상기 세포외 기질 물질은 미국 특허 제6,379,710호에 기술된 공정에 의해 준비된 포유동물들의 간 기저막(LBM)을 포함할 수 있으며, 이는 특히 그 전체가 참조에 의해 합체되어 있다. 기저막들은 일반적으로 점막밀층에서 발견되는 인장 강도의 종류를 입증하지 않는다. 그러나, 다른 유용한 성질들은 간, 이자, 태반, 및 폐 조직들과 같은 조직들의 세포외 기질들로부터 선택적으로 채용될 수 있으며, 이 모두는 세포외 기질 또는 간질막(폐에서와 같은) 용의 기저막을 가질 수 있다. 예를 들어, 이자 세포외 막들은 이자의 기능에 결정적인 베타 섬세포들을 지원한다. 또한, 예를 들어, 간은 스스로 재생할 수 있는 것으로 알려진 조직으로, 따라서, 특별한 성질들이 이 과정을 용이하게 하는 LBM에 존재할 수 있다. 성장하는 치아 에나멜 또는 성장하는 뼈를 둘러싼 세포외 기질들은, 뼈와 에나멜의 단단한 조직들의 성장 및 분화를 지원하는 점에서, 다른 기질들에 대해 특별한 장점을 가진다.

[0049] [0057] 일 특징에서, 세포외 기질 물질은 진피로부터 나올 수 있다. 예를 들어, LifeCell Corporation에 의해 생성되는 AlloDerm®은 연결 조직 기질의 정상적인 생화학과 분자 구성을 현저히 바꾸지 않고 피부의 표피 및 셀들을 제거하도록 확립된 처리 기법들을 이용하여 정상적인 인체 피부로부터 생성되는 무세포 조직 기질이다. 결과 산물은 정상적인 조직 기질 성분들의 저하 및 손실 없이도 보관 기간의 연장과 선적의 용이를 허용하는 냉동 건조 형태이다. AlloDerm®은 정상적인 부드러운 조직들에 존재하는, 테코린, 히알루론산, 콘드로이틴 황산 염, 니도겐, 성장 인자들 및 다른 생화학 단백질들을 보유할 수 있다. AlloDerm®은 혈관의 기저막들과 출발 진피 조직의 탄력소 및 엘라스틴 및 콜라겐 섬유의 성향을 내포할 수 있다.

[0050] [0058] 일부 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 근막으로부터 얻어질 수 있다. 일부 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 실질 조직으로부터 올 수 있다. 다른 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 심장막으로부터 올 수 있다. 또 다른 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 심근 세포외 기질로부터 올 수 있다. 다른 특징들에서, 예를 들어, 상기 세포외 기질 물질은 세제를 갖는 관상 동맥 관류법에 의해 생성된 비세포화된 심장 조직으로부터 올 수 있다 (Ott, HC, et al. Nat Med. 2008 Feb; 14(2): 213-21).

[0051] [0059] 일부 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 포유류 또는 기관 자원으로부터 파생된 콜라겐 골격 포함할 수 있다. 상기 콜라겐 골격은 일부 특징들에서 포유동물 조직 자원의 기저막을 포함할 수 있다.

[0052] [0060] 일부 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 시험관에서 생성될 수 있다. 예를 들어, 상기 세포외 기질 물질은 포유동물 세포들의 배양으로부터 생성될 수 있다. 상기 세포외 기질 물질은 포유동물 조직/기관들로부터 추출된 단백질들로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 일부 특징들에서, 상기 세포외 기질 물질은 포유동물 조직 또는 기관 자원으로부터 추출된 콜라겐으로부터 합성된 인공 콜라겐 골격을 포함한다. 포유동물 자원들로부터의 콜라겐은 기질 함유 조직들로부터 회수되어, 기질 합성물을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 세포외 기질들은 Matrigel™에 의해 제조된 제품에서와 같이 세포 배양으로부터 합성될 수 있다. 또한, 피부 세포외 기질 물질, 피부밑 세포외 기질 물질, 대장 세포외 기질 물질, 태반 세포외 기질 물질, 장막 세포외 기질 물질, 심장 세포외 기질 물질, 및 폐 세포외 기질 물질이 SIS, SS, LBM, 및 UBS 물질들을 위해 본원에서 기술되는 바와 같이 유사하게 사용되고, 파생되고, 보존될 수 있다. 세포외 기질 물질을 생성하는데 사용되는 기저막의 다른 기관 조직 자원들은 지라, 림프절, 침샘, 전립선, 이자 및 다른 분비선들을 포함한다. 일반적으로, 세포외 기질 물질을 갖는 포유동물의 다른 조직이 세포외 기질 물질을 개발하기 위해 사용될 수 있다.

[0053] [0061] 콜라겐 기질은 다양한 상업적으로 이용할 수 있는 콜라겐 기질들로부터 선택될 수 있으며 또는 다양한 콜라겐의 천연 자원들로부터 준비될 수 있다. 개시된 합성물들 및 방법들에 따라 사용되는 콜라겐 기질은 그 자연적 구성 및 자연 농도에 있어서 잘 보존되는 콜라겐, 글리코프로틴, 프로테오글리칸, 및 글리코사미노글리칸을 포함할 수 있다. 콜라겐은 동물 자원들로부터, 식물 자원들로부터, 또는 합성 자원들로부터 올 수 있으며, 이 모두는 본 분야에서 이용 가능하고 표준이다.

[0054] [0062] 상기 세포외 기질 물질은 다수의 포유동물 조직 자원들로부터 만들어질 수 있다. 특히, 상기 세포외 기질 물질은 2가지의 포유동물 조직 자원들, 3가지의 포유동물 조직 자원들, 4가지의 포유동물 조직 자원들, 5가지의 포유동물 조직 자원들, 6가지의 포유동물 조직 자원들, 및 10가지 이상의 조직 자원들로부터 만들어질 수 있다. 이러한 조직 자원들은 동일한 포유동물(예: 태반, 암소, 돼지, 설치류, 인간 등), 동일한 종의 다른 포유동물들(예: 암소 1과 암소 2, 돼지 1과 돼지 2, 설치류 1과 설치류 2, 인간 1과

인간 2 등), 또는 다른 종의 포유동물들(예를 들어, 돼지로부터 LBM, 암소로부터의 SIS, 및 개로부터의 UBS)로부터 올 수 있으며, 모두 세포외 기질 물질을 형성하기 위해 함께 혼합된다).

[0055] [0063] 상기 세포외 기질 물질은 또한 입자 기질과 결합된 젤 기질일 수 있으며, 상기 젤은 공동의 표면에서 기질의 농도를 증가시키기 위해 공간 또는 공동에 적용되거나 분말과 같은 입자들로 더스팅될 수 있다. 상기 세포외 기질 물질은 함께 결합된 (다른 조직 자원들로부터의) 2가지 또는 그 이상의 액체 기질들일 수 있다. 상기 세포외 기질 물질은 함께 결합된 (다른 조직 자원들로부터의) 2가지 또는 그 이상의 서스펜션 기질들일 수 있다. 상기 세포외 기질 물질은 함께 결합된 (다른 조직 자원들로부터의) 2가지 또는 그 이상의 입자 기질들일 수 있다. 함께 결합된 입자 기질들은 입자로서 또는 원상회복된 서스펜션으로서 고리에 적용될 수 있으며, 여기서 염분 또는 다른 적절한 버퍼가 입자 혼합물에 적용되고 원상회복된 합성물은 처리되는 각각에서 고리에 적용될 수 있다. 상기 입자는 또한 상기 고리에 위치되기 전후에 기질 시트 상에 더스팅될 수 있다. 상기 세포외 기질 물질은 2가지 또는 그 이상의 세포외 기질들의 액체 혼합물일 수 있다. 이 더스팅 실시예에서, 액체, 젤, 서스펜션, 에멀전은 단일 포유동물 조직 자원으로부터 올 수 있으며, 동일한 또는 다른 포유동물 조직 자원으로부터 입자 세포외 기질과 더스팅될 수 있다. 따라서, 서스펜션, 에멀전, 젤 또는 액체는 SIS일 수 있으며, 입자는 SIS일 수 있고, 또는 서스펜션, 에멀전, 젤 또는 액체는 SIS일 수 있으며, 입자는 SS, 또는 LBM 또는 UBS일 수 있다. 서스펜션, 에멀전, 젤 또는 액체는 SIS 및 LBM일 수 있으며, 더스팅을 위한 입자는 SS일 수 있다. 이러한 예들은 상기 세포외 기질 물질의 요소들의 가능한 조합을 완전히 의미하지 않는다.

[0056] [0064] 상기 세포외 기질 물질은 조직 재생 과정 또는 새로운 조직의 발생의 측면에서 하나 또는 그 이상의 추가적인 성분들을 더 포함할 수 있으나, 생물학적 활동이 특징지어진다. 상기 추가적 성분은 어떻든 상기 세포외 기질 물질과 포유동물 신체에서의 목적에 기여하는 어떠한 성분일 수 있다. 따라서, 이 추가적인 성분은 조직을 재생하고, 상처를 치유하고, 보다 잘 줄기세포를 회복시키며, 면역 환경을 이로운 쪽으로 조정하고, 국소 환경을 치료하거나, 상기 세포외 기질 물질이 사용되는 과정의 특징에 기여하는 것을 도울 수 있다.

[0057] [0065] 일 특징에서, 이 추가적인 성분은 하나 또는 그 이상의 세포들일 수 있다. 일부 특징들에서, 이 추가적인 성분은 원래의 것이 아닌 세포들, 즉 포유동물 ECM에 이종인 세포들일 수 있다. 줄기세포들의 비소모적 리스트는 인간 배아 줄기세포, 태아 심장 근육 세포, 근섬유모 세포, 간엽 줄기세포, 자가이식 확장 심장 근육세포, 지방세포, 전분화세포, 다능성 세포, 혈액 줄기세포, 근아세포, 성인 줄기세포, 골수세포, 중간엽 세포, 태아 줄기세포, 유세포, 외피세포, 내피세포, 중피세포, 섬유아세포, 골아세포, 연골세포, 외인성 세포, 내인성 세포, 줄기세포, 조형모 세포, 다능성 줄기세포, 골수유재 조상세포, 간세포, 심근세포, 골격세포, 태아세포, 배아세포, 비구분세포, 다능성 조상세포, 단분화능 조상세포, 단핵 백혈구, 심장근육세포, 심장 근육모세포, 골격 근아세포, 대식세포, 모세관 내피세포, 외인성 세포, 동종세포, 성인줄기세포, 및 출산후 줄기세포를 포함할 수 있다. 일부 특징들에서, 이 줄기세포들은 심장 조직세포들로 분화되는 잠재력을 가진다. 따라서, 일부 특징들에서, 이 줄기세포들은 다능성일 수 있다. 다른 특징들에서, 이 줄기세포들은 혈관아세포 또는 혈관모세포일 수 있다. 추가적인 특징들에서, 이 줄기세포들은 근아세포들일 수 있다. 본원에서 기술되는 이 줄기세포들은 줄기세포 배양을 위한 표준 방법들을 사용하여 얻어지고 유지될 수 있다.

[0058] [0066] 다른 특징에서, 이 추가적인 성분은 피술자의 심장에 주사될 수 있는 어떤 알려진 또는 새롭게 발견된 성분을 포함하는 약일 수 있다. 예를 들어, 이 추가적인 성분은, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 항혈소판제, 항응결제, 및 혈전용해제를 포함하는 항혈전제일 수 있다. 예시적인 항혈소판제는, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, Aspirin, Clopidogrel, Presugrel, Ticlopidine, Cilostazol, Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, 및 Dipyridamole를 포함한다. 예시적인 항응혈제는, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, Coumadins, Acenocoumarol, Phenprocoumon, Phenindione, Heparin, Low Molecular Weight Heparin, Fondaparinux, Idraparinux, Agatroban, Lepirudin, Bivalirudin, 및 Dabigatran을 포함한다. 예시적인 혈전용해제는, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Anistreplase, Streptokinase, 및 Urokinase을 포함한다.

[0059] [0067] 다른 특징에서, 이 추가적인 성분은 단백질일 수 있다. 이 특징에서, 추가적인 성분은 포유동물 ECM에서 정상적으로 발견되는 것과 같은 외인성 단백질일 수 있다. 따라서, 이 추가적인 성분은, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 콜라겐, 프로테오글리칸, 글리코사미노글리칸(GAG) 사슬, 당단백질, 성장인자, 시토킨, 세포표면 관련 단백질, 세포부착분자(CAM), 혈관형성 성장인자, 내피 리간드, 마트리킨, 기질 단백질분해효소, 카드헤린, 면역 글로불린항체, 피브릴 콜라겐, 넌피브릴라 콜라겐, 기저막 콜라겐, 멀티플렉신, 소형 류신 프로테오글리칸, 데코린, 비그릴칸, 피브로모듈린, 캐라토칸, 루미칸, 에피피칸, 헤파라 황산 프로테오글리칸, 페레칸, 아그린, 테스티칸, 신데칸, 그릴피칸, 세글리신, 셀렉틴, 렉티칸, 아그레칸, 베르시칸, 누에로칸, 브레비칸, 시토플라스믹 도메인-44(CD-44), 대식세포 자극성 인자, 아미로이드 전구체 단백질, 헤파린, 콘드레이틴 황 B(더마탄 황산),

콘드로이틴 황산 A, 헤파란 황산, 히알루론산, 섬유결합소(Fn), 테나신, 엘라스틴, 피브릴린, 라미닌, 니도겐/엔탁틴, 피불린 I, 피불린 II, 인테그린, 막경유 분자, 혈소판 파생 증식 인자(PDGF), 표피성장인자(EGF), 전환성장인자 알파(TGF-알파), 변형성장인자 베타(TGF- β), 섬유모세포성장인자-2(FGF-2)(또는 기본 피브로블라스트 성장인자(bFGF)로 불림), 쓰롬보스폰딘, 오스테오콘틴, 앤지오틴 전환 효소(ACE), 및 혈관 상피조직 성장인자(VEGF)일 수 있다. 따라서, 하나 또는 그 이상의 세포외 기질 조직들에 부가하여, 이 개시된 세포외 기질 물질은 콜라겐 I, II, 엘라스틴, 라미닌, CD44, 히랄루로난, 신데칸, bFGF, HGF, PDGF, VEGF, Fn, 테나신, 헤파린, 헤파란 황산, 콘드로이틴 황산 B, 인테그린, 데코린, TGF- β , 또는 그 조합을 포함할 수 있다.

[0060] 일단 상기 세포외 기질 물질이 피술자의 신체에 있게 되면, 상기 세포외 기질 물질의 일부가 호스트 조직과 합체되어, 인접한 원래 물질과 실질적으로 동일한 성질을 발전시킬 수 있다. 특히, 상기 세포외 기질 물질은 피술자의 혈액 공급과 세포교류할 수 있다. 상기 세포외 기질 물질의 적어도 70%가 호스트 조직과 완전히 합체될 수 있다. 보다 바람직하게, 상기 세포외 기질 물질의 적어도 80%가 상기 호스트 조직과 완전히 합체될 수 있다. 가장 바람직하게, 상기 세포외 기질 물질의 적어도 90%가 상기 호스트 조직과 완전히 합체될 수 있다.

[0061] 상기 세포외 기질 물질은 미국특허 제4,902,508호, 제4,956,178호, 제5,275,826호, 제5,516,533호, 제5,573,784호, 제5,711,969호, 제5,755,791호, 제5,573,784호, 제5,711,969호, 제5,755,791호, 제5,955,110호, 제5,968,096호, 제5,997,575호, 및 제6,653,291호(SIS) 뿐만 아니라, 미국특허 제5,554,389호(UBS), 제6,099,567호(SS), 및 제6,379,710호(LBM)에 기술된 바와 같이 얻어지고 처리될 수 있으며, 이는 그 전체가 참조에 의해 특히 합체되어 있다. 일 특징에서, 본원에서 기술된 판막(12)과 봉합 링(40)은 세포외 기질 물질의 시트 밖으로 스템핑될 수 있다. 예를 들어, 또한 한정됨이 없이, 도 1A 및 도 1B에 도시된 판막(12)과, 도 3C에서 도시된 봉합 링은 세포외 기질 물질의 실질적으로 평면인 시트 밖으로 스템핑될 수 있다. 추가적인 특징에서, 판막(12)과 봉합 링(40)은 연속적일 수 있으며, 기질 물질의 라미네이트 시트들의 평면으로부터 형성되거나 스템핑될 수 있다. 다른 특징에서, 상기 세포외 기질 물질은 단일 시트들, 다층 시트들, 또는 시트 형상 첨판들로 형성되는 세포외 기질의 다른 구성일 수 있다. 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 판막(12)과 봉합 링(40)은 2 ply, 3 ply, 4 ply, 5 ply, 6 ply, 7 ply, 8 ply, 9 ply, 10 ply 세포외 기질의 더 큰 라미네이트 시트로부터 스템핑될 수 있다. 또한, 이 세포외 기질 물질은 대체되는 판막에 대한 적절한 폭에서 선택적으로 형성될 수 있다.

[0062] 다른 특징에서, 판막(12)과 봉합 링(40)의 세포외 기질 물질은 원하는 탄성계수를 가질 수 있다. 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 상기 세포외 기질 물질의 원하는 탄성계수는 약 5 내지 약 15의 범위에 있게 되며, 보다 바람직하게는 약 7 내지 약 13의 범위에 있게 되며, 가장 바람직하게는 약 8 내지 약 12의 범위에 있게 된다. 원하는 탄성계수는 실질적으로 판막 이식 장소를 둘러싸는 원래 조직의 탄성계수에 해당하도록 선택될 수 있어, 상기 판막의 상기 호스트 조직으로의 합체를 향상시킨다. 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 방광 점막하조직, 소장 점막하조직, 위 점막하조직, 및 간 기저막을 포함하는 세포외 기질 물질의 자원은 원하는 탄성계수에 따라 선택될 수 있다.

[0063] 일 특징에서, 도 8A는 본원에서 기술되는 바와 같은 세포외 기질 물질의 룰링된 피스로부터 구성된 봉합 링(40)을 도시한다. 이 특징에서, 세포외 기질 물질의 상기 룰링된 피스는 횡단면 코어(42)를 정의할 수 있다. 봉합 링(40)은 상기 봉합 링의 2개의 단부들이 서로 부착되는 부착 지점(44)을 가질 수 있다. 다른 특징에서, 또한 도 8B를 참조하여, 봉합 링(40)은 세포외 기질 물질의 타이트하게 구성된 룰에 의해 정의될 수 있다. 이 특징에서, 상기 세포외 기질 물질은 봉합선 또는 접착제 또는 다른 부착 수단을 가지고 그 자체에 풀딩되거나 지점(46)에서 부착될 수 있다. 봉합 링(40)은 그 자체에 부착될 때 상기 봉합 링의 눈물 형상을 도시하는 횡단면 코어(48)를 가질 수 있다. 다른 특징에서, 도 8C에 도시된 바와 같이, 봉합 링(40)은 세포외 기질 물질의 다수의 시트들(52)로부터 형성될 수 있다. 세포외 기질 물질의 상기 다수의 시트들(52)은 본원에서 기술되는 바와 같이 다수 형태의 세포외 기질 물질을 포함할 수 있다. 또한, 세포외 기질 물질의 시트들(52)은 2개 구조의 라미네이션을 위한 어떤 종래의 생체 적합 수단을 이용하여 함께 라미네이트될 수 있다. 예를 들어, 세포외 물질의 시트들(52)은 생분해성 물질을 이용하여 함께 라미네이트될 수 있다.

[0064] 예시적인 특징들에서, 봉합 링(40)은 본원에 기술되는 바와 같이 판막(12)의 외부 에지부(15)에 의해 정의된 부착 표면에 부착될 수 있다. 또한, 판막(12)의 외부 에지부(15)는, 본원에 기술되는 바와 같이, 봉합 링(40)과 동일한 방식으로 형성되어, 부착 표면을 정의할 수 있으며, 이 부착 표면은 봉합 링에 부착되도록 또는 고리(2)의 내부 표면에 직접 부착되도록 구성될 수 있다.

[0065] 다른 특징에서, 상기 봉합 링은 상기 고리에 의해 정의된 영역과 비교하여 최소한의 폭을 가질 수 있다.

이 특징에서, 상기 봉합 링의 폭은 약 5mm 미만, 또한 바람직하게는 약 1mm 미만일 수 있다. 또한, 상기 봉합 링의 최소 폭을 갖도록 결합된, 상기 봉합 링과 상기 고리의 타이트한 맞춤은 상기 바이어스된 위치에서 상기 판막의 부착 후의 혈액 유동을 수용하기 위한 내강의 일부를 최대화시킬 수 있다.

[0066] [0074] 상기 봉합 링의 상기 세포외 기질 물질은 삼청판 판막 또는 폐 판막, 대동맥 판막, 승모판, 또는 삼천판과 같은 다른 판막들을 가지고 사용될 수 있다. 상기 봉합 링은 기계적 또는 조직 판막들을 가지고 사용될 수 있다.

[0067] [0075] 세포외 기질 물질을 포함할 뿐 아니라, 봉합 링(40)은 금속, 또는 종래의 금속들 또는 합금들의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 일 특징에서, 상기 봉합 링은, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, Nitinol 또는 다른 종래의 SMA 물질들과 같은 형상 기억 활성(SMA) 물질을 포함할 수 있다. 상기 봉합 링은, 예를 들어 또한 한정됨이 없이, 실리콘, 고무, 플라스틱 등과 같은 합성 또는 폴리머 물질일 수 있다. 일 특징에서, 상기 봉합 링은 튜빙의 강화된 플라스틱 내에 매립된 금속 와이어의 짜여진 지지를 가지고, 카테터 튜빙과 같이 구성될 수 있다. 다른 예시적인 특징에서, 상기 봉합 링은 세포외 기질 물질 및 종래의 폴리머 물질을 포함할 수 있다. 이 특징에서, 상기 세포외 기질 물질은 종래의 전기방사 공정에 종속되어, 봉합 링을 생성하기 위해 폴리머 물질에 가해진다.

[0068] [0076] 일 특징에서, 상기 봉합 링은 자연분해성 물질을 포함할 수 있다. 상기 자연분해성 물질은 세포외 기질 물질을 피술자의 호스트 조직 내로 현저히 합체된 후 분해되도록 구성될 수 있다. 보다 일반적으로, 상기 봉합 링은 봉합 링의 정의에서 나타나는 목적에 적합한 어떤 재료로 만들어질 수 있다. 또한, 상기 봉합 링의 기능성은 상기 봉합 링의 더 큰 원주가 비평면 부착 구조에서의 고리의 더 작은 원주 내로 위치하도록 허용하기 위해 상기 봉합 링이 충분한 유연성을 갖도록 함으로써 유지될 수 있다.

[0069] [0077] 또한, 상기 봉합 링의 각 구성은 서로 다른 장점을 가지고, 다른 판막들은 봉합 링의 서로 다른 변화에 다소 적절히 적합할 것이다. 예를 들어, 롤링된 세포외 기질의 봉합 링(40)은 상기 링이 자체에 부착되는 지점을 갖는다. 이 부착 지점은 상기 봉합 링에서 약한 지점으로 간주될 것이며, 상기 링은 특별한 주의와 강화를 가지고 그 자체와 고리에 부착되어, 상기 링이 상기 부착지점에서 항복하거나 파단될 필요가 있다. 따라서, 하나이지만, 봉합 링(40)이 비튜브형이기 때문에, 상기 링의 상기 고리에의 부착은 부수적인 주의를 그 구성의 특징에 요한다. 일 특징에서, 특히 링(40)을 둘러싼 봉합선들이 상기 링을 상기 고리에 확고리 부착할 것이다. 선택적으로, 상기 링 자체를 통한 봉합이 사용될 수 있다. 이 고정 방법은 세포외 기질 물질의 밀집되고 강한 성질로 인하여 어려울 수 있다. 그러나, 봉합선들은 의사의 상황 평가에 따라 종래의 스티치 또는 매트리스 스티치를 가지고 수행될 수 있다.

[0070] [0078] 또한, 판막의 부착은 심장을 열지 않고 경파적으로 수행될 수 있다. 사용시에, 상기 판막은 결합이 있는 판막이 제거된 후 교환 위치로 안내될 수 있으며, 상기 봉합 링은 체계적으로 봉합되거나 조작들을 의사에게 보이는 카메라의 시야 내에서 신체의 조작을 가능하게 하는 시각화 기법을 이용하여, 본원에서 기술되는 바와 같은 바이어스된 위치에서 고리 영역에 부착될 수 있다.

[0071] [0079] 다른 특징들에서, 고리를 갖는 내강에서의 유체 유동을 제어하기 위해 본원에서 기술된 바와 같은 판막들과 교환 첨판들을 이용하기 위해 방법들이 제공된다. 일 특징에서, 상기 방법들은 본원에서 기술되는 첨판들의 특징들을 갖는 적어도 하나의 교환 첨판들을 제공하는 단계를 포함한다. 또 다른 특징에서, 상기 방법들은 적어도 하나의 교환 첨판들을 상기 고리의 원하는 위치에 고정 부착하는 것을 포함한다. 적어도 하나의 첨판은 혈액 공급을 갖는 피술자의 심장에서 고리에 위치하는 단일의 결합이 있는 첨판을 교환하기 위해 사용되는 단일 첨판을 포함할 수 있다. 또한, 적어도 하나의 교환 첨판은 상기 적어도 하나의 첨판과 피술자의 혈액 공급 사이의 세포 교류를 허용함으로써 피술자 내에서의 혈관 발전을 촉진할 수 있다. 따라서, 상기 적어도 하나의 교환 첨판은 피술자의 심장 내에서 원하는 위치에 부착 후 원래의 첨판으로서 효과적으로 거동할 수 있다.

[0072] [0080] 다른 특징에서, 상기 방법은 본원에서 기술된 판막을 제공하는 단계를 포함할 수 있다. 이 특징에서, 상기 방법은 본원에서 기술되는 바와 같은 바이어스된 위치에서 상기 고리에 상기 판막의 외부를 고정 부착하는 단계를 포함할 수 있다. 선택적으로, 추가적인 특징에서, 상기 판막은 본원에서 기술되는 바와 같은 봉합 링을 포함할 수 있다. 이 특징에서, 상기 방법은 상기 판막이 본원에서 기술되는 바와 같은 바이어스된 위치에서 상기 고리에 상기 봉합 링의 외부를 고정 부착하는 단계를 포함할 수 있다.

[0073] [0081] 다른 특징에서, 본원에서 기술된 바와 같은 판막을 갖는 키트가 조립될 수 있다. 선택적으로, 상기 키트는 본원에서 기술된 바와 같은 봉합 링을 포함할 수 있다. 또한, 본원에서 기술된 바와 같은 상기 봉합 링들은

어떤 수의 판막들을 부착하기 위해 별도로 제공될 수 있다.

[0074] 개념의 지원에서의 실험 데이터

[0082] 장기간의 동물 연구에서, 네 마리의 임상적으로 정상인 돼지가 심장 폐 판막 첨판들로서 돼지 소장 점막 하조직의 효과성을 연구하기 위해 사용되었다. Matheny 등, Porcine Small Intestine Submucosa as a Pulmonary Valve Leaflet Substitute, The Journal of Heart Valve Disease 2000; 9:769-775. 이 연구에서, 각 돼지는 돼지 소장 점막하조직의 층으로부터 생성된 첨막으로 절개되고 교환된 하나의 폐 판막 첨판을 가졌다. 상기 첨판들은 봉합선을 이용하여 상기 고리 내에 고정되었다. 상기 돼지는 상기 첨판들의 이식 후에 56, 63, 88, 및 111일에서 각각 희생되었다.

[0083] 이식 63일 후의 상기 첨판은 전체 봉합선을 따라 상기 고리에 고정 부착되었다. 하나의 천공술이 존재하지만, 상기 첨판의 완전한 조직이 관찰되었다. 상기 첨판의 정점부는 성숙하고 적절한 농도의 섬유모양 연결 조직으로 구성된 반면, 상기 첨판의 무두질한 가죽 부분은 덜 짙은 점액 조직을 가졌다. 상기 첨판의 완전한 내피화가 관찰되었다.

[0084] 이식 88일 후의 상기 첨판은 또한 전체 봉합선을 따라 상기 고리에 고정 부착되었다. 천공술이 존재하지 않으며, 상기 첨판의 상기 기저부는 세포의 성숙된 연결 조직이었다. 상기 첨판의 정점부는 이식 63일 후의 상기 첨판과 비교하여 훨씬 컸다. 상기 정점부분은 섬유소(기질화 혈전)의 짙은 농도의 네트워크에서 혈청, 세포파편, 및 백혈구로 구성된 대개 무세포인 결절을 형성하였다. 잔여 및 무세포 매트리스의 층이 혈전의 중심에서 관찰되었다. 상기 첨판의 내피 세포 범위는 연속적이었다.

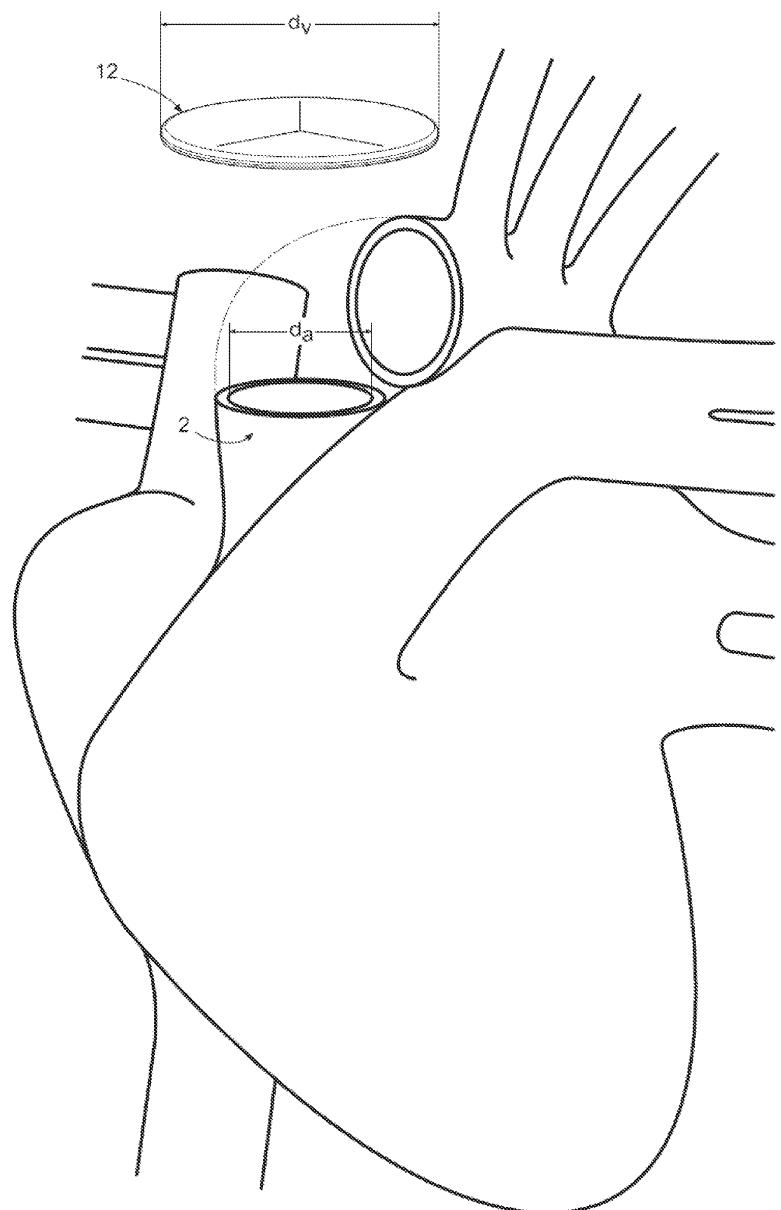
[0085] 이식 111 후의 상기 첨판은 혈전의 증거 없이 전체 봉합선을 따라서 상기 고리에 고정되게 인접 부착되었다. 상기 첨판은 정상적인 첨판 조직의 것들과 유사한 총특징을 갖는 것으로 관찰되었다. 특별히, 상기 첨판은 조직학적으로 인식 가능한 특성을 갖는 것으로 관찰되었으며, 생존가능 세포들의 불명확한 층들을 내포하는 콜라겐 조직으로 구성되었다. 상기 첨판의 조직학적 구성은 인접한 원래 첨판들에서 관찰되는 구성에 비교될 만하였다. 상기 첨판의 표면들은 내피세포와 완전히 정렬되었다.

[0086] 본 발명의 여러 실시예들이 명세서에서 개시되었으나, 본 발명의 상술한 내용과 관련된 도면들에 존재하는 교시의 이익을 갖는 많은 변형과 실시예들이 당업자에게 가능하다. 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 특정 실시예들에 한정되지 않으며, 본 발명은 많은 변형들과 실시예들이 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 더욱이, 본원에서 특별한 용어들이 채용되었으나, 이들은 포괄적이고 기술적인 의미에서만 사용될 뿐, 기술된 발명을 한정할 목적으로 사용되지 않는다.

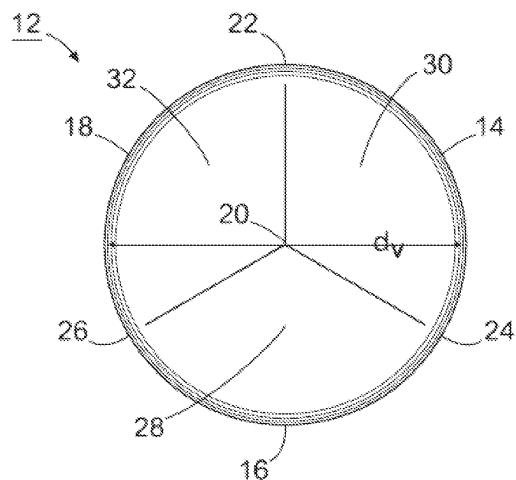
[0087] 다양한 참고자료들이 본 문서에서 참조되었다. 이러한 자료들은 개시된 시스템과 방법이 속하는 최신 기술을 보다 상세히 기술하기 위해, 전체로서 본 출원에 참조에 의해 합체된다. 개시된 참조들은 또한 참조들이 의지되는 문장에서 논의되는 그에 담긴 자료들을 위해 본원에 참조에 의해 개별적으로 또한 특별히 합체된다.

도면

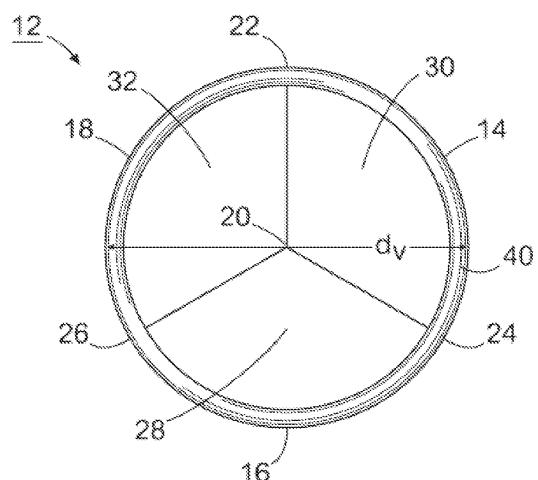
도면1



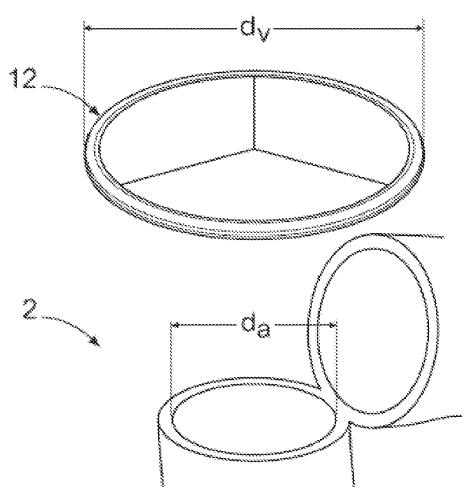
도면2a



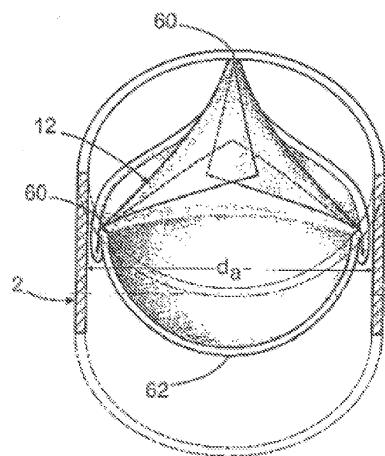
도면2b



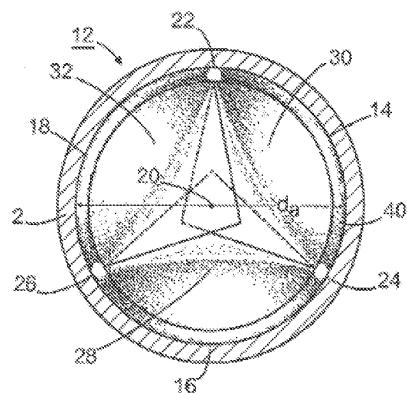
도면3a



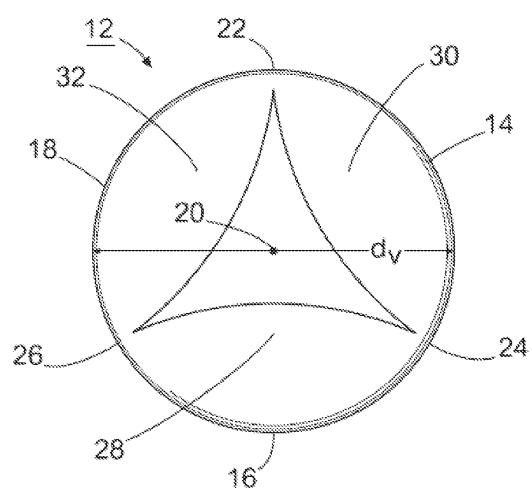
도면3b



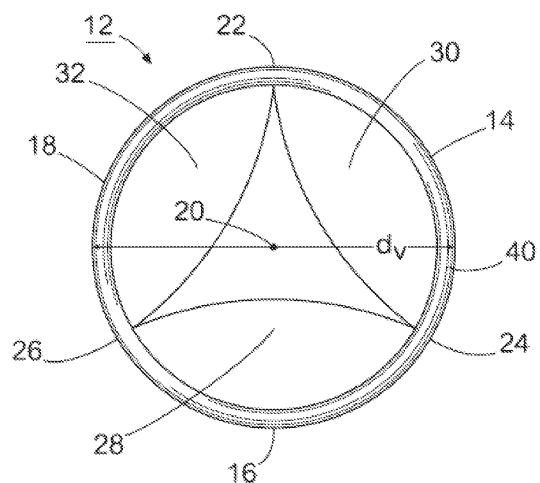
도면3c



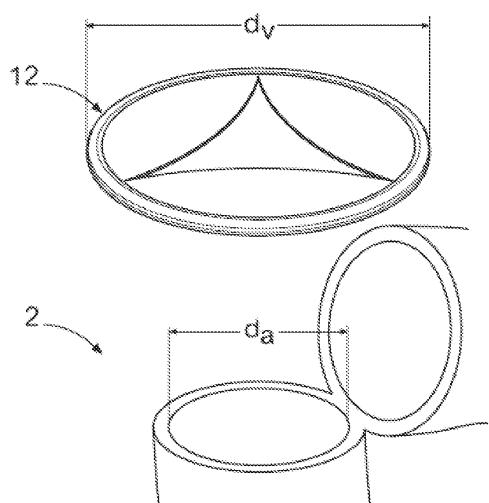
도면4a



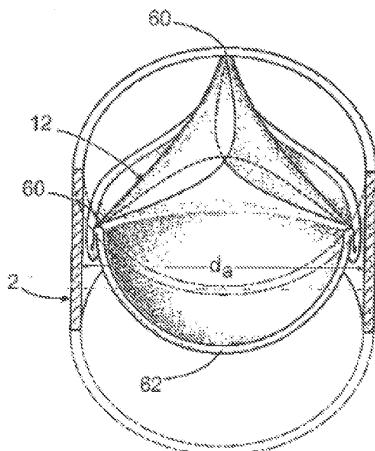
도면4b



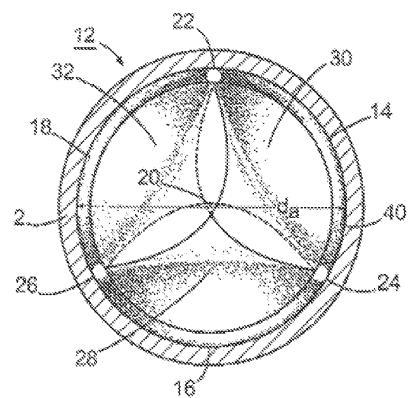
도면5a



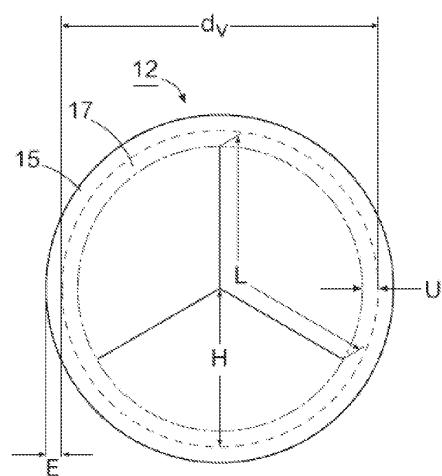
도면5b



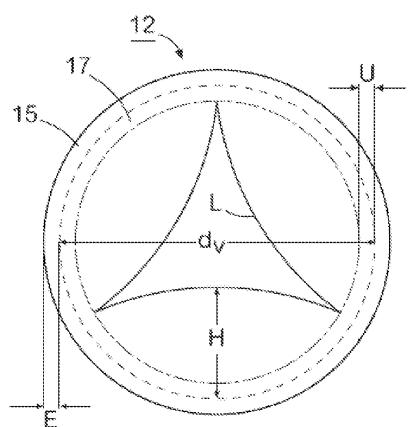
도면5c



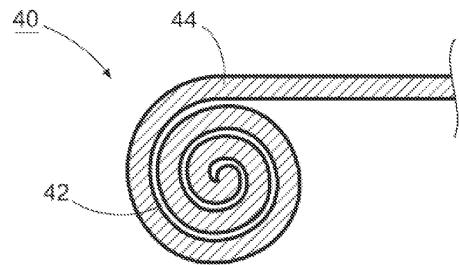
도면6



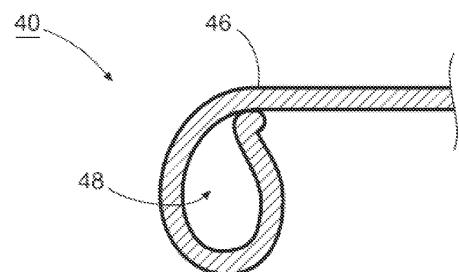
도면7



도면8a



도면8b



도면8c

