



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114948340 A

(43) 申请公布日 2022. 08. 30

(21) 申请号 202110540168.1

(22) 申请日 2021.05.18

(30) 优先权数据

21157887.7 2021.02.18 EP

(71) 申请人 P+F产品功能公司

地址 奥地利维也纳市

(72) 发明人 吉尔赫姆·阿格里

凯瑟琳娜·基斯

齐格弗里德·恩赫利格

(74) 专利代理机构 深圳鼎合诚知识产权代理有

限公司 44281

专利代理师 罗瑶 彭家恩

(51) Int. Cl.

A61F 2/24 (2006.01)

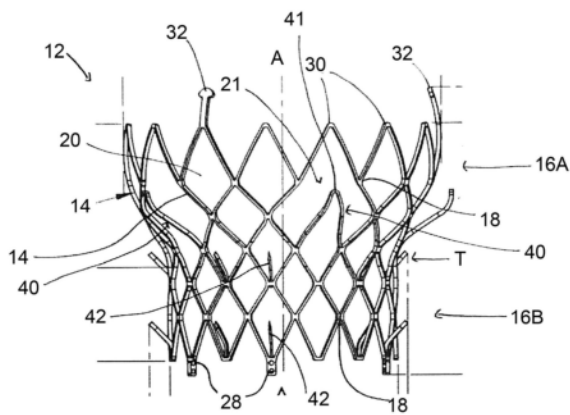
权利要求书2页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

用于放置在二尖瓣环上的自膨式支架

(57) 摘要

本发明涉及一种用于放置在二尖瓣环上的自膨式支架，该自膨式支架可从未展开状态自膨到展开状态，该自膨式支架包括：支架框架，其具有至少一个布置在支架的纵轴上的第一部分和第二部分，其中所述支架框架由多个连续臂形成，所述臂在连接点处彼此连接，从而形成具有菱形孔的网状结构；由牛心包制成的干燥瓣膜，其至少布置在支架的第二部分处，其中所述干燥牛心包被配置为用溶液再水化，围绕所述干燥瓣膜的裙部，其包括牛心包和聚酯中的至少一种，以及其中，在膨胀状态下，第一部分的 最大外径 大于第二部分的 最大外径 ，并且其中至少在第一部分和第二部分之间的过渡部处，一些连续臂向外延伸超过网状结构形成钩，所述钩面向第一部分。



1. 一种用于放置在二尖瓣环上的自膨式支架,其可以从未展开状态自膨到展开状态,其特征在于,所述自膨式支架包括:

支架框架(12),其具有布置在所述支架的纵轴(A)上的至少一第一部分(16A)和一第二部分(16B),其中所述支架(10)框架由多个连续臂(14)组成,所述臂(14)在连接点(18)处彼此连接,从而形成具有菱形单元格(20)的网状结构;

由牛心包制成的干燥瓣膜(22),其至少布置在所述支架的第二部分(16B)处,其中所述干燥牛心包用于用溶液再水化,

裙部(24),其围绕干燥瓣膜(22)并包括牛心包和聚酯中的至少一种材料,并且

其中,在膨胀状态下,第一部分(16A)的最大外径大于第二部分(16B)的最大外径,以及

其中,至少在第一部分(16A)和第二部分(16B)之间的过渡部(T)处,一些连续臂(14)向外延伸超过网状结构以形成钩(40),所述钩(40)面对第一部分(16A)。

2. 根据权利要求1所述的自膨式支架,其特征在于,所述钩(40)由相互连接的两个相邻臂(14)形成,特别是,其中所述钩(40)的尖端(41)由各个菱形单元格(20)的顶点形成。

3. 根据权利要求1或2所述的自膨式支架,其特征在于,所述支架框架(12)还包括至少在第二部分(16B)和/或第一部分和第二部分(16A,16B)之间的过渡部(T)处布置的附加支柱(42),所述附加支柱(42)向外延伸超过网状结构并面对第一部分(16A)以形成附加锚固件(42)。

4. 根据权利要求3所述的自膨式支架,其特征在于,所述附加支柱(42)固定在臂(14)的连接点(18)上。

5. 根据权利要求1至4中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,在第一部分和第二部分(16A,16B)之间的过渡部(T)处,第一部分(16A)的所有臂(14)相对于第二部分(16B)向外延伸。

6. 根据权利要求1至5中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,第一部分(16A)包括大体上气囊状外形的一部分,和/或,其中第二部分(16B)包括大体上圆柱形的形状。

7. 根据权利要求1至6中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,第一部分(16A)的臂(14)的端部(30)径向向内,和/或,其中第二部分(16B)的臂(14)的端部(30)与纵轴(A)同轴布置,即平行于纵轴(A)。

8. 根据权利要求1至7中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,第一部分(16A)的至少一些单元格(20)大于第二部分(16B)的单元格(20)。

9. 根据权利要求1至8中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,所述干燥瓣膜(22)包括2个至6个小叶(26),优选3个或4个小叶(26),其中小叶(26)在第二部分(16B)的固定点处固定至支架框架(12)。

10. 根据权利要求1至9中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,所述干燥牛心包具有在20至25MPa范围内选择的最大拉伸应力,和/或,其中再水化的牛心包具有在12至15MPa范围内选择的拉伸应力。

11. 根据权利要求1至10中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,所述干燥牛心包的钙含量在0.01至0.1g/Kg的范围内选择。

12. 根据权利要求1至11中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,所述裙部(24)布置成从内部至少覆盖第二部分(16B),优选地还覆盖第一部分(16B),尤其是覆盖整个支架

框架(12)。

13. 根据权利要求1至12中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,在第一端部(17A)和第二端部(17B)处的臂(30)的所有端部均位于同一平面内。

14. 根据权利要求1至13中任意一项所述的自膨式支架,其特征在于,所述支架(10)进一步包括布置在第一部分(16A)的第一端部(17A)处的孔眼(32),用于将支架(10)附接至输送装置上,所述输送装置最好伸出到臂(14)的端部(30)的所述公共平面之外,其中,所述孔眼(32)位于另一个公共平面中。

15. 根据权利要求14所述的自膨式支架,其特征在于,第一部分(16A)的孔眼(32)相对于纵轴(A)向内突出,其中所述孔眼(32)尤其遵循与远离过渡部(T)的第一部分(16A)的臂(14)的端部(30)相同的轮廓。

用于放置在二尖瓣环上的自膨式支架

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于放置在二尖瓣环上的自膨式支架,该自膨式支架可以从未展开状态自膨到展开状态。

背景技术

[0002] 健康的的心脏可以促进充氧的血液流向四肢。心脏由两个腔室组成:右腔室和左腔室,分别处理脱氧和充氧的血液。来自上肢和下肢的脱氧血液流经两条腔静脉(即上腔静脉和下腔静脉)进入右心房。它通过三尖瓣泵入右心室。在心脏收缩期间,当心室充满时,三尖瓣关闭,血液从右心室通过肺动脉瓣被泵入肺动脉,并在肺中被充氧。在所述氧合作用之后,血液通过肺静脉被泵送回心脏的左侧,即左心房。随着心房收缩,充氧的血液从左心房通过二尖瓣流入左心室。在心脏收缩期间,当左心室充满时,左心室通过主动脉瓣将血液喷射到主动脉内,到达身体的其余部分并且到达供应心肌自身的冠状动脉。

[0003] 房室瓣膜的正确打开和关闭取决于与小叶功能有关的所有结构的功能,特别是瓣环、小叶、腱索、乳头肌和健康的心肌壁。在心室充盈(舒张)期间,房室瓣膜保持打开状态,在心室紧缩(收缩)期间,由于小叶完全并置而导致瓣膜关闭。如果未形成小叶完全并置,瓣膜的渗漏或回流会影响心脏功能和健康。严重的回流或渗漏可导致血液动力学恶化和/或心力衰竭。

[0004] 中度或较高的三尖瓣回流会影响心脏功能,并且通常意味着更广泛的原发性疾病,例如左心功能不全。原发性功能障碍可包括肺动脉高压,右心室容量超负荷和右心室疾病。同样,二尖瓣反流或渗漏主要归因于退行性瓣膜病变。功能障碍的支撑结构的存在也会导致二尖瓣回流,特别是由于心脏病发作(缺血性二尖瓣回流)或心室扩张(功能性二尖瓣回流)的结果。房室回流的其他原因包括获得性疾病(即心内膜炎,风湿性心脏病)和先天性异常。

[0005] 房室回流也会影响通向心房的腔静脉。在三尖瓣回流期间,右心房中的压力和流量变化会导致下腔静脉(IVC)和上腔静脉(SVC)扩张。此外,为IVC和SVC供血的静脉也会受到这些影响。具体而言,三尖瓣回流导致分别位于右心房开口头尾处的奇静脉和肝静脉扩张。这导致整体血液动力学恶化和肝功能障碍。三尖瓣回流的临床症状包括疲劳、食欲不振和腹部饱胀。同样,二尖瓣回流会影响肺静脉,并可能导致肺部积液。慢性二尖瓣回流通常会导致左心室重构或左心室扩张。二尖瓣回流的临床症状包括疲劳,运动耐力下降,呼吸急促和脚肿胀。如果不加以治疗,则无论是房室重度回流都会导致肺动脉高压,房颤或心力衰竭。

[0006] 使用经导管瓣膜以治疗例如二尖瓣疾病,这些疾病会改变二尖瓣周围结构的解剖结构,使主动脉瓣膜变形或导致冠状动脉或静脉闭塞。解剖结构的变形会导致包括主动脉瓣膜在内的心脏功能异常。由置换二尖瓣的植入带来的其他并发症是由于置换瓣膜的设计或分别在心房部分中的血栓形成而导致离开二尖瓣的血液的流动特性的变化。此外,如果房室瓣膜未正确放置,则无法正确地将心室与心房密封,从而无法正确治疗基础病状,从而

导致瓣周漏。

[0007] 现有技术的一个缺点是瓣膜周围的泄漏,称为瓣周漏(PVL)。PVL通常是以下情况之一导致的结果:植入物的位置不正,钙离子干扰植入物膨胀,植入物尺寸不正确和/或植入物迁移。

[0008] 因此,生物组织被广泛地用作心脏瓣膜和血管以及经导管心脏瓣膜的假体替代物。它们是包含胶原蛋白作为主要成分的结缔组织。在这些组织中,牛心包是最广泛使用的组织之一。心包组织是心脏周围的囊,它为心脏的感染提供了天然屏障,并防止粘附到周围组织。心包还起到机械作用,例如,通过防止心脏过度扩张,维持心脏的正确解剖位置,以及在心脏舒张期间调节左心室的压力体积比。组织的结构决定了其在心包生理状态下和作为假体装置的负荷下的行为。

[0009] 然而,从屠宰场获得的生物组织,特别是猪和牛的尸体,会立即开始降解。因此,已经证明这种材料的存储困难。为此,生物组织,如牛或猪的心包或心脏瓣膜,通常经过化学处理以改善其机械性能和免疫原性,减少血栓形成和降解,保持无菌性并延长允许的保存期限。

[0010] 因此,已知的可用作人造生物瓣膜装置的生物组织,在用于临床应用之前可以干燥保存。另外,必须特别注意制备方法,以避免形成变性钙化沉积物。由于磷酸钙无机盐在植入的组织中的沉积而导致的软生物组织的钙化,特别是病理性钙化是不希望的,钙化沉积物的沉积会严重影响装置的性能。植入物的钙化会导致僵硬,结构不稳定,并最终导致设备故障。

[0011] 尽管生物组织的使用存在困难,但事实证明它们在人体中的性能要好得多。

发明内容

[0012] 因此,本发明的目的是提供一种支架,通过所述支架可以最大程度地防止PVL,并且可以减少手术中的创伤,从而所述支架也可以用于老年患者。通过以下方案可以实现上述目的。

[0013] 用于放置在二尖瓣环上的这种自膨式支架可以从未展开状态自膨到展开状态,并且其包括具有布置在支架的纵轴上的至少一第一部分和一第二部分的支架框架,其中支架框架由多个连续臂(endless arms)形成,这些臂在连接点处彼此连接,从而形成具有菱形单元格的网状结构。所述支架还包括由牛心包制成的干燥瓣膜,所述干燥瓣膜布置在所述支架的至少第二部分,并且所述干燥牛心包被配置为用溶液再水化;以及围绕所述干燥瓣膜并且包括牛心包和聚酯其中至少一种的裙部,最好是含有这两种材料。在膨胀的状态下,第一部分的 最大外径 大于第二部分的 最大外径 。而且,至少在第一部分和第二部分之间的过渡部处,一些连续臂向外延伸超过网状结构以形成钩,所述钩面对第一部分。

[0014] 本文所述的用于植入物或假体的支架,特别适合于通过微创经导管植入术来代替有缺陷的二尖瓣以治疗二尖瓣疾病。

[0015] 在这方面,应注意的是,在整个申请文件中,术语“第一部分”和“第二部分”分别是指如图1所示的支架的上部和下部。即,支架的第一部分是指在血液的流动方向上展开的支架的第一部分,也就是说,当支架在患者的二尖瓣处展开时,血液进入的部分。因此,第二部分是指血液的流动方向上的第二部分,包括血液通过其离开支架的部分。

[0016] 所述支架包括多个连续臂,这些连续臂构建成包括两个部分即第一部分和第二部分的支架框架。通过以这样的方式相互连接的多个臂使得支架的膨胀成为可能,随着膨胀,这些臂适应支架位置的解剖学需要。这样,这种支架的设计适于适应解剖学需要和植入位置。支架还存在可自膨式的支架框架。而且,可以提供6到50个臂以形成支架框架。

[0017] 多个臂在连接点处彼此连接,并形成由多个菱形支架单元格构成的网状结构。

[0018] 在这方面,应当注意,形成支架单元格侧面的多个臂的部分是线性的,使得形成的支架单元格具有菱形形状。这样的形状可以以简单的方式制造,并且为支架框架提供增加的稳定性和柔性。

[0019] 由于支架的柔性增加,可以使用适当的设计选项将包括这种支架的植入物更精确地放置在心脏内,从而由于增加了与天然环形解剖结构的并置而改善了植入物的功能。支架内的柔性旨在帮助植入物在脉管系统内的可引导性和可展开性。另外,由于即使在支架未展开状态下也具有增加的柔性,因此提高了将植入物从进入部位引导到植入部位的能力。这对于减少植入期间对患者的伤害并确保准确的植入物放置是必要的。减轻对患者的创伤也使得手术的危险性降低,因此,由于与现有技术设计的植入相关的风险过高而在先前不能进行手术的患者也可以采用这种植入物。

[0020] 另外,在膨胀状态下,第一部分的直径大于第二部分的直径。通过实现支架与患者心脏二尖瓣之间的过盈配合,这种设计可以进一步改善植入物的功能。

[0021] 本发明的特征还在于,至少在第一部分和第二部分之间的过渡部处,一些连续臂向外延伸超过网状结构,以形成面向第一部分的钩。即,一些臂通过向外延伸超过支架框架的主体的所述结构而中断网状结构,使得延伸超出主体的连续臂形成相应的钩。由于形成钩的所述臂中断了网状结构,因此,在所述相应钩下方的单元格,即,与钩相比,位于径向内侧的单元格比形成网状结构的单元格的面积大得多。然而,所述较大的单元格也与其余的支架框架相互连接。

[0022] 所述钩的尖端面向第一部分,使得钩与患者心脏内的血液流动方向相反地对准。因此,所述尖端面向患者心脏的左心房。这样的钩可以充当锚固件,以有助于将支架更好地固定在患者的天然二尖瓣的位置,特别是在瓣膜的环上。

[0023] 所述支架包括由牛心包制成的干燥瓣膜,所述瓣膜在最终放置在主动脉上时可以用诸如盐溶液的溶液再水化。因此,使用心包膜作为动物生物组织材料,特别是从可能已经用交联剂处理过的牛心脏获得的心包膜。本发明应该固定天然人心脏瓣膜,其被确定为二尖瓣。因此,心包膜被用于替换受损或患病的自然形成的心脏瓣膜。同样,这样的瓣膜可以允许支架在输送系统内的预加载。

[0024] 瓣膜是用牛心包制成的。通常从牛的心包囊中获得ECM(细胞外基质)组织,然后将其用于制作小叶。心包囊的组织由于其持久的物理特性而特别适合于做瓣膜小叶。这些组织是戊二醛固定的,无活性的(non-viable),经过化学处理(脱细胞)和灭菌的,因此去除了生物标记,使它们与患者的免疫系统更加相容。

[0025] 牛心包的潜在好处是具有优异的生物相容性,显示其具有最小的缝合线出血,并且可以通过超声(例如TEE超声)能够立即确认其通透性。它们还具有没有钙化,支持细胞向内生长以及降低再狭窄和感染率等优点。心包经久耐用,结实,并有各种尺寸可供选择。

[0026] 为了一旦放置到位就密封支架,所述支架还包括裙部,所述裙部至少围绕干燥瓣

膜。因此,裙部在支架和心脏的左心室之间提供密封。所述裙部包括牛心包和聚酯中的至少一种,优选地包括两种所述材料。

[0027] 为了帮助将瓣膜固定到心脏,瓣膜可以进一步具有将组织附接至支架框架的PET织物裙部。PET材料是高度惰性的,不会在人体中产生任何不良反应。PET材料还可以使细胞向内生长进入到布料中,从而有助于将瓣膜固定在适当的位置,从而最大程度地减少血栓形成。

[0028] 一般来说,PTFE缝合线可用于将支架固定到心脏。

[0029] 支架框架可以进一步由镍钛诺制成。镍钛诺是一种可折叠且柔软的金属,此外还可以自膨胀并具有形状记忆性。

[0030] 同样,如上所述,支架可分为至少两个部分,即,第一部分和第二部分,它们在纵向轴线上彼此相邻地布置。据信,各个部分的长度、尺寸和规模特别适合于二尖瓣疾病的微创治疗。适当地选择长度可以使支架和二尖瓣之间的过盈配合足以及时防止支架移位。

[0031] 根据本发明的实施方式,所述钩由相互连接的两个相邻臂形成,特别是其中,钩的尖端由相应的菱形单元格的顶点形成。在这方面,应当注意,术语“顶点”是指每个单元格的拐角区域,即,单元格形成拐角的区域,其中臂的两个相应部分相交。优选地,顶点至少基本上形成拐角的原点(an origin of the corner),其中,臂的两个相应的部分在拐角的原点处相交。而且,所述钩的形状可以遵循支架的第一部分的外形,尽管其径向地比支架的外形更靠外。因此,可以声称,钩平行于第一部分的外形布置。

[0032] 支架框架可以进一步包括至少布置成分别形成在至少第二部分和/或第一和第二部分之间的过渡部处的附加支柱,所述附加支柱向外延伸超过网状结构并面向第一部分以形成附加锚固件。所述附加支柱可以像倒钩一样起作用,这有助于将支架固定在天然二尖瓣的位置处。这样的倒钩即使在困难的条件下也可以帮助正确地固定支架,例如,当某人受到某种碰撞(例如事故等)的影响时。

[0033] 放置在第二部分处和/或在第一部分和第二部分之间的过渡部处的附加支柱的数量可以变化,即,可以自由选择。

[0034] 在一些实施方式中,所述附加支柱可以被选择为直线形的,而在其他实施方式中,附加支柱可以遵循第二部分的外形和/或第一和第二部分之间的过渡部的外形。

[0035] 支柱的长度也可以自由选择。在这方面,应注意的是,可以根据支柱的长度来选择支柱的确切形状,即,较长的支柱可以遵循第二部分和/或过渡部的外形,而较短的支柱可以是直线形的。

[0036] 所述附加支柱可以进一步固定在臂的连接点处。也就是说,支柱可被固定在顶点处,顶点处因此可包括孔眼。将支柱固定在各个臂之间的至少一些顶点处的这种孔眼上使支架更具柔性。这是因为孔眼通常不如现有技术设计的连接点坚硬。

[0037] 根据本发明的另一个实施方式,在第一部分和第二部分之间的过渡部处,第一部分的所有臂相对于第二部分向外延伸,因为第一部分的最大外径大于第二部分的最大外径。

[0038] 第一部分可以进一步包括大体上气囊状的外部形状的部分,第二部分可以包括大体上圆柱形的形状。可以表明,这样的形状可以帮助改善支架与天然二尖瓣的过盈配合,从而一旦支架被展开就可以适当地保持在适当的位置。

[0039] 根据另一个实施方式,第一部分的臂的端部可以径向向内,和/或第二部分的臂的端部可以与纵向轴线同轴地布置,即平行于纵向轴线。这样的布置防止了在展开期间和/或在支架膨胀之后,臂的末端戳穿心脏壁。

[0040] 根据另一个实施方式,第一部分的单元格中的至少一些单元格大于第二部分的单元格。这可能是由于第一部分的最大外径大于第二部分的最大外径。因此,由于网状结构在第一部分处比在第二部分处被拉伸得更多,所以单元格可以简单地更大。

[0041] 干燥瓣膜可进一步包括2个至6个小叶,优选3个或4个小叶,其中小叶在第二部分的固定点处固定至支架框架。已经表明,对于在瓣膜附接区域中呈圆形的支架,包括3个小叶的瓣膜是最佳选择,以便在瓣膜的打开和关闭过程中使存在于心脏中的血流的力均匀分布。然而,可以根据应用、医疗状况、患者的解剖学特征等来选择小叶的确切数量。第二部分的固定点可以是可将小叶缝合到其上的孔眼。

[0042] 干燥牛心包可具有在20至25MPa范围内选择的最大拉伸应力,和/或其中再水化的牛心包具有在12至15MPa范围内选择的拉伸应力。因此,干燥牛心包可具有比人心脏的小叶的抗张强度高多达15倍的抗张强度。这样做主要是出于安全原因,以便最大程度地减少心包的撕裂或破裂。

[0043] 可以使用万能试验机Universal Testing Machine(Oswaldo Filizzola,型号AME-2kN)在应变-应力评估下测试材料的机械性能,尤其是拉伸强度。

[0044] 另外,干燥牛心包的钙含量可以在0.01至0.1g/Kg的范围内选择。牛小叶通常可以像患者的天然组织一样柔韧并且经久耐用,因此具有这种置换瓣膜的个体可能不需要连续使用血液稀释剂。鉴于其与天然柔性小叶瓣膜的相似性,牛心包组织具有更好的血液动力学特性,由于钙化和变性过程,一些牛心包瓣膜的耐久性可能受到一定限制。瓣膜经过专门的抗钙化处理,使其对钙化的抵抗力增强。因此,具有这种钙含量的瓣膜更耐钙化并且更耐用。

[0045] 根据本发明的另一个实施方式,一种制备干燥牛心包的方法,其包括以下步骤:

- (1) 用盐溶液浸泡经交联剂处理过的牛心包;
- (2) 使浸泡的牛心包与含有过氧化氢的水溶液接触;
- (3) 使牛心包与含有PBS和EDTA的水溶液接触;
- (4) 使牛心包与含有甘油、乙醇和EDTA的溶液接触;以及
- (5) 使牛心包与甘油溶液接触。

[0046] 本发明的一个实施方式是用盐溶液浸泡经交联剂处理的牛心包。

[0047] 如本文所用,交联剂是戊二醛,其优选在生物化学和医学应用中作为胺反应性同双功能交联剂使用。戊二醛处理在细胞和细胞外基质蛋白中产生稳定的交联,从而大大降低了移植物的免疫原性。但是,这样的组织改变了机械性能,早期的机械衰竭,细胞毒性和免疫学识别的不完全抑制。此外,在戊二醛处理过的牛心包中还观察到了严重的钙化。戊二醛处理的新兴替代方法是根据所述方法步骤进行进一步处理,即减少牛心包钙化的方法。

[0048] 优选使用交联剂的量为0.1体积%至5.0体积%,更优选0.2体积%至3.0体积%,进一步优选0.3体积%至2.0体积%,尤其优选0.5体积%至1.0体积%。

[0049] 在这方面,作为第一步,将牛心包浸入含有0.9%氯化钠(9.0克/升)的盐水溶液中。这种溶液通常也称为生理食盐水,生理盐水或等渗盐溶液。

[0050] 在第二步骤中,使浸泡的牛心包与含有过氧化氢的水溶液接触。过氧化氢的浓度优选为0.05体积%至5.0体积%,优选为0.1体积%至3.0体积%,更优选为0.2体积%至2.0体积%。

[0051] 在本发明的第三步骤中,使牛心包与含有PBS和EDTA的水溶液接触。

[0052] 如本文所用,术语“接触”是指对本发明方法中使用的生物组织进行处理、浸泡、暴露、冲洗。

[0053] 如本文所用,术语“PBS”是指pH为7.4的磷酸盐缓冲盐水,其包含磷酸氢二钠、氯化钠的水性盐溶液,并且在一些制剂中包含氯化钾和磷酸二氢钾。PBS用于生物学和医学应用中,例如洗涤细胞,组织运输和稀释,因为PBS严格模拟人体的pH值,摩尔渗透压浓度和离子浓度。

[0054] 术语“水溶液”是指包含物质或化合物和水的溶液,其已被纯化以去除能够影响最终产物的污染物。优选地,在本发明的方法中使用蒸馏水,二次蒸馏水或去离子水。

[0055] 本文使用的术语“EDTA”是指乙二胺四乙酸,它是一种螯合剂,能够螯合金属离子,特别是 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} 等,并将其从溶液中除去,形成所谓的EDTA复合物。

[0056] 根据实施方式,尤其重要的是通过形成钙螯合剂从溶液中去除钙离子,这种螯合剂已显示出抑制生物组织(特别是牛心包组织)的矿化作用。建议EDTA结合由磷酸钙晶体形成的羟基磷灰石晶体的外壳上的钙离子,从而螯合并从晶体中除去钙离子,引起组织材料收缩从而使该材料脱矿质。

[0057] 因此,用EDTA处理生物组织可通过在钙反应形成羟基磷灰石之前结合钙来减缓钙化的进程。由于使用的生物组织(例如用作生物人工心脏瓣膜)的钙化作用,是导致植入物衰竭的临床上的重要问题,因此降低用作植入物的生物组织中的钙水平具有重要意义。因此,在本发明中,EDTA处理可将生物组织中,尤其是牛或猪的心包或心脏瓣膜中的钙水平降低20%,更优选降低30%,进一步优选降低40%,特别优选降低50%。此外,为了增加脱矿和与人体的相容性,优选将EDTA与PBS组合使用。

[0058] 此外,优选使用EDTA,特别是在步骤(3)和(4)中,其浓度大于0.01重量%,优选大于0.05重量%,更优选大于0.10重量%,更优选大于0.15重量%,并且小于10.0重量%,优选小于8.0重量%,更优选小于6.0重量%,还优选小于5.0重量%,进一步优选小于3.0重量%。另外,在本发明中,优选使用EDTA二钠。

[0059] 在本发明的第四步骤中,使牛心包与含有甘油、乙醇和EDTA的溶液接触,并且在第五步骤中,使牛心包与甘油溶液接触,以进一步减少生物组织的钙化并使牛心包脱水。以下步骤描述了该方法中这些过程的实现。

[0060] 在通过该方法的步骤(1)至(3)处理牛心包之后,将它们在含有甘油、乙醇和EDTA的溶液中进行处理。

[0061] 已经发现生物组织细胞内和周围的磷脂是最突出的钙化成核位点。因此,已经提出去除这些组织成分以减少矿化,特别是钙化。不同的研究表明,这些是预防钙化的有效策略。为此,可以类似地使用有机溶剂,例如乙醇或甘油,或乙醇和甘油的混合物。例如,用至少70%的乙醇,优选至少80%的乙醇,更优选至少90%的乙醇进行处理,从组织中提取磷脂,同时还引起胶原构象的改变,从而增加了生物假体对胶原酶的抵抗力。因此,乙醇处理

允许从生物假体中提取几乎所有的磷脂和胆固醇,从而消除了生物组织细胞的钙化。另外,乙醇处理还防止了溶液中磷脂和胆固醇的吸附。尚不完全了解甘油固定生物组织的方法,但是98%的浓度(最好是99%的浓度)足以处理生物组织,以使组织更具生物相容性并抗钙化。

[0062] 在这方面,在室温下,特别是在10℃至25℃下,优选在15℃至25℃下,更优选在18℃至22℃下,在包含甘油、乙醇和EDTA的溶液中,在不大于500rpm,优选不大于300rpm,更优选不大于50rpm的搅拌条件下处理生物组织至少60分钟,优选至少75分钟,更优选至少90分钟。在这段时间内,存在于生物组织,特别是心包组织中的大多数水分子被甘油替代。

[0063] 此外,优选使用甘油和乙醇的混合物,其中甘油与乙醇的体积比优选为1:5至5:1,更优选为1:4至4:1,进一步优选为1:3至3:1,更优选1:2至2:1。

[0064] 然后将牛心包从溶液中移出并置于甘油中以在室温下,特别是在10℃至25℃下,优选在15℃至25℃下,更优选在18℃至22℃下进一步脱水至少60分钟,优选至少75分钟,更优选至少90分钟,其中搅拌速度不大于500rpm,优选不大于300rpm,更优选不大于50rpm。

[0065] 还可以优选使用附加步骤,使牛心包与浓度至少为70体积%,优选为至少80体积%,更优选为至少90体积%的乙醇接触或冲洗。附加步骤,特别是步骤(3a)中,优选在使生物组织与含有甘油、乙醇和EDTA的溶液接触之前进行。在使生物组织与甘油接触的步骤之后以及在干燥生物组织的步骤之前,还可以优选进行另一附加步骤(5a),使生物组织与乙醇接触。仍进一步优选使用浓度与步骤(3)或(4)相同的乙醇和EDTA的混合物进行附加步骤(3a)和/或(5a)。

[0066] 将牛心包从溶液中移出,并在房间温度和湿度下暴露于环境空气或惰性环境例如氮气中,以免对组织特性产生不利影响。优选地,在环境条件下在无尘室中干燥至少12小时,优选至少16小时,更优选至少20小时。进一步优选地,干燥在高效颗粒空气(HEPA)过滤器中,特别是在无尘室中的HEPA条件下进行。如本文所用,术语“环境条件”是指大于10℃,优选大于12℃,更优选大于14℃,特别优选大于18℃,并且优选小于25℃,更优选小于23℃,进一步优选小于22℃的环境温度。此外,在本发明中,优选在上述环境条件下进行步骤(1)至(7)中的每一个。

[0067] 然后将经处理和干燥的牛心包包装在基本上没有液体的容器或包装中,以用于随后的外科手术植入。如本文所用,术语“基本上没有液体”是指非流体环境,其中水或其他物质的存在被限制为与环境空气中此类物质的含量近似。

[0068] 根据另一实施方式,裙部布置成从内部至少覆盖第二部分,优选地还覆盖第一部分,特别是覆盖整个支架。裙部可至少覆盖瓣膜所占据的区域。通常,为了更好的密封,裙部的长度比瓣膜的长度长。在一些实施方式中,裙部甚至可以从内部覆盖整个支架。

[0069] 一旦放置就位,由于血液通过瓣膜从第一部分流向第二部分,裙部将被压在支架框架上。取决于患者的精确解剖结构,支架可以包括不同的尺寸,因此也可以包括不同的裙部尺寸。在某些情况下,最好有一个较长的裙部,它可以覆盖支架的大部分部位,而在另一些情况下,可以只覆盖第二部分和第一部分的较小部分的短裙部就足够了。

[0070] 在第一端部和第二端部处的臂的所有端部可以位于同一平面上,以避免具有可能戳伤心室和/或心房的单个臂。

[0071] 根据另一个实施方式,支架还包括布置在第一部分的第一端部处的孔眼,用于将

支架附接至输送装置,其优选地突出超过臂的端部的所述公共平面,其中,孔眼位于另外的公共平面中。出于安全原因再次提供了公共平面。提供用于将支架附接至输送装置的孔眼,以能够在无需进行心脏直视手术的情况下将支架安置在二尖瓣处。

[0072] 第一部分的孔眼相对于纵轴向内突出,其中,孔眼特别地遵循与第一部分的支架的远离过渡部的端部相同的轮廓。由于所提及的孔眼在展开期间用于将支架附接至输送装置,因此有利的是,使孔眼遵循与支架的端部相同的轮廓以使其向内突出,以防止附接物戳伤动脉和/或静脉,同时将支架穿过身体移动到心脏。

[0073] 支架还可包括用于在支架框架的第一部分和/或第二部分处,将支架框架附接至关注点(a point of interest),特别是二尖瓣的附加装置,从而可以确保支架保持在其预定的位置。这样的装置例如可以是布置在臂的端部处的另外的孔眼。所述孔眼可以位于由臂的端部跨越的共同平面中,或者可以伸出所述平面之外。在第二种情况下,孔眼也可以位于共同的平面中,该平面可以与用于将支架框架固定到输送装置的孔眼的共同平面重叠。

[0074] 支架可以在第二部分处进一步包括另外的孔眼,特别是在第二部分处的臂的端部处,以将干燥瓣膜附接至支架框架。

[0075] 根据本发明的第二方面,提供了一种用于输送根据本发明的自膨式支架的输送装置。输送装置包括冲洗口,用于保持、膨胀和/或释放支架的主体部分以及用于将支架移动到输送部位的致动机构。

[0076] 该装置可以预装有支架,以便可以将其存储以准备在医疗设施的架子上使用,以显著减少急性主动脉综合症的治疗时间,从而降低急性主动脉综合症的死亡率。致动机构可以具有扭矩控制件并且可以能够使支架绕主体的轴线旋转。以此方式,支架可以尽可能好地相对于四肢定位在二尖瓣处,以将瓣膜和支架部署在期望的输送部位。可以通过控制转向进一步改进该装置,以提高部署时的精度和准确性。

[0077] 而且,该装置可以在致动机构处具有旋钮等,其中旋钮尤其能够绕致动机构的旋转轴线旋转。通过转动旋钮,管腔能够偏转并允许尖端和输送装置的主体更好地定位,并且在部署期间对系统的压力较小。这使得输送装置以及因此使用输送装置被输送到输送部位的支架的部署的精确度提高。

附图说明

[0078] 将通过实施方式并参考附图来详细描述本发明。这些附图示出了优选的实施方式。所描述的特征可以以各种组合来配置,这些组合也包括在本文中。附图显示如下:

图1是根据第一实施方式的支架框架;

图2是根据第二实施方式的支架框架,还包括干燥瓣膜和裙部;

图3是图2的支架的不同视图;

图4是已部署的支架的CT重建照片;

图5是从不同角度看图4中已部署的支架的CT重建照片。

具体实施方式

[0079] 图1至图3示出了配置成放置在患者的二尖瓣处的自膨式支架10的不同视图,其中支架10具有由多个不同的臂14组成的支架框架12。支架框架12是由镍钛诺组成,镍钛诺是

一种具有形状记忆的柔性材料,因此,一旦支架10被部署好,它便能够自膨胀。因此,支架10可以在其在输送部位自膨胀之前以压缩状态输送到二尖瓣。

[0080] 框架12还包括至少两个部分,即,第一部分16A和第二部分16B,它们布置在纵轴A处。术语“第一”和“第二”是指一旦在支架上的期望位置部署好时通过支架的血流的方向。因此,一旦放置就位,血液首先流经支架10的第一部分16A,然后流经第二部分16B。另外,支架10包括在第一部分16A和第二部分16B之间的过渡部T。所有部分16A,16B和T彼此互连。

[0081] 框架12的特征还在于,臂14在多个连接点18处彼此连接,使得它们形成菱形单元格20的网状结构。如图1至图3所示,支架10可以由布置在纵轴A上的成排的单元格20构成。可以根据患者的解剖学状况等选择单元格20的行数。

[0082] 本实施方式中的每个支架单元格20由四个侧边和四个顶点形成。支架单元格20的四个侧边分别由臂14的部分形成,并且顶点由臂14的端部或连接点18形成。

[0083] 如图1至3所示,支架10的一些臂14向外延伸超过支架框架12的主体的网状结构,以形成面向第一部分16A的钩40。布置在所述钩40下方的单元格21具有比支架框架的其余单元格20更大的、特别是显著更大的面积。所述钩40可以用作锚固件,以便将支架更紧密地附接至自然二尖瓣的位置,该自然二尖瓣应该被治疗和/或替换。

[0084] 还可以看出,钩40始于第一部分16A和第二部分16B之间的过渡部T。它们由相互连接的两个相邻的臂14构成。特别地,钩40的尖端41由相应的菱形单元格20的顶点形成。此外,钩40的形状通常遵循第一部分16A的气囊状形状,尽管其直径大于第一部分16A的直径。

[0085] 在图1的实施方式中,支架10还包括在第二部分16B和过渡部T处形成的附加支柱42。所述支柱42也向外延伸,使得它们像倒钩一样起作用,以便更精确和牢固地将支架固定到心脏上。所示实施方式的支柱42包括直线形状和相对短的长度。

[0086] 支柱的长度可以选自包括在平行于纵轴A的单元格20的两个顶点之间的相应单元格20的长度的25%至75%,特别是40%至60%的长度范围。

[0087] 在图1中还可以看出,支柱42固定在臂14的连接点18处。由于这个原因,所述连接点可以包括孔眼(未示出),支柱42可以固定到该孔眼。

[0088] 第二部分16B还包括由干燥牛心包制成的瓣膜22以及由干燥牛心包和聚酯制成的裙部24。瓣膜22通常包括2个至6个小叶26,这些小叶26可以附接至支架框架12,例如,在布置在支架框架12的第二端部17B处的臂14处的孔眼28处(参见图1和图2)。因此,支架10还包括在第一部分16A处的第一端部17A。在所描绘的实施方式中,瓣膜22包括3个小叶26,其在支架10的第二端部17B处附接至三个臂14。如图1所示,可以在每个臂14处设置两个孔眼28。还可以看出,所述孔眼28设置在两个相邻的小叶26相遇的位置,使得两个所述小叶26都可以缝合到一个臂14上。因此,在将两个孔眼设置在所述一个臂14上的情况下,支架10在每个所述臂14处的每个小叶26包括一个孔眼28。

[0089] 孔眼28被布置成使得它们被定位在两个直接相邻的小叶26之间的顶点处,并且在顶点处的各个小叶26的区域被固定到孔眼28,以使干燥瓣膜22在该区域中稳定以确保即使在顶点的区域中小叶26也能正常运行(即,打开和关闭)。

[0090] 一般而言,每个臂14也可以设置有孔眼28。可以根据应用选择将要设置有孔眼28的臂14的确切数量。例如,如果选择仅具有两个小叶26的瓣膜22放置在支架10内,则仅两个臂14可设置有孔眼28。另一方面,在一些实施方式中,孔眼28可始终设置在两个相邻的臂

14,以便将两个相邻的小叶26固定到支架框架12(见图2)。

[0091] 由于心脏的左心室和左心房的解剖学原因,裙部24不仅在第二部分16B处围绕瓣膜22,而且可以覆盖多达支架10的100%,以防止支架10与患者心脏之间的泄漏。在图2和图3的实施方式中,大部分单元格20被裙部24覆盖。第二部分16B的仅一些单元格20被裙部24覆盖,而其他部分即小叶26之间的那些单元格被忽略。

[0092] 可以将根据本发明的支架10的外部轮廓描述为在第一部分16A处为气囊状并且在第二部分16B处为圆柱状。从第一端部17A开始,第一部分16A然后过渡到过渡部T,过渡到第二部分16B。可以看出,第一部分16A的最大外径明显大于第二部分16B的最大外径。

[0093] 一般而言,选择外部轮廓以适应其所安装的瓣膜的形状,以便适于与二尖瓣产生紧密的过盈配合,以确保支架10的位置不随时间变化。一旦定位,这种过盈配合可为瓣膜22增加较小但附加的稳定性。

[0094] 为了将支架10附接至其各自的关注点,即,二尖瓣,支架10可在其相应的第一端部17A和第二端部17B处包括另外的孔眼(未示出)。即,在膨胀后,支架10不仅通过安装在二尖瓣中而自身固定在适当的位置,而且还通过缝合在心脏的壁上而固定。可以根据在用本发明治疗的不同心脏内部的不同条件来选择确切的附着点和技术。

[0095] 在支架10的两端部处的臂14的端部30可位于同一平面中。用于将支架附接至二尖瓣(未示出)的孔眼可包括具有矩形开口的矩形外部形状,用于将支架10缝合至主动脉。通常,所述孔眼也可以包括不同的形状,例如圆形,其外部和内部形状均如此。孔眼28以及用于将支架10缝合到动脉上的孔眼可以伸出臂14的端部30的所述公共平面之外,并跨越另一个公共平面。

[0096] 另外,支架10包括用于将支架10附接至输送装置(见图1)的孔眼32,该输送装置也突出超过臂14的端部30的公共平面。

[0097] 最后,在图4和图5中,可以看到支架10的不同CT图像,该支架已经安置在患者的二尖瓣处,优选地使用如前所述的输送装置。这种输送装置是现有技术,因此不再详细描述。图4和5从不同角度示出了相同的支架10。如在那些CT照片中所看到的,支架10处于膨胀状态并且已经被安置在患者的天然二尖瓣处以便替换它。

[0098] 附图标记

10 支架

12 框架

14 臂

16A 第一部分

16B 第二部分

17A 第一端部

17B 第二端部

18 连接点

20 单元格

21 更大的单元格

22 瓣膜

24 裙部

26小叶
28孔眼
30臂的端部
32孔眼
40钩
41尖端
42支柱
A纵轴
T过渡部

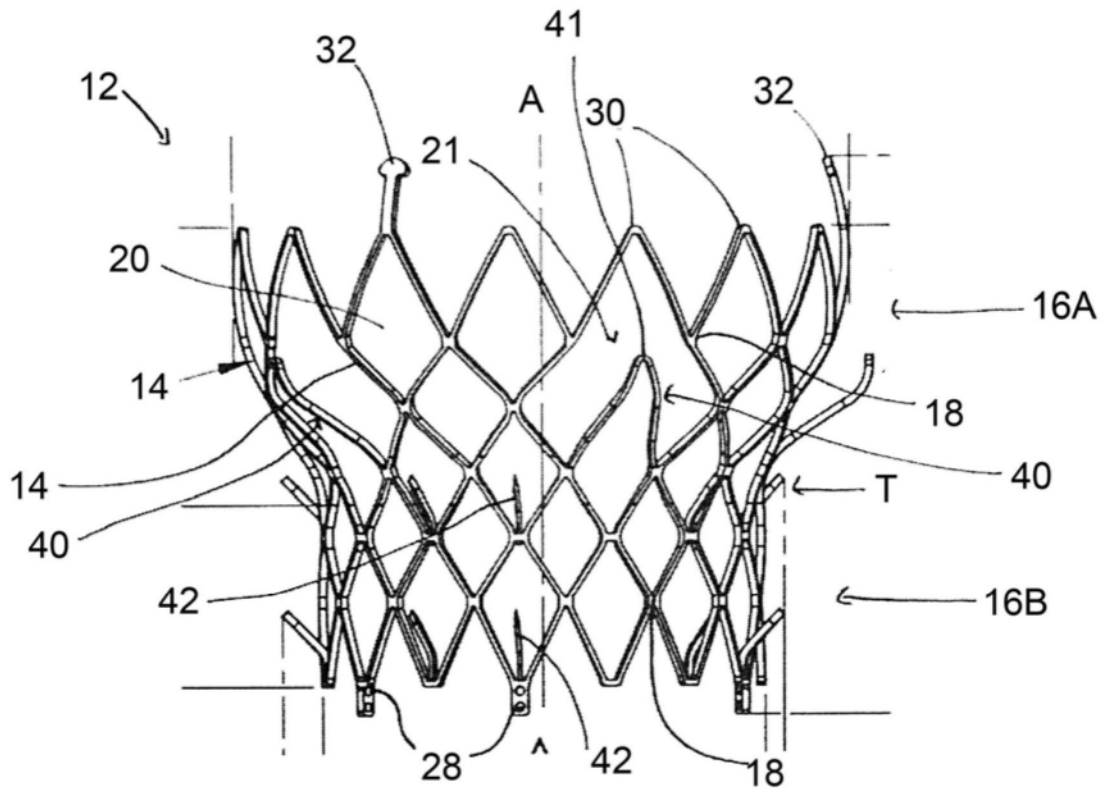


图1

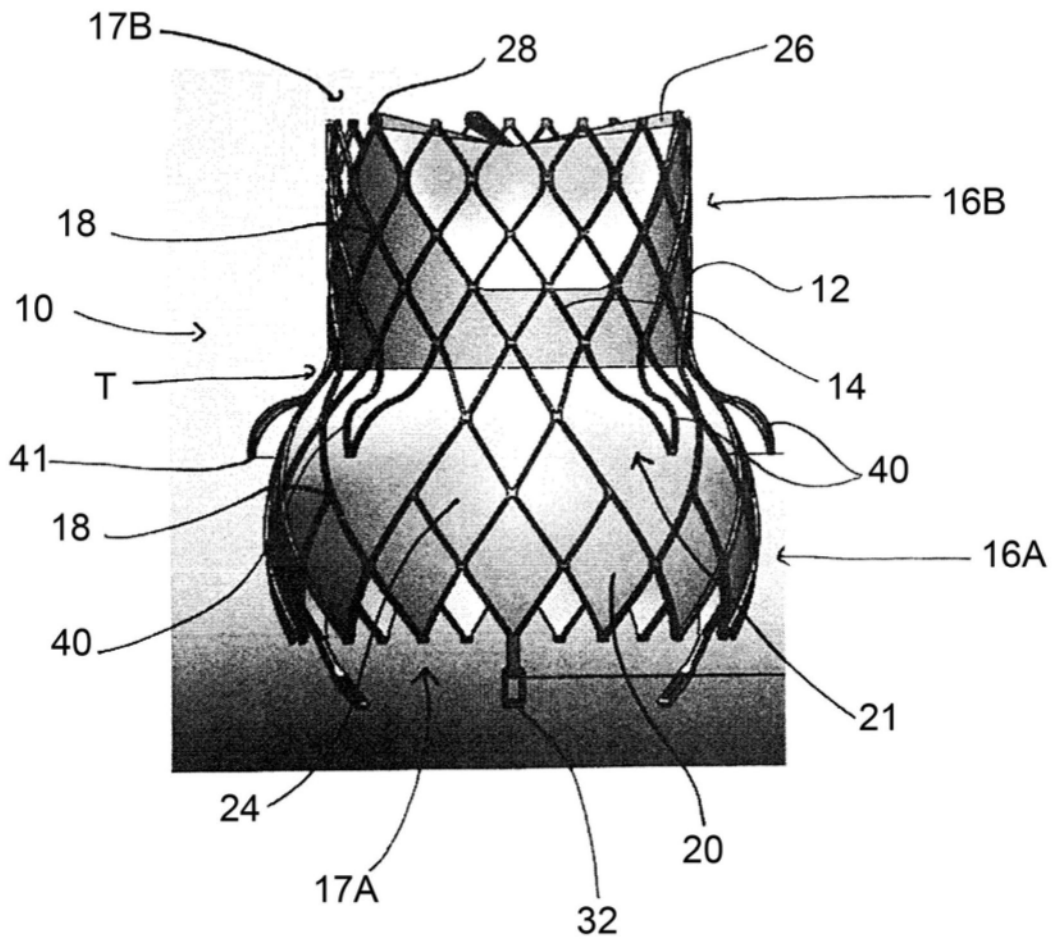


图2

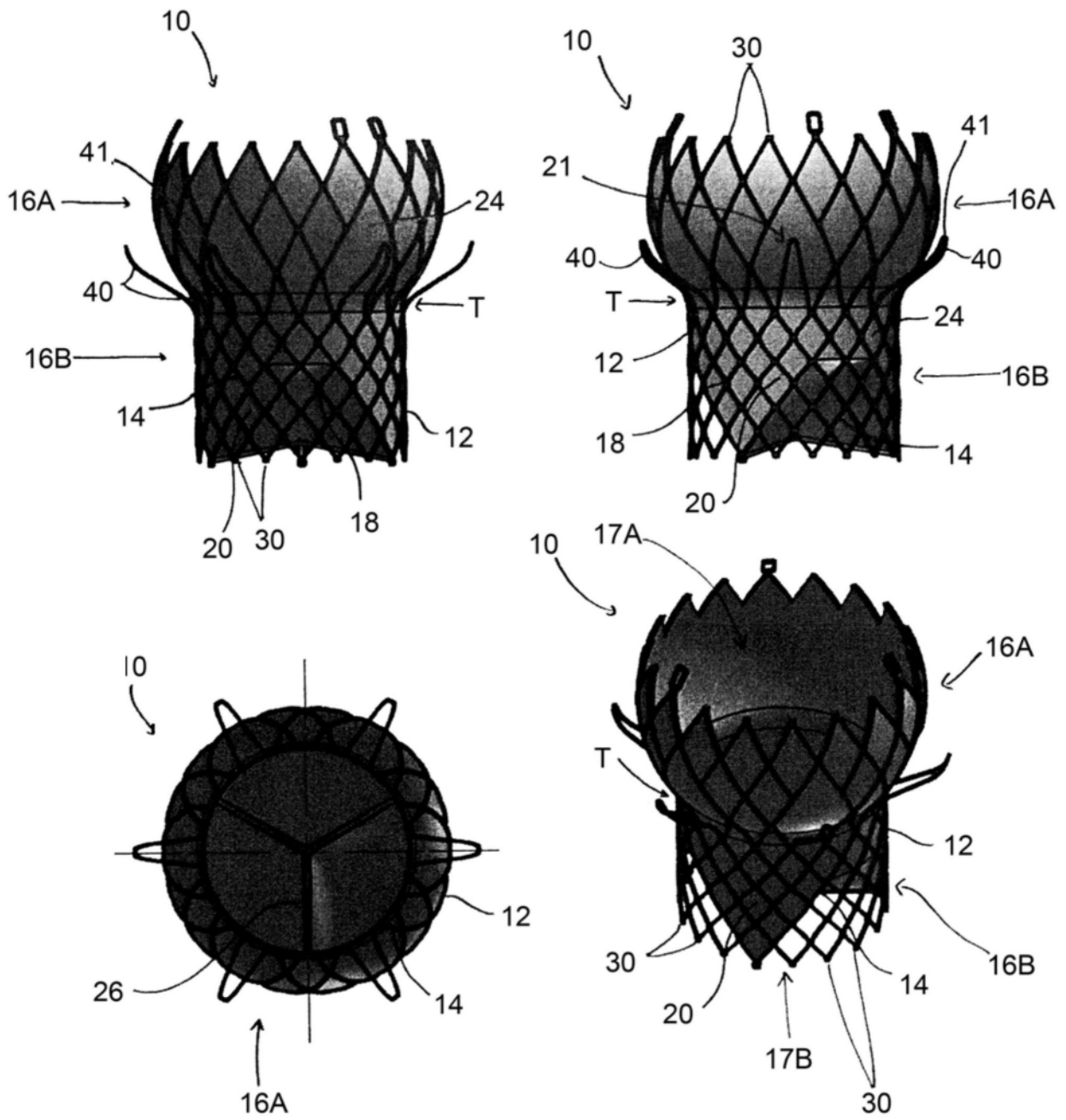


图3

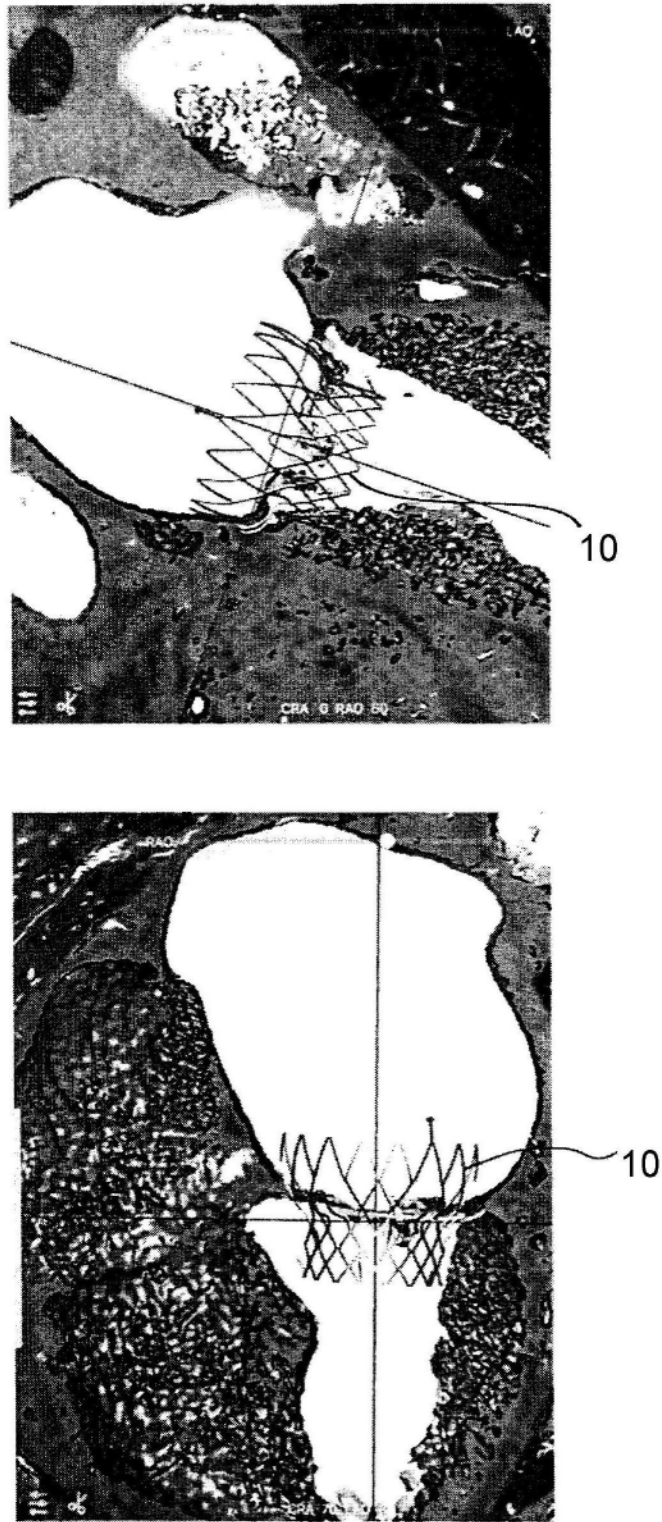


图4

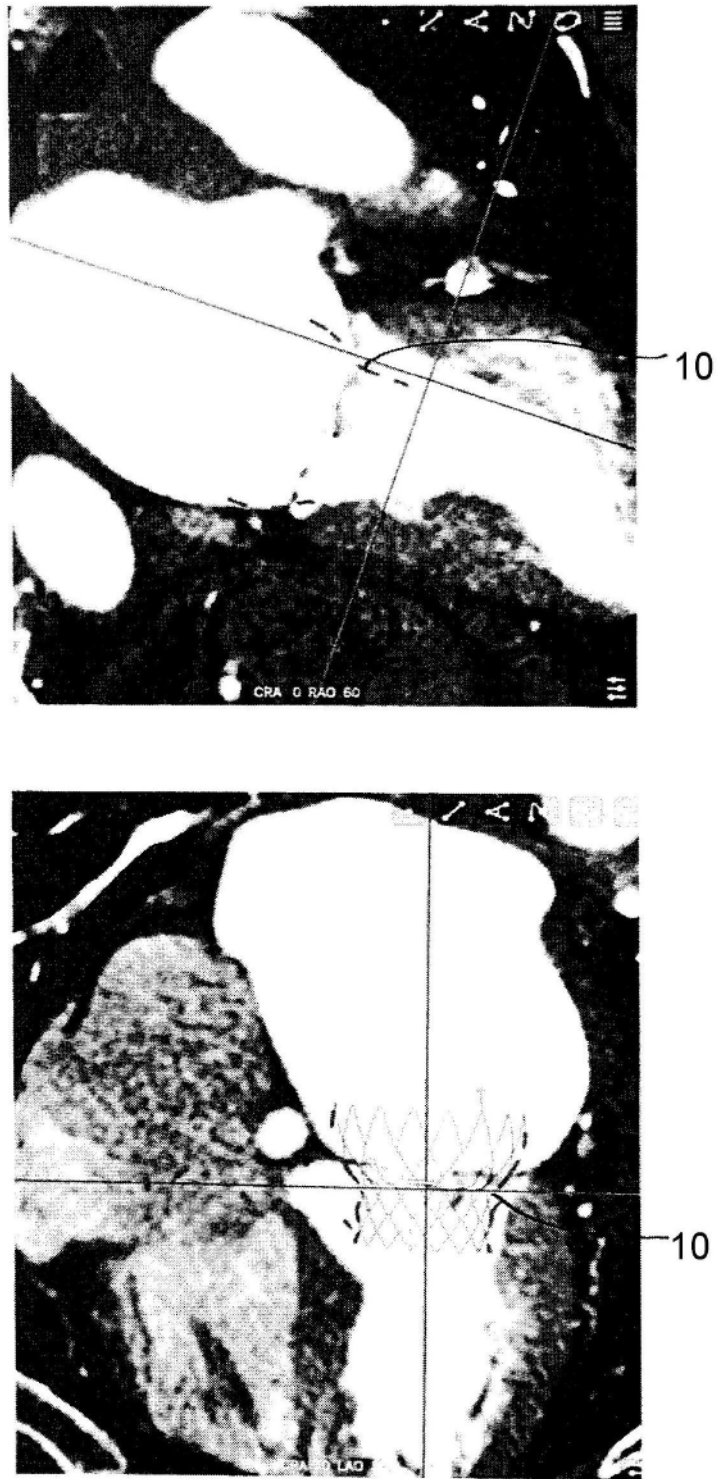


图5