

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6636527号
(P6636527)

(45) 発行日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(24) 登録日 令和1年12月27日(2019.12.27)

(51) Int.Cl.

A 6 1 L 27/36 (2006.01)
A 6 1 F 2/24 (2006.01)

F 1

A 6 1 L 27/36
A 6 1 F 2/24

4 1 O

請求項の数 21 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2017-534808 (P2017-534808)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月3日(2016.2.3)
 (65) 公表番号 特表2018-508241 (P2018-508241A)
 (43) 公表日 平成30年3月29日(2018.3.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/016388
 (87) 國際公開番号 WO2016/126832
 (87) 國際公開日 平成28年8月11日(2016.8.11)
 審査請求日 平成30年3月16日(2018.3.16)
 (31) 優先権主張番号 62/111,373
 (32) 優先日 平成27年2月3日(2015.2.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 506192652
ボストン サイエンティフィック サイム
ド、インコーポレイテッド
BOSTON SCIENTIFIC S
CIMED, INC.
アメリカ合衆国 55311-1566
ミネソタ州 メープル グローブ ワン
シメッド プレイス (番地なし)
 (74) 代理人 100105957
弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100068755
弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100142907
弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心膜組織を処理する方法、装置およびシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療デバイスで使用するために動物から採取された心膜組織を処理する方法であって、心嚢の内面に流体圧力を加えることにより前記心嚢に対して張力をかける間に、前記心嚢の少なくとも一部を化学物質と接触させるステップを含む方法。

【請求項 2】

前記心嚢に対して、前記内面に前記化学物質を送達することによって張力がかけられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化学物質が水溶液である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記化学物質がグルタルアルdehyドを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記心嚢の基部を容器のリムに固定するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記リムが、前記心嚢の前記基部の直径の ± 20 % の範囲内の直径を有する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

20

前記容器が、前記心嚢の前記内面に少なくとも1種の流体を供給するか、または前記心嚢の外面から流体を排出するように適合された少なくとも1つの入口または出口を備える、請求項5または6に記載の方法。

【請求項8】

前記容器が、

第1容器リムおよび第2容器リムを有する側壁であって、前記心嚢の基部が固定される前記リムは前記第2容器リムである、側壁と、

前記第1容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有する蓋と、を備え、

前記心嚢の前記基部が、前記第2容器リムと係止カラーとの間に固定される、請求項5
~7のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項9】

前記心嚢の少なくとも一部が、少なくとも30分間、前記化学物質と接触する、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記心嚢の前記内面に加えられる前記流体圧力が、前記化学物質との接触中に変化する、請求項1~9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記内面が、少なくとも0.4気圧の圧力まで加圧される、請求項1~10のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項12】

前記内面が、3気圧の圧力まで加圧される、請求項1~11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記内面が、第1化学溶液で処理され、前記心嚢の外面が、前記第1化学溶液とは異なる第2化学溶液で処理される、請求項1~12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記内面が、前記内面が第1圧力で加圧される間に化学物質で処理され、前記心嚢の外面が、前記内面が前記第1圧力とは異なる第2圧力で加圧される間に化学物質で処理される、請求項1~13のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項15】

前記内面がパルス状圧力に加圧され、前記パルス状圧力が、1分間当たり1回~20回で前記内面に加えられる、請求項1~14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

心膜組織を処理する装置であって、

側壁を備える容器であって、前記側壁が第1容器リムおよび第2容器リムを備える、容器と、

前記第1容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有する蓋と、係止カラーと、
を備える装置であり、 40

前記容器は、前記第2容器リムと前記係止カラーとの間で心嚢の基部を固定し、前記心嚢の内面を加圧するように適合されていることを特徴とする装置。

【請求項17】

請求項1~15のいずれか一項に記載の処理方法に従って、前記第2容器リムと前記係止カラーとの間に保持される心嚢を処理するように、前記容器および前記蓋に流体および化学物質を供給するように構成されたコントローラをさらに備える、請求項16に記載の装置。

【請求項18】

心膜組織を処理する装置であって、

側壁を備える容器であって、前記側壁が第1容器リムおよび第2容器リムを備え、前記 50

容器が少なくとも 1 つの容器入口または容器出口を有する、容器と、

前記第 1 容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有し、少なくとも 1 つの蓋入口または蓋出口を備える蓋と、

係止カラーと、
を備え、

前記容器は、前記第 2 容器リムと前記係止カラーとの間で心嚢の基部を固定し、前記心嚢の内面を加圧するように適合されている装置。

【請求項 19】

前記第 2 容器リムと前記係止カラーの間に保持される心嚢を処理するように、前記少なくとも 1 つの容器入口または容器出口および前記少なくとも 1 つの蓋入口または蓋出口に流体および化学物質を供給するように構成されたコントローラをさらに備える、請求項 18 に記載の装置。 10

【請求項 20】

前記容器内の圧力を検出するように前記容器および前記蓋のうちの一方に結合された圧力計をさらに備える、請求項 18 または 19 に記載の装置。

【請求項 21】

心膜組織を処理する装置であって、
側壁を備える容器であって、前記側壁が第 1 容器リムおよび第 2 容器リムを備え、前記容器が少なくとも 1 つの容器入口または容器出口を有する、容器と、

前記第 1 容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有する蓋であつて、少なくとも 1 つの蓋入口または蓋出口を備える、蓋と、 20

係止カラーと、
を備え、

前記容器は、前記第 2 容器リムと前記係止カラーとの間で心嚢の基部を固定し、前記第 1 容器リムを通して前記心嚢の内面に化学溶液を送達するように適合されている装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、すべての国々の指定に対して出願人である、米国国内企業のボストン・サイエンティフィック・サイムド、インコーポレイテッド (Boston Scientific inc SciMed, Inc.)、すべての国々の指定に対して発明者である、アイルランド国民であるレイ・マッカーシー (Ray McCarthy) の名において、2016 年 2 月 3 日に PCT 国際特許出願として出願されており、2015 年 2 月 3 日に出願された米国仮特許出願第 62/111,373 号明細書に対する優先権を主張し、その出願の内容は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。 30

【0002】

本明細書は、心膜組織を処理する方法、装置およびシステムを提供する。たとえば、本明細書に提供する方法、装置およびシステムによって処理される心膜組織は、人工心臓弁で使用することができる。

【背景技術】 40

【0003】

心臓弁手術を用いて、罹患した心臓弁を修復するかまたは置換することができる。たとえば、一般に狭窄症と呼ばれる、自己心臓弁の狭窄がある場合、または自己弁が漏れるかもしれません逆流する場合、心臓弁置換の必要が示される場合がある。罹患した心臓弁の修復または置換は、たとえば、患者に対して異種の生体組織を含む人工心臓弁（たとえば、異種移植片）の導入を含む場合がある。一般に、動物、たとえば、ウシ、ブタおよびウマ等の心臓を包囲する囊からの心膜組織を使用して、さまざまな医療用途で使用することができる組織が生成される。生体組織は、単一のドナー内でかつ / または同じ種のいくつかのドナーの間で異なる機械的特性を有する場合がある。たとえば、単一のドナーからの生体組織は、非均一な厚さおよび / または剛性を有する場合があり、生体組織の平均厚さおよ 50

び／または剛性は、ドナーによって異なる可能性がある。置換心臓弁で使用される生体組織の機械的特性のばらつきは、患者に植え込まれる置換心臓弁の性能および／または耐久性に影響を与える可能性がある。場合によっては、望ましい機械的特性を得るために、心囊を切断し、処理し、選択することができるが、この処理プロセスおよび選択プロセスにより、著しい量の未使用心膜組織がもたらされる可能性がある。したがって、無駄を最小限にしながら、望ましい特性を得るように、心膜組織を処理し切断する改善された技法が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書に提供する心膜組織処理方法、装置およびシステムは、心囊を通して望ましい特性を得るために心囊の機械的特性を改善し、かつ／または医療デバイスで使用されるのに好適な心膜組織の量を増大させることができる。本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、異種組織の抗原性を低減させ、かつ／またはコラーゲン線維を架橋するように、心囊を化学的に処理することができる。コラーゲン線維を架橋することにより、心膜組織の強度を増大させることができる。本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、心囊を1種または複数種の化学溶液にさらし、その間、心囊の内側を流体で加圧することにより心囊に張力をかけることができる。心囊の内面は、化学溶液を用いて加圧されている間に、化学溶液で処理することができる。心囊の外面は、心囊の内側が流体で加圧されている間に、化学溶液で処理することができる。心囊の内面および外面は、異なる化学溶液で処理することができる。心囊の内面および外面は、心囊が異なる圧力で加圧されている間に、処理することができる。その心囊内の圧力は、処理化学溶液にさらされている間に変化させることができる。

10

【0005】

例1では、心膜組織を処理する方法は、心囊の内面に流体圧力を加えることにより前記心囊に対して張力をかける間に、心囊の少なくとも一部を化学物質と接触させるステップを含む。

20

【0006】

例2では、例1の方法において、心囊に対して、内面に前記化学物質を送達することによって張力がかけられる。

30

例3では、例1または例2の方法において、化学物質は水溶液である。

【0007】

例4では、例1～3のうちの1つの方法において、化学物質はグルタルアルデヒドを含む。

例5では、例1～4のうちの1つの方法は、心囊の基部を加圧装置である容器のリムに固定するステップをさらに含む。

【0008】

例6では、例5の方法において、リムは、心囊の基部の直径の±20%の範囲内の直径を有する。

40

例7では、例5または例6の方法において、容器は、心囊の内面に少なくとも1種の流体を供給するか、または心囊の外面から流体を排出するように適合された少なくとも1つの入口または出口を含む。

【0009】

例8では、例5～7のうちの1つの方法において、容器は、第1容器リムおよび第2容器リムを有する側壁であって、心囊の基部が固定される前記リムは第2容器リムである、側壁と、第1容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有する蓋とを含み、心囊の基部は、第2容器リムと係止カラーとの間に固定される。

【0010】

例9では、例1～8のうちの1つの方法において、心囊の少なくとも一部は、少なくとも30分間、化学物質と接触する。

50

例 1 0 では、例 9 の方法において、心嚢の内面に加えられる流体圧力は、化学物質との接觸中に変化する。

【 0 0 1 1 】

例 1 1 では、例 1 ~ 1 0 のうちの 1 つの方法において、内面は、少なくとも 0 . 4 気圧の圧力まで加圧される。

例 1 2 では、例 1 ~ 1 1 のうちの 1 つの方法において、内面は、第 1 化学溶液で処理され、外面は、第 1 化学溶液とは異なる第 2 化学溶液で処理される。

【 0 0 1 2 】

例 1 3 では、例 1 ~ 1 2 のうちの 1 つの方法において、内面は、内面が第 1 圧力で加圧される間に化学物質で処理され、外面は、内面が第 1 圧力とは異なる第 2 圧力で加圧される間に化学物質で処理される。10

【 0 0 1 3 】

例 1 4 では、心膜組織を処理する装置は、容器および蓋を含む。容器は、側壁を含むことができ、側壁は第 1 容器リムおよび第 2 容器リムを含む。蓋は、第 1 容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有することができる。第 2 容器リムと係止カラーとの間で心嚢の基部を固定し、心嚢の内面を加圧するように、容器を適合させることができる。

【 0 0 1 4 】

例 1 5 では、例 1 4 の装置は、例 1 ~ 1 3 のうちの 1 つによる所定処理方法に従って、第 2 容器リムと係止カラーとの間に保持される心嚢を処理するように、容器および蓋に流体および化学物質を供給するように構成されたコントローラをさらに含む。20

【 0 0 1 5 】

例 1 6 では、心膜組織を処理する方法は、心嚢の内面に流体圧力を加えることにより心嚢に対して張力をかける間に、心嚢の少なくとも一部を化学物質と接觸させるステップを含む。

【 0 0 1 6 】

例 1 7 では、例 1 6 の方法において、心嚢に対して、内面に化学物質を送達することによって張力がかけられる。

例 1 8 では、例 1 6 の方法において、化学物質は水溶液である。

【 0 0 1 7 】

例 1 9 では、例 1 6 の方法において、化学物質はグルタルアルデヒドを含む。

例 2 0 では、例 1 6 の方法は、心嚢の基部を加圧装置である容器のリムに固定するステップをさらに含む。

【 0 0 1 8 】

例 2 1 では、例 2 0 の方法において、リムは、心嚢の基部の直径の ± 2 0 % の範囲内の直径を有する。

例 2 2 では、例 2 0 の方法において、容器は、心嚢の内面に少なくとも 1 種の流体を供給するか、または心嚢の外面から流体を排出するように適合された少なくとも 1 つの入口または出口を含む。

【 0 0 1 9 】

例 2 3 では、例 2 0 の方法において、容器は、第 1 容器リムおよび第 2 容器リムを有する側壁を含むことができ、心嚢の基部が固定される前記リムは第 2 容器リムである。容器は、第 1 容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有する蓋を含むことができ、心嚢の基部は、第 2 容器リムと係止カラーとの間に固定される。

【 0 0 2 0 】

例 2 4 では、例 1 6 の方法において、心嚢の少なくとも一部は、少なくとも 3 0 分間、化学物質と接觸する。

例 2 5 では、例 2 4 の方法において、心嚢の内面に加えられる流体圧力は、化学物質との接觸中に変化する。

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

例 2 6 では、例 1 6 の方法において、内面は、少なくとも 0 . 4 気圧の圧力まで加圧される。

例 2 7 では、例 1 6 の方法において、内面は、3 気圧の圧力まで加圧される。

【 0 0 2 2 】

例 2 8 では、例 1 6 の方法において、内面は、第 1 化学溶液で処理され、外面は、第 1 化学溶液とは異なる第 2 化学溶液で処理される。

例 2 9 では、例 1 6 の方法において、内面は、内面が第 1 圧力で加圧される間に化学物質で処理され、外面は、内面が第 1 圧力とは異なる第 2 圧力で加圧される間に化学物質で処理される。

【 0 0 2 3 】

例 3 0 では、例 1 6 の方法において、内面はパルス状圧力に加圧され、パルス状圧力は、1 分間当たり 1 回 ~ 20 回で内面に加えられる。

例 3 1 では、心膜組織を処理する装置は、側壁を含む容器であって、側壁が第 1 容器リムおよび第 2 容器リムを備え、容器が少なくとも 1 つの容器入口または容器出口を有する、容器と、第 1 容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有し、少なくとも 1 つの蓋入口または蓋出口を含む蓋と、係止カラーと、を含み、容器は、第 2 容器リムと係止カラーとの間で心嚢の基部を固定し、心嚢の内面を加圧するように適合されている。

【 0 0 2 4 】

例 3 2 では、例 3 1 の装置は、第 2 容器リムと係止カラーとの間に保持される心嚢を処理するように、少なくとも 1 つの容器入口または容器出口および少なくとも 1 つの蓋入口または蓋出口に流体および化学物質を供給するように構成されたコントローラをさらに含む。

【 0 0 2 5 】

例 3 3 では、例 3 1 の装置は、容器内の圧力を検出するように容器および蓋のうちの一方に結合された圧力計をさらに含む。

例 3 4 では、例 3 1 の装置は、心嚢の基部を容器リムに封止するように容器リムに結合された係止カラーをさらに含む。

【 0 0 2 6 】

例 3 5 では、心膜組織を処理する装置は、容器および蓋を含む。容器は、側壁を有することができる。側壁は、第 1 容器リムおよび第 2 容器リムを含むことができる。容器は、少なくとも 1 つの容器入口または容器出口を有することができる。蓋は、第 1 容器リムと嵌合して筐体を形成するように適合された蓋リムを有することができる。蓋は、少なくとも 1 つの蓋入口または蓋出口を含むことができる。第 2 容器リムと係止カラーとの間で心嚢の基部を固定し、第 1 容器リムを通して心嚢の内面に化学溶液を送達するように、容器を適合させることができる。

【 0 0 2 7 】

本発明の 1 つまたは複数の実施形態の詳細は、添付図面および以下の説明に示されている。本発明の他の特徴、目的および利点は、説明および図面から、かつ特許請求の範囲から明らかとなろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 8 】

【 図 1 】 例示的な人工心臓弁の斜視図である。

【 図 2 】 例示的なリーフレットを示す。

【 図 3 】 例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

【 図 4 A 】 例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

【 図 4 B 】 例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

【 図 5 】 例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

【 図 6 】 例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

【 図 7 】 例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

10

20

30

40

50

【図8】例示的な心嚢処理装置の使用を示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

さまざまな図面における同様の参照符号は、同様の要素を示す。

本明細書に提供する方法、装置およびシステムを用いて、医療デバイスで使用されるように心嚢の少なくとも一部を処理することができる。たとえば、処理済み的心嚢から1つまたは複数のリーフレットを切断し、人工心臓弁で使用することができ、心臓弁100のこうしたリーフレット200を図1に示す。心膜組織は、動物、たとえばウシ、ブタおよびウマ等の心臓を包囲する心嚢から得ることができる。心膜は、心臓を覆う強靭な二層の線維漿膜性の嚢である。心膜は、2つの層、すなわち最も外側の線維性心膜および内側の漿膜性心膜を含む。線維性心膜は、密性・疎性結合組織から構成され、それは、心臓を周囲の壁に係留し、心臓が血液で過充填されないようにする。動物から取り除かれた心膜組織は、最も外側の線維性心膜の層、内側の漿膜性心膜の少なくとも一部を含む層、または最も外側の線維性心膜および内側の漿膜性心膜両方の層を含む可能性がある。場合によっては、心嚢は、凹状内面および凸状外面を有する実質的に全体的な心嚢として取り除かれる。
10

【0030】

本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、心嚢の内面に正の流体圧力を供給することによって心嚢に張力をかける間に、心嚢を1種または複数種の化学物質で処理することができる。心嚢の内面に正の流体圧力を加えることにより、心嚢は膨らむことができ、それにより、心膜組織に引張力が均一に加えられる。場合によっては、化学物質により、心膜組織の抗原性を低減させることができる。場合によっては、化学物質は、心膜組織内のコラーゲン線維を架橋して、特定の用途に望ましい特性を得る、たとえば、生体内での酵素分解に対する組織抵抗を増大させることができる。架橋されたコラーゲン線維は、流体圧力を用いて加えられる張力の量に対して、心膜組織の機械的特性を確保することができる。たとえば、伸張状態で固定された組織は、非伸張状態で固定された組織より弾性が低くなる。さらに、異なる方向に異なるように張力がかけられる組織は、張力をかける方向に対して垂直な方向において、弾性が高くなる。しかしながら、本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、心嚢の内面に流体圧力を加えて、すべての軸に沿って均一な張力を生成することができ、それにより、心膜組織を通して弾性率をより均一にすることができる。本明細書で用いる「内面」という用語は、心嚢の凹状面を指し、それは、本明細書に提供する処理の間の心嚢の向きに応じて、心嚢のいずれかの側を指す。たとえば、場合によっては、本明細書で処理する心嚢は、最も外側の線維性心膜組織を含む外面と内側の漿膜性心膜組織を含む内面とを有することができる。場合によっては、心嚢が、内側の漿膜性心膜組織を含む外面と最も外側の纖維性心膜組織を含む内面とを有するよう、心嚢をその自然の状態から裏返しにひっくり返すことができる。本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、心嚢の少なくとも一部を化学架橋剤と接触させることにより、心嚢の少なくとも一部を処理することができる。場合によっては、心嚢の少なくとも一部をグルタルアルdehyドの溶液と接触させることにより、心嚢の少なくとも一部を処理することができる。たとえば、グルタルアルdehyド処理液は、塩と0.2重量%～0.7重量%のグルタルアルdehyド濃度とを含む緩衝水溶液であり得る。場合によっては、化学架橋剤としては、たとえば、E.Remi(E.Remi)らによって、生体材料の科学および工学(Biomaterials Science and Engineering)、p.437において言及されるように、エポキシ化合物、ホルムアルdehyドまたはゲニピンを挙げることができる。
20
30
40

【0031】

心嚢を半分に切断し、切断された心膜組織に対して処理中に平面において張力をかける技法と比較して、心嚢の内面に流体圧力を加えることにより、治療中の心嚢の張力を改善することができる。心膜組織の切断部分であっても、張力をかける前は完全には平坦でないため、切断された心膜組織に対して二軸の力を加えようとするることにより、さまざま
50

方向において心膜組織の異なる部分に加えられる張力の量が変動する結果となる可能性がある。さらに、基部における心膜組織は、平均を超える厚さを有する可能性があり、尖端は、平均未満の厚さを有する可能性があり、したがって、基部および尖端における心膜組織は破棄されることが多い。本明細書に提供する心膜を損なう部分なしに処理する方法により、心膜組織の改善された利用を可能にすることができます。本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、処理中に組織を通してすべての軸に沿って均一に心嚢に張力をかけて、組織のより均一な弾性率を提供することができる。さらに、本明細書に提供する方法、装置およびシステムは、その本質的な湾曲した向き（すなわち、心臓を包囲するための心嚢のドーム形状）に対応する向きで、心膜組織に張力をかけかつ心膜組織を処理することができる。たとえば、本明細書に提供する方法、装置およびシステムを用いて、尖端を平坦にすることなく、尖端に張力をかけかつ尖端を処理することができる。10

【0032】

本明細書に提供する方法、装置およびシステムを用いて、心嚢を切断する前に心嚢を処理して、植込み型医療デバイスで使用されるように1つまたは複数の所定の形状を形成することができる。たとえば、本明細書に提供する方法、装置およびシステムで処理される心膜組織を用いて、図2に示し、かつ図1に示す例示的な人工心臓弁100で使用されるようなリーフレット200等、1つまたは複数のリーフレットを形成することができる。図1は、展開装置190に接続された人工心臓弁100の斜視図である。図示するように、人工心臓弁100は、拡張可能部材110と、3つのリーフレット200と、リーフレット200のスリープ部分216を拡張可能部材110に固定する3つのアンカー要素120と、人工心臓弁100の血液流入端部の周囲に固定された管状シール130とを含む。アンカー要素120は、スリープ部分216の両側に沿って支持を提供するように適合されたポスト脚構造122を含むことができる。拡張可能部材110は編組ステントとすることができ、それは、直径が小さくなる制限状態と直径が大きくなる拡張状態との間で遷移するように適合される。拡張可能部材110は、自己拡張型であるか、機械的に拡張するか、またはその組合せであり得る。簡単には、使用時、心臓弁送達システムを用いて人工心臓弁100を展開させることができ、心臓弁送達システムは、拡張可能部材110が制限状態にある状態で人工心臓弁100を保持するシースを含むことができる。シース内で、押込みプロング192にアンカー要素120を接続することができ、シースの端部に配置されたノーズキャップ196に、引きひも194を接続することができる。場合によっては、拡張可能部材は、第1中間直径まで自己拡張することができ、システムは、拡張可能部材110をより大きい展開径まで機械的に拡張させることができる。たとえば、アンカー要素120は、拡張可能部材110が所定の係止径まで拡張したときに拡張可能部材の一部をクリップ留める係止機構を含むことができる。場合によっては、本明細書に提供する人工心臓弁に、1つまたは複数のX線不透過性マーカを固定することができる。たとえば、図1に示すように、X線不透過性マーカ112を含む拡張可能部材110。X線不透過性マーカ112におけるX線不透過性材料として、任意の好適なX線不透過性材料（白金、パラジウム、金、チタンまたはそれらの合金等）を使用することができる。医師が、弁が適切な位置にセットされるのを確実にするのに役立つように、撮像システムとともに1つまたは複数のX線不透過性マーカを使用することができる。場合によっては、本明細書に提供する人工心臓弁は、少なくとも3つのX線不透過性マーカを含む。30

【0033】

図1に示すように、人工心臓弁100は、本明細書に提供する方法、装置またはシステムを用いて処理される心膜組織を含む複数のリーフレット200を含むことができる。図示するもの等、場合によっては、人工心臓弁100は3つのリーフレット200を含む。場合によっては、本明細書に提供する人工心臓弁は、任意の好適な数のリーフレット、たとえば、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれより多くのリーフレットを有することができる。場合によっては、リーフレット200は互いに固定される。場合によっては、複数の縫合糸を介してリーフレット200を互いに固定することができる。各リーフレットの本体部分の側縁に沿って、リーフレット200を縫合することができる。場合によっては、40

本明細書に提供する人工心臓弁は、1本の縫合線を含むことができ、それは、漏れを最小限にし、縫い目の幅の量を最小限にし、かつ／または経皮的挿入の間の置換心臓弁の輪郭を最小限にするように適合させることができる。場合によっては、本明細書に提供する人工心臓弁は、複数の縫合線を含むことができる。

【0034】

図2を参照すると、リーフレット200は、本明細書に提供する方法、装置およびシステムを用いて処理される心膜組織を含むことができる。図示するように、リーフレット200は、本体部分214およびスリープ部分216を含むことができる。場合によっては、本体部分214は、底縁部222、第1側縁部226、第2側縁部228および自由縁部224を有する。リーフレット200は、正面と、背面と、第1側縁部226に隣接する第1側部と、第2側縁部228に隣接する第2側部とをさらに含む。リーフレット200は、縫い線(図示せず)に沿ってリーフレット200を縫い合わせるために、対向するリーフレット200の側部領域を互いに隣接するように位置決めするように、2つのリーフレット200を位置合せすることによって、組み立てることができる。リーフレット200は、スリープ部分216に隣接する側縁部228および226に沿って切欠き232および234を画定することができる。

【0035】

図3～図8は、心嚢330を処理するために使用されている容器310および蓋320を含む例示的な処理システムを示す。容器310は、第1容器リム312および第2容器リム316を有する側壁を含む。蓋320は、蓋リム322を含む。図3は、心嚢330の基部332を示し、心嚢330は、その基部332が第2容器リム316の上に重なるように、第2容器リム316の上に配置されている。図示するように、容器310は、任意選択的に、容器入口342および／または容器出口344を含むことができる。図示するように、蓋320は、任意選択的に、蓋入口352および／または蓋出口354を含むことができる。1つまたは複数のコントローラで、入口342、352および出口344、354を制御することにより、1つまたは複数の所望の圧力を達成するように流体(液体または気体)を容器310内にまたは容器310から圧送することができる。場合によっては、容器310内の圧力を検出するために、容器内にまたは蓋内に、圧力計346、356を含めることができる。図4Aおよび図4Bは、係止カラ-360を用いて心嚢330の基部332を第2容器リム316に封止することを示す。図4Aは、斜視図である。図4Bは上面図である。図示するように、締付ねじ362を回すことによって、係止カラ-360を締め付けることができる。

【0036】

心嚢330が容器310に固定されると、容器310に処理流体を充填するために、第1容器リム312を上向きにして容器310および心嚢330を配置することができる。図5に示すように、心嚢330が下向きに延在するようにして、容器310を外部処理容器370内に配置することができる。外部処理容器370の上に延在しているクロスバー372によって、容器310を支持することができる。図6に示すように、第1容器リム312を通して化学溶液382を注ぐことにより、心嚢330の内面に化学溶液382を送達することができる。図7に示すように、心嚢330の外面と接触するように、外部処理容器370内に化学溶液384を収容することができる。図8に示すように、第1容器リム312に蓋320を付けることができる。場合によっては、容器310の上に蓋320をねじ込むことができる。蓋320が付けられると、容器310を加圧して、心嚢330の内面に流体圧力を加えることができる。場合によっては、内面は、少なくとも30.4キロパスカル(kPa)(すなわち0.4気圧)まで加圧することができる。場合によっては、10.1kPa～30.4kPa(すなわち、0.1気圧～0.3気圧)、30.4kPa～50.7kPa(すなわち、0.3気圧～0.5気圧)または50.7kPa～101kPa(すなわち、0.5気圧～1.0気圧)の圧力まで、内面を加圧することができる。場合によっては、約304kPa(すなわち、3気圧)まで内面を加圧することができる。場合によっては、パルス状圧力に内面を加圧することができる。1分間

10

20

30

40

50

当たり 1 回 ~ 20 回で内面に加えられるパルス状圧力。容器 310 の内の圧力は、入口 352、出口 354 および / または圧力計 356 を用いて制御することができる。入口 352 および出口 354 は、各々弁を含むことができる。

【 0037 】

外部処理容器 370 は、霧囲気に露出されているものとして示されているが、場合によつては、容器 310 に外部処理容器 370 を固定することができる。場合によつては、外部処理容器 370 と蓋との間に心嚢を封止し、封止された容器の蓋側に圧力を加えることにより、かつ / または封止された容器の外部処理容器 370 側に真空を引くことにより、心嚢に張力を与えることができる。加圧流体および / または処理溶液は、1 つもしくは複数の入口ラインおよび / または 1 つもしくは複数の出口ラインを通して、送達しかつ取り除くことができる。10

【 0038 】

蓋 320 および容器 310 は、合わせて固定することができる 2 つの別個の部品として示すが、場合によつては、心嚢の基部に单一の円形または卵形の蓋を直接固定し、入口、出口および弁を用いてそれに流体を充填し、かつ / または加圧することができる。

【 0039 】

場合によつては、心膜 330 の内面および外面の両方に対して、同時に化学溶液 382 および 384 で処理することができる。場合によつては、心膜 330 の内面および外面は異なる時点で処理することができる。場合によつては、化学溶液 382 および 384 は同じ化学溶液である。場合によつては、化学溶液 382 および 384 は、濃度および / または成分が異なる。場合によつては、化学溶液は、塩、および 0.2 重量 % ~ 0.7 重量 % のグルタルアルデヒド濃度を含む緩衝水溶液であり得る。場合によつては、化学溶液は、塩、および 0.1 重量 % ~ 0.3 重量 %、0.3 重量 % ~ 0.5 重量 %、0.4 重量 % ~ 0.6 重量 % または 0.6 重量 % ~ 0.9 重量 % のグルタルアルデヒド濃度を含むことができる。場合によつては、容器 310 内で異なる圧力を用いて、内面および外面を処理することができる。場合によつては、心膜 330 の内面および外面は、pH が 7 または 7.5 の化学溶液で処理することができる。場合によつては、化学溶液は、5 ~ 8 の pH を有することができる。場合によつては、約 37 の温度で心膜の両面を処理することができる。場合によつては、20 ~ 40 の任意の温度で、心膜 330 の両面を処理することができる。2030

【 0040 】

場合によつては、本明細書に提供する装置またはシステムに対して、コントローラを設けることができ、コントローラは、心嚢の内面および / または外面に流体および / または化学溶液を供給することにより、一連の加圧ステップおよび処理ステップを実行するようプログラムされたコンピュータを含む。場合によつては、加熱ユニットにコントローラを結合して、処理ステップ中に温度を制御し、適切な場合は変更することができる。

【 0041 】

本明細書に提供する方法、システムおよび装置は、心嚢の内面および外面を異なるように処理して、人工心臓弁 100 においてリーフレット 200 として使用される場合等、植込み可能医療デバイスで使用される心膜組織において、望ましい特性をもたらすことができる。比較として、単に心膜組織を 1 種の化学溶液中に置く場合、心膜組織の両側が同様に処理されることになる。心嚢の異なる側を異なるように処理することにより、自己弁尖の特性をより良好に模倣することが可能であり得る。たとえば、自己弁尖の流出側は、その流入側とは異なる特性を有し、それは、弁尖が、心収縮期中、弁が閉じているときは極めて強固でありかつ剛直であるが、心拡張期において弁が開いているときは、可撓性がありかつ適合性があり、それにより、環状開口部の面積が最大限になる、ということを意味する。心膜組織の両側の面を異なるように処理して異なる機械的特性を与えることにより、自己弁尖により類似して、本明細書に提供する方法、装置およびシステムによって処理される処理済み心嚢材料を用いる人工心臓弁は、より優れた生体弁性能を提供することができる。4050

【 0 0 4 2 】

場合によっては、本明細書に提供する心嚢処理装置は、完全な状態のままの心嚢の基礎部分に取り付けることができる、取外し可能な係止カラーを備えた、円形または卵形のプレートを含むことができる。心嚢をプレートに取り付けるために使用されるカラーは、シールをもたらす。プレートは、入口コネクタおよび出口コネクタを含むことができ、それらは両方とも、弁によって開閉することができる。入口コネクタを用いて、心嚢を液体溶液で充填することができる。出口を用いて、心嚢が液体で充填されている間に空気が逃がされる。出口および入口は、シールが形成されるように閉鎖することができ、したがって、「水風船」に類似する充填された心嚢が形成される。したがって、心嚢の内側（区画A）は、組織の内面が完全に湿潤するように、液体で充填することができる。そして、充填された心嚢の外側が完全に湿潤するように、充填された心嚢は液体槽（区画B）内に浸漬される。プレートはまた、充填された心嚢の圧力を測定するために使用することができる圧力計も収容することができ、それにより、心膜組織の張力を調節する手段を提供する。場合によっては、プレートは、心嚢の内側に配置されるドーム状突起を有することができ、したがって、心嚢を充填するために必要な液体の体積が低減する。

【 0 0 4 3 】

本明細書に提供する方法を用いて、心嚢の内面および外面を同じかまたは異なる特性を有するように処理することができる。たとえば、場合によっては、内面および外面の両方が、同じ濃度のグルタルアルデヒド溶液を収容する。場合によっては、内面および外面は、異なる濃度のグルタルアルデヒド溶液と接触する。場合によっては、内面は、等浸透圧食塩水またはP B S緩衝剤と接触し、外面は、グルタルアルデヒド溶液と接触する。場合によっては、外面が、等浸透圧食塩水またはP B S緩衝剤と接触し、内面が、グルタルアルデヒド溶液と接触する。場合によっては、最初に、ある期間、外面は、等浸透圧食塩水またはP B S緩衝剤と接触し、内面は、グルタルアルデヒド溶液と接触する。一定期間の後、各面に隣接する溶液は排出され、その後、内面が等浸透圧食塩水またはP B S緩衝剤と接触し、外面がグルタルアルデヒド溶液と接触するように、再充填される。場合によっては、内面および外面は、この段落において上述したように、グルタルアルデヒド溶液および／または等浸透圧食塩水もしくはP B S緩衝剤と接触し、心嚢の内面に加えられる流体圧力は、組織が所定張力にあるように調節される。場合によっては、心嚢の内面に加えられる圧力は、パルス状であるか、または2つ以上の所定圧力の間で変化する。場合によっては、心嚢に加えられる圧力は、外面をグルタルアルデヒド溶液と接触させる場合に対して、内面をグルタルアルデヒド溶液と接触させる場合の方が、高い場合もあれば低い場合もある。

【 0 0 4 4 】

心嚢（心嚢330等）が処理されると、心嚢から、医療デバイス用の部品（リーフレット200等）が切断される。心嚢をその本来の曲率を維持しながら処理することにより、心嚢組織特性を所望の機械的特性に一致させようとして、より多くの材料を使用することができ、したがって、本明細書に提供する方法、装置およびシステムにより、無駄にされる心膜組織の量を低減させることができる。場合によっては、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2012/177941A1号パンフレットに記載されているよう、ドーム状テンプレートの上に処理済み心嚢を固定することができる。国際公開第2012/177941A1号パンフレットに記載されているよう、ドーム状テンプレートを用いて、組織を準備するときに心臓の元の形状を再現することができる。ドーム状切断テンプレートは、リーフレット200等の医療デバイスの部品を得るために、心嚢を後に切断するために処理済み心嚢をドーム状切断テンプレートに位置合せするのに役立つ生物学的構造を示す特徴を含むことができる。場合によっては、リーフレットまたは医療デバイス用の他の部品の直接的な切断を案内するよう、ドーム状切断テンプレートに第2切断テンプレートを適用することができる。実質的に完全なままである心嚢から、リーフレット（または他の医療デバイス部品）を直接切断することができるため、無駄になる材料が少なくなる。さらに、より薄い心膜組織を必要とする用途に対して、尖端における心膜組

織を採取することができる。

【0045】

本発明の複数の実施形態について記載した。それにも関わらず、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、さまざまな変更を行うことができる理解されよう。したがって、他の実施形態は以下の特許請求の範囲内にある。

【図1】

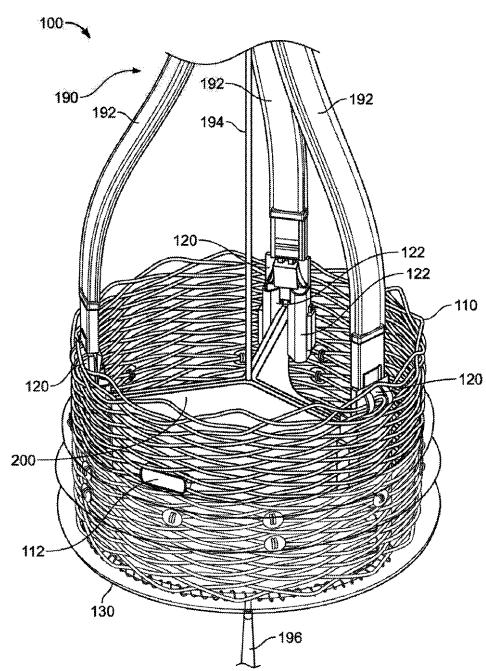


FIG. 1

【図2】

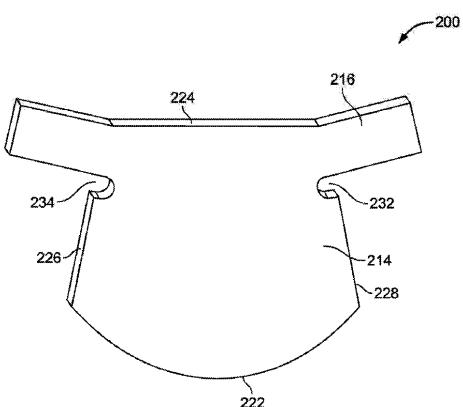
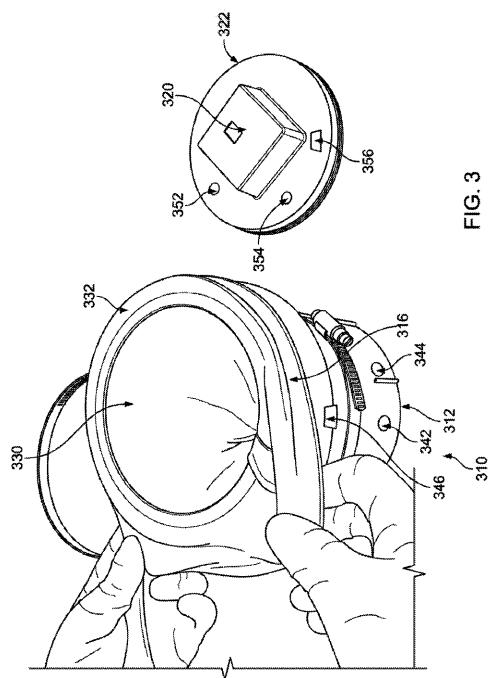
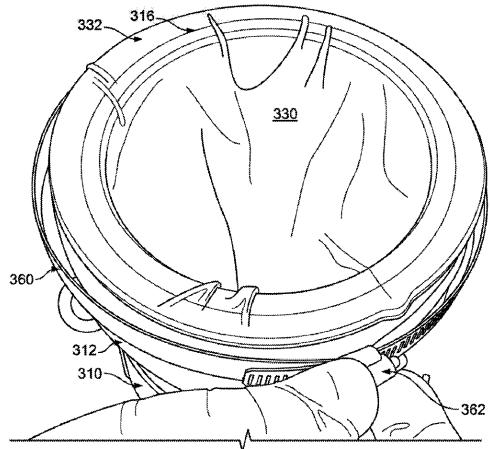


FIG. 2

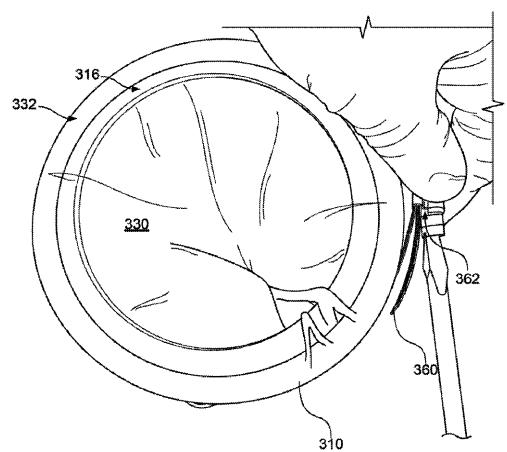
【図3】



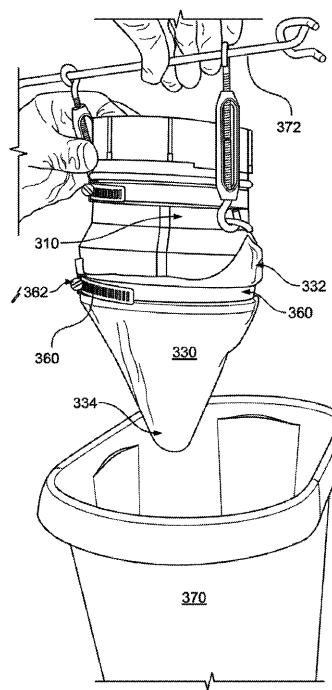
【図4A】



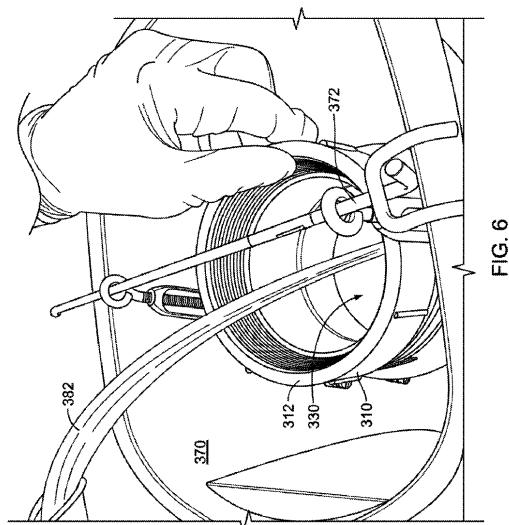
【図4B】



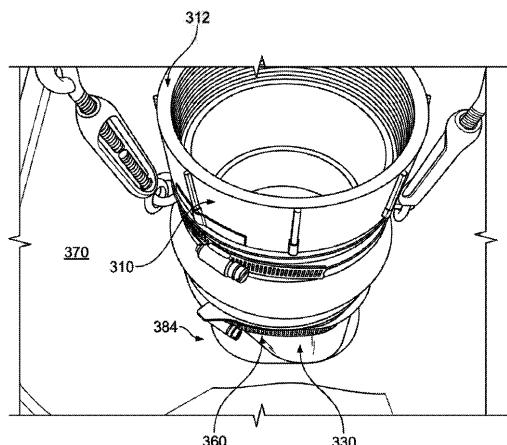
【図5】



【図6】

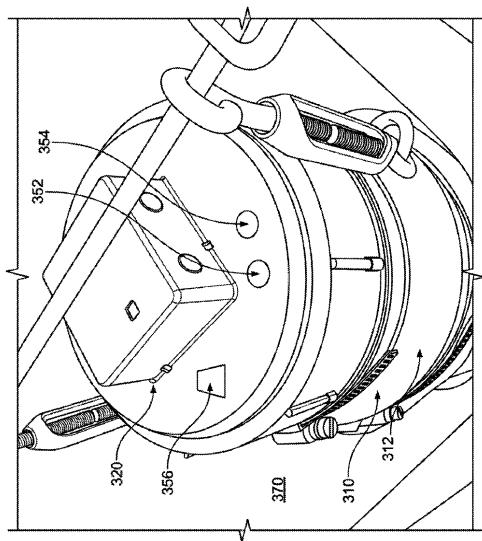


【図7】



【図8】

FIG. 8



フロントページの続き

(72)発明者 マッカーシー、レイ
アイルランド国 ゴールウェイ モイカレン リスサグラン

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 米国特許第05855602(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 L 27 / 36
A 61 F 2 / 24