

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 010**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/24**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 17194473 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2022 EP 3298988**

54 Título: **Válvulas protésicas, bastidores y valvas y métodos para los mismos**

30 Prioridad:

**19.12.2012 US 201261739721 P**

**15.03.2013 US 201361802116 P**

**18.12.2013 US 201314133563**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**21.10.2022**

73 Titular/es:

**W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)**

**555 Paper Mill Road**

**Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**BRUCHMAN, WILLIAM, C.;**

**CRAWFORD, DANIEL, A.;**

**HAGAMAN, LOGAN, R. y**

**HARTMAN, CODY, L.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 926 010 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Válvulas protésicas, bastidores y valvas y métodos para los mismos

Campo

5 La presente descripción se refiere, en general, a válvulas cardíacas protésicas y, de manera más específica, a dispositivos, sistemas y métodos de válvulas cardíacas protésicas sintéticas, flexibles, tipo valva.

Antecedentes

10 Las válvulas cardíacas bioprotésicas se han desarrollado para intentar imitar la función y el rendimiento de una válvula nativa. Las valvas flexibles se fabrican de tejido biológico como, por ejemplo, pericardio bovino. En algunos diseños de válvula cardíaca bioprotésica, el tejido biológico se cose a un bastidor relativamente rígido que soporta las valvas y provee estabilidad dimensional cuando se implanta. Aunque las válvulas cardíacas bioprotésicas pueden proveer un excelente rendimiento hemodinámico y biomecánico a corto plazo, tienden a la calcificación y desgarros de la cúspide, entre otros modos de fallo, lo cual requiere una reoperación y reemplazo.

15 Se han llevado a cabo intentos para usar materiales sintéticos como, por ejemplo, poliuretano, entre otros, como un sustituto del tejido biológico, para proveer una válvula cardíaca protésica de valva flexible más duradera, a la cual se hace referencia en la presente memoria como una válvula cardíaca protésica de valva sintética (SLV, por sus siglas en inglés). Sin embargo, las válvulas cardíacas protésicas de valva sintética no se han convertido en una opción válida de reemplazo de válvula cardíaca dado que tienen fallos prematuros, debido a, entre otras cosas, el diseño subóptimo y la falta de un material sintético duradero.

20 La valva se mueve bajo la influencia de la presión del fluido. Durante el funcionamiento, las valvas se abren cuando la presión del fluido corriente arriba supera la presión del fluido corriente abajo y se cierran cuando la presión del fluido corriente abajo supera la presión del fluido corriente arriba. Los bordes libres de valva de las valvas se coaptan bajo la influencia de la presión del fluido corriente abajo y así se cierra la válvula cardíaca protésica para evitar que la sangre corriente abajo fluya de forma retrógrada a través de la válvula cardíaca protésica.

25 La durabilidad de la válvula cardíaca protésica bajo las cargas repetitivas de las valvas que se abren y cierran depende, en parte, de la distribución de la carga entre la valva y el bastidor. Además, la carga sustancial se encuentra sobre la valva cuando está en la posición cerrada. El fallo mecánico de la valva puede surgir, por ejemplo, en el borde de montaje, donde la valva flexible se soporta por el bastidor relativamente rígido. Las cargas repetitivas de la apertura y cierre de la valva llevan a un fallo de material por fatiga, deformación u otro mecanismo, dependiendo, en parte, del material de la valva. El fallo mecánico en el borde de montaje es especialmente preponderante con valvas sintéticas.

30 La durabilidad de las valvas de la válvula también es una función del carácter de flexión de la valva durante el ciclo de apertura-cierre. Pequeñas flexiones de radio, pliegues y pliegues que se cruzan, pueden producir zonas de alto esfuerzo en la valva. Dichas zonas de alto esfuerzo pueden causar la formación de agujeros y desgarros bajo cargas repetitivas.

35 Las válvulas cardíacas protésicas pueden entregarse mediante el uso de técnicas quirúrgicas o transcáteter. Una válvula cardíaca protésica quirúrgica se implanta en un paciente mediante el uso de técnicas quirúrgicas a corazón abierto. La válvula cardíaca protésica quirúrgica se fabrica, normalmente, para tener un diámetro fijo en oposición a una válvula cardíaca protésica transcáteter que se requiere que alcance un intervalo de diámetros para el acceso y la administración. La válvula cardíaca protésica quirúrgica se provee, en general, con un manguito de sutura alrededor de un perímetro de la válvula cardíaca protésica para permitir la sutura al orificio de tejido nativo.

40 Además de las cuestiones de durabilidad de la válvula cardíaca protésica descritas más arriba, la válvula cardíaca protésica transcáteter también debe poder soportar el esfuerzo del manejo y despliegue asociados a la compresión y expansión.

45 Una forma preferida de valvas sintéticas de válvula cardíaca protésica se ha descrito muchas veces, pero cada una es diferente de las otras. Las diferentes formas tridimensionales varían de esférica o cilíndrica a intersecciones cónicas truncadas con esferas y una "alfarabola".

50 La forma con mayor frecuencia descrita como preferible se modela según la válvula aórtica humana nativa. Aunque la naturaleza establece la forma óptima para que los tejidos nativos formen una válvula cardíaca, hemos descubierto que ello no es cierto para materiales sintéticos; por consiguiente, el diseño especificado en la descripción actual pretende, en cambio, colocar el material sintético bajo una condición de esfuerzo minimizado en comparación con aquellos basados en copias de la válvula nativa. Ello se logra parcialmente a través del pandeo reducido en el material de la valva.

El documento US 2010/0262231 (Tuval y otros) describe una prótesis de válvula que tiene estructuras de bastidores interiores y exteriores. El bastidor interior tiene una "falda" a la cual se adosa una cubierta de injerto. Una válvula se

forma en el extremo distal de la prótesis de un material maleable, el cual se sutura a la cubierta de injerto y a los soportes de las comisuras.

#### Compendio

- 5 Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, un bastidor exterior que tiene una forma, en general, tubular, y una película. El término película, según su uso en la presente memoria, en general se refiere a uno o más de una membrana, material compuesto, o laminado. Se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente, dentro del bastidor exterior. El bastidor de valva y el bastidor exterior se acoplan al menos en parte por una porción contigua de la película. El bastidor de valva define múltiples ventanas de valva, en donde la película define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.
- 10 Según otra realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, y un bastidor exterior que tiene una forma, en general, tubular. El bastidor de valva y bastidor exterior se acoplan juntos por una porción contigua de una película en la cual el bastidor de valva se anida en el bastidor exterior de manera telescópica. El bastidor de valva define múltiples ventanas de valva, en donde la película define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.
- 15 Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, un bastidor exterior que tiene una forma, en general, tubular, y una película. El bastidor de valva se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente, dentro del bastidor exterior. El bastidor exterior provee elementos de bastidor que cubren ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva para proveer soporte estructural en las ventanas de valva, como se muestra en las Figuras 1A-1B. El bastidor de valva define múltiples ventanas de valva, en donde la
- 20 película define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.
- Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, un bastidor exterior que tiene una forma, en general, tubular, y una película. El bastidor de valva define múltiples ventanas de valva. La película define al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva. Cada valva tiene sustancialmente la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva. Los dos lados de valva divergen desde la base de valva, en donde la base
- 25 de valva es sustancialmente plana.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, cada valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central. La región central se define por la forma, sustancialmente, de un trapecio isósceles definido por dos lados de la región central, la base de valva y el borde libre de valva. Los dos lados de la región central convergen desde la base de valva. Cada una de las regiones laterales tiene sustancialmente la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de la región central, uno de los lados de valva y el borde libre de valva.
- 30 Según otras realizaciones de la válvula protésica, cada valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central. La región central se define por la forma, sustancialmente, de un triángulo isósceles definido por dos lados de región central, la base de valva y el borde libre de valva. Los dos lados de la región central convergen de la base de valva al borde libre. Cada una de las regiones laterales tiene, sustancialmente, la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de la región central, uno de los lados de valva y el borde libre de valva. Cada una de las dos regiones laterales y la región central son sustancialmente planas cuando la válvula está en la posición cerrada y bajo ninguna carga de presión.
- 35 Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor comprende un primer extremo de bastidor y un segundo extremo de bastidor opuesto al primer extremo de bastidor, la ventana de valva teniendo una forma determinada, al menos en parte, por la envoltura de un trapecio isósceles bidimensional en la forma tubular del bastidor, el trapecio isósceles teniendo una base y dos lados que divergen desde la base, y en donde un lado de los trapecios isósceles adyacentes coincide en el segundo extremo del bastidor.
- 40 Según otras realizaciones de la válvula protésica, las valvas definen una forma de un trapecio en donde los elementos del bastidor unen dos lados, un lado siendo un borde libre, y la base de valva siendo un truncamiento horizontal unido solamente por la película.
- 45 Según otras realizaciones de la válvula protésica, la película que define al menos una valva se acopla a una superficie exterior del bastidor de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la película que define al menos una valva se acopla a una superficie
- 50 interior del bastidor de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva y el bastidor exterior se acoplan al menos en parte por una porción contigua de la película.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor exterior provee elementos de bastidor que cubren ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva para proveer soporte estructural en las ventanas de valva.

- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor exterior provee elementos de bastidor que cubren las ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva, en donde el bastidor de valva y el bastidor exterior presentan un patrón geométrico sustancialmente uniforme de elementos de bastidor que actúan en sintonía para permitir al conjunto de bastidor comprimirse y expandirse de manera sustancialmente uniforme cuando se comprime y expande para aplicaciones transcatéter.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la película se dispone entre el bastidor de valva y el bastidor exterior.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva y bastidor exterior están separados por la película y no están en contacto entre sí.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, cada valva tiene una base de valva sustancialmente plana.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva define tres ventanas de valva interconectadas que tienen una forma sustancialmente triangular.
- Según otras realizaciones, la válvula protésica comprende un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, un bastidor exterior que tiene una forma, en general, tubular, y una película. El bastidor de valva se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente, dentro del bastidor exterior. El bastidor de valva y bastidor exterior se acoplan al menos en parte por una porción contigua de la película.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva define múltiples ventanas de valva, y la película define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, un lado de ventana de valva de una ventana de valva se interconecta con un lado de ventana de valva de una ventana de valva adyacente.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, cada valva tiene sustancialmente la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva divergen desde la base de valva, en donde la base de valva es sustancialmente plana.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la ventana de valva se define por elementos de bastidor de ventana correspondientes a los lados de valva y a la base de valva, en donde la película se acopla a los elementos de bastidor de ventana y se extiende a lo largo de la ventana de valva que define la valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la película se extiende a lo largo de la ventana de valva que define una región de flexión y una región de soporte separadas por una interfaz de flexión, en donde la valva se pliega dentro de la región de flexión cuando se repite en ciclos entre una posición abierta y una posición cerrada, en donde la interfaz de flexión define la base de valva y los lados que tienen sustancialmente la forma de un trapecio isósceles.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la interfaz de flexión se coloca con los lados de ventana de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la interfaz de flexión se coloca con los lados de ventana de valva y la base de ventana de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la interfaz de flexión se encuentra espaciada de y no colocada con la base de ventana de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la interfaz de flexión se encuentra espaciada de y no colocada con los lados de ventana de valva y base de ventana de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la interfaz de flexión se coloca con una porción de los lados de ventana de valva.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, la interfaz de flexión define la base de valva y los lados que tienen la forma de un trapecio isósceles.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor comprende múltiples ventanas de valva espaciadas que definen, cada una, sustancialmente, un triángulo isósceles interconectado por un elemento de base, en donde cada lado de ventana de valva se define por un lado de un triángulo y un lado de un triángulo adyacente, y en donde cada base de ventana de valva se define por el elemento de base.
- Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor comprende un elemento de base y múltiples elementos de pala espaciados interconectados por el elemento de base, en donde cada ventana de valva se define por un lado de un elemento de pala y un lado de un elemento de pala adyacente, y en donde cada base de ventana de valva se define por el elemento de base.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor comprende múltiples ventanas de valva interconectadas espaciadas que definen, cada una, sustancialmente, triángulos isósceles, en donde cada lado de ventana de valva se define por un lado de un triángulo y un lado de un triángulo adyacente, y en donde cada base de ventana de valva se define por el elemento de base.

- 5 Según otras realizaciones de la válvula protésica, la válvula protésica comprende una configuración contraída y una configuración expandida para la administración transcatóter.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la valva es movable entre una posición abierta y una posición cerrada.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la valva comprende una película polimérica.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la valva comprende un laminado.

- 10 Según otras realizaciones de la válvula protésica, el laminado tiene más de una capa de una membrana de fluoropolímero.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la valva comprende una película que tiene al menos una capa de membrana de fluoropolímero que tiene múltiples poros y un elastómero presente en esencialmente todos los poros de al menos una capa de membrana de fluoropolímero.

- 15 Según otras realizaciones de la válvula protésica, la película comprende menos de alrededor del 80% de membrana de fluoropolímero en peso.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, el elastómero comprende (per)fluoroalquilo vinil éteres (PAVE).

Según otras realizaciones de la válvula protésica, el elastómero comprende un copolímero de tetrafluoroetileno y perfluoro metil vinil éter.

- 20 Según otras realizaciones de la válvula protésica, la membrana de fluoropolímero comprende ePTFE.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva y/o bastidor exterior definen un patrón, en general, abierto, de aberturas utilizables para permitir al bastidor exterior comprimirse y expandirse entre diferentes diámetros.

- 25 Según otras realizaciones de la válvula protésica, una relación de aspecto de una longitud de la valva con respecto a un diámetro de la válvula es de menos de 1.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la válvula es de menos de alrededor de 20 mm de longitud.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva y/o el bastidor exterior comprenden una película con memoria de forma.

- 30 Según otras realizaciones de la válvula protésica, el bastidor de valva y/o bastidor exterior comprenden una película metálica.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, en una configuración contraída, tiene un perfil contraído de menos de alrededor de 6 mm.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la valva es expandible por balón.

Según otras realizaciones de la válvula protésica, la película se dispone entre el bastidor exterior y el bastidor de valva.

- 35 Según una realización, una válvula protésica comprende múltiples valvas, cada valva teniendo sustancialmente la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva divergen desde la base de valva.

- 40 Según otra realización, una válvula protésica comprende múltiples valvas, en donde cada valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central, en donde la región central se define sustancialmente por la forma de un triángulo isósceles definido por dos lados de región central, la base de valva y el borde libre de valva, en donde los dos lados de región central convergen desde la base de valva, y en donde cada una de las regiones laterales tiene, sustancialmente, la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de región central, uno de los lados de valva, y el borde libre de valva.

- 45 Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva, un bastidor exterior y una película. El bastidor de valva tiene una forma, en general, tubular, que define múltiples ventanas de valva. El bastidor exterior tiene una forma, en general, tubular. El bastidor de valva se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente dentro del bastidor exterior. El bastidor de valva y bastidor exterior se acoplan al menos en parte por una porción contigua de la

película. Al menos una porción de la porción contigua de la película se contiene entre y acopla el bastidor de valva y bastidor exterior utilizables para evitar el movimiento relativo y contacto entre ellos. La película define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.

5 Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva, un bastidor exterior y una película. El bastidor de valva tiene una forma, en general, tubular, que define múltiples ventanas de valva. El bastidor exterior tiene una forma, en general, tubular. El bastidor de valva se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente, dentro del bastidor exterior. El bastidor exterior incluye elementos de bastidor que cubren las ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva en una disposición cooperativa para proveer soporte estructural en las ventanas de valva. La película define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.

10 Según una realización, un método de realización de una válvula protésica comprende: envolver una primera capa de película en una forma tubular alrededor de un mandril; proveer un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, el bastidor de valva teniendo una superficie de valva de bastidor de valva y una superficie exterior de bastidor de valva, el bastidor de valva definiendo múltiples ventanas de valva que tienen una parte superior de ventana; proveer un bastidor exterior que tiene una forma, en general, tubular, el bastidor exterior teniendo una superficie de valva de bastidor exterior y una superficie exterior de bastidor exterior; colocar el bastidor de valva y bastidor exterior sobre la primera capa de película con el bastidor de valva y bastidor exterior espaciados entre sí definiendo una porción de puente entre ellos, la superficie interior de bastidor de valva y la superficie interior de bastidor exterior en contacto con la primera capa de película; formar una segunda capa de película sobre el bastidor de valva y bastidor exterior en contacto con la superficie exterior de bastidor de valva y la superficie exterior de bastidor exterior; acoplar la primera capa de película y la segunda capa de película entre sí y al bastidor de valva y bastidor exterior; cortar la primera capa de película y la segunda capa de película a lo largo de la parte superior de la ventana dentro de la ventana de valva para definir un borde libre de valva; ocultar con material antiadherente una porción de la película dispuesta en la ventana de valva que define la valva para evitar una mayor unión de la valva durante las etapas posteriores del procesamiento; envolver una tercera capa de película en una forma tubular sobre la segunda capa de película y sobre el material antiadherente que se encuentra sobre la ventana de valva, superponiendo el bastidor de valva, el bastidor exterior, y sobre la porción de puente entre el bastidor de valva y el bastidor exterior; acoplar la tercera capa de película y la segunda capa de película entre sí; retirar el conjunto del mandril; disponer de forma coaxial y al menos parcialmente el bastidor de valva en el bastidor exterior, plegando y superponiendo, al menos parcialmente, la porción de puente para contener la porción de puente entre el bastidor de valva y el bastidor exterior; colocar el conjunto otra vez en el mandril; acoplar la porción de puente a sí misma y a la tercera capa de película adyacente a la superficie exterior de bastidor de valva y a la primera capa adyacente a la superficie interior de bastidor exterior en disposición de anidado.

Algunas realizaciones se dirigen hacia dispositivos de válvula de valva flexible en los cuales las valvas se dividen en zonas, cada una con una geometría particular.

35 Según una realización, una válvula protésica comprende múltiples valvas, cada valva definiendo dos regiones laterales y una región central entre las regiones laterales, la región central teniendo una forma que es diferente de la de las regiones laterales.

Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva y una película. El bastidor de valva tiene una forma, en general, tubular. El bastidor de valva define múltiples ventanas de valva en donde cada una de las ventanas de valva incluye dos lados de ventana de valva, una base de ventana de valva y una parte superior de ventana de valva. La película se encuentra acoplada al bastidor de valva y define al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva, en donde cada valva tiene, sustancialmente, la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva divergen desde la base de valva, y en donde la base de valva es sustancialmente plana. La base de valva se acopla a la base de ventana y cada uno de los dos lados de valva se acopla a uno de los dos lados de ventana.

Según una realización, una válvula protésica comprende múltiples valvas. Cada valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central. La región central se define sustancialmente por la forma de un triángulo isósceles definido por dos lados de región central, la base de valva y el borde libre de valva, en donde los dos lados de región central convergen desde la base de valva, y en donde cada una de las regiones laterales tiene sustancialmente la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de región central, uno de los lados de valva, y el borde libre de valva.

Según una realización, un método de formación de una válvula cardíaca protésica comprende proveer un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, el bastidor de valva definiendo múltiples ventanas de valva en donde cada una de las ventanas de valva incluye dos lados de ventana de valva, una base de ventana de valva, y una parte superior de ventana de valva; proveer una película; envolver la película alrededor del bastidor de valva haciendo que más de una capa de la película esté en contacto con capas adicionales de la película definiendo al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva, en donde cada valva tiene, sustancialmente, la forma de

un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva divergen desde la base de valva, en donde la base de valva es sustancialmente plana; en donde la base de valva se acopla a la base de ventana y en donde cada uno de los dos lados de valva se acopla a uno de los dos lados de ventana proporcionando una estructura de soporte, en general, anular; y unir las capas de película a sí misma y al bastidor de valva.

Según una realización, un método de formación de una válvula cardíaca protésica comprende proveer un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, el bastidor de valva definiendo múltiples ventanas de valva en donde cada una de las ventanas de valva incluye dos lados de ventana de valva, una base de ventana de valva, y una parte superior de ventana de valva; proveer una película; envolver la película alrededor del bastidor de valva haciendo que más de una capa de la película esté en contacto con capas adicionales de la película definiendo al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva, en donde cada valva tiene, sustancialmente, la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva divergen desde la base de valva, en donde la base de valva es sustancialmente plana; en donde la base de valva se acopla a la base de ventana y en donde cada uno de los dos lados de valva se acopla a uno de los dos lados de ventana proporcionando una estructura de soporte, en general, anular; y unir las capas de película a sí misma y al bastidor de valva.

Algunas realizaciones se dirigen a dispositivos de válvula de valva flexible en los cuales un segmento truncado en la base de la valva está presente en o adyacente a la intersección con el bastidor.

Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva, múltiples valvas que se acoplan al bastidor de valva, donde cada valva tiene un borde libre y una base. La base de cada valva está truncada en la cual la valva en sección transversal muestra una línea en un plano alfa en el bastidor de valva.

Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor que tiene una forma, en general, tubular, con una película adosada. El bastidor define múltiples ventanas de valva. La película define al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva. Cada valva tiene dos lados de valva, una zona central plana, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva. Los dos lados de valva divergen desde la base de valva.

Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva, múltiples valvas que se acoplan al bastidor de valva, donde cada valva tiene un borde libre y una base. Cada valva tiene una zona plana en una porción central, en donde la zona plana es sustancialmente plana. La zona plana define una forma que tiene un área, en donde el área es más grande más cerca de la base que el borde libre.

Según una realización, una válvula cardíaca protésica comprende un bastidor de valva que tiene una forma, en general, tubular, con una película adosada. El bastidor de valva define múltiples ventanas de valva. La película define al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva. Cada zona de fijación de valva en el bastidor de valva tiene, sustancialmente, la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva, una base de valva y un borde libre de valva opuesto a la base de valva. Los dos lados de valva divergen desde la base de valva, en donde la base de valva es sustancialmente plana.

Según otras realizaciones de la válvula cardíaca protésica, cada zona de fijación de valva en el bastidor de valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central. La región central de la zona de fijación en el bastidor de valva se define por una forma de, sustancialmente, un trapecio isósceles definido por dos lados de región central, la base de valva y el borde libre de valva. Los dos lados de la región central de la zona de fijación en el bastidor de valva convergen desde la base de valva. Cada una de las regiones laterales de la zona de fijación en el bastidor de valva tiene, sustancialmente, la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de región central, uno de los lados de valva y el borde libre de valva.

Según otras realizaciones de la válvula cardíaca protésica, cada zona de fijación de valva en el bastidor de valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central. La región central de la zona de fijación en el bastidor de valva se define por la forma, sustancialmente, de un triángulo isósceles definido por dos lados de región central, la base de valva y el borde libre de valva. Los dos lados de la región central convergen de la base de valva al borde libre de valva. Cada una de las regiones laterales de la zona de fijación en el bastidor de valva tiene, sustancialmente, la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de región central, uno de los lados de valva y el borde libre de valva.

Según otras realizaciones de la válvula cardíaca protésica, el bastidor de valva comprende un primer extremo de bastidor de valva y un segundo extremo de bastidor de valva opuesto al primer extremo de bastidor de valva, la ventana de valva teniendo una forma determinada, al menos en parte, mediante la envoltura de un patrón de trapecio isósceles bidimensional en la forma tubular del bastidor de valva, el patrón de trapecio isósceles teniendo una base y dos lados que divergen desde la base, y en donde un lado de los trapecios isósceles adyacentes coincide en el segundo extremo de bastidor de valva.

Según otras realizaciones de la válvula cardíaca protésica, las valvas definen una forma de un trapecio en donde los elementos del bastidor unen dos lados, un lado siendo un borde libre de valva, y la base de valva siendo un truncamiento horizontal unido solamente por la película.

- 5 Según una realización, una válvula cardíaca protésica comprende múltiples valvas, cada zona de fijación de valva en el bastidor de valva teniendo, sustancialmente, la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva de la zona de fijación en el bastidor de valva, una base de valva y un borde libre de valva opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva divergen desde la base de valva.

- 10 Según otra realización, una válvula cardíaca protésica comprende múltiples valvas, en donde cada zona de fijación de valva en el bastidor de valva incluye una región central y dos regiones laterales en lados opuestos de la región central, en donde la región central se define, sustancialmente, por la forma de un triángulo isósceles definido por dos lados de región central, la base de valva y el borde libre de valva, en donde los dos lados de región central convergen desde la base de valva, y en donde cada una de las regiones laterales de la zona de fijación en el bastidor de valva tiene, sustancialmente, la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados de región central, uno de los lados de valva, y el borde libre de valva.

- 15 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos anexos se incluyen para proveer una mejor comprensión de la presente descripción y se incorporan a y constituyen una parte de la presente memoria descriptiva, ilustran realizaciones descritas en la presente memoria y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios descritos en la presente descripción.

La Figura 1A es una vista lateral de una realización de una válvula cardíaca protésica;

- 20 la Figura 1B es una vista lateral de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 1A que está rotada parcialmente alrededor del eje X;

la Figura 1C es una vista en perspectiva de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 1A;

la Figura 1D es una representación de una válvula cardíaca protésica en una configuración expandida;

la Figura 1E es una representación de una válvula cardíaca protésica en una configuración comprimida;

- 25 la Figura 2A es una representación de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 1A desenrollada a una orientación plana;

la Figura 2B es una representación del despiece de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 1A desenrollada a una orientación plana;

- 30 la Figura 3A es una vista axial o superior de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 1A en una configuración abierta;

la Figura 3B es una vista axial o superior de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 1A en una configuración cerrada;

la Figura 4A es una vista lateral de una realización de un sistema de administración transcáteter dentro de la anatomía;

la Figura 4B es una vista lateral de una realización de una válvula cardíaca protésica quirúrgica dentro de la anatomía;

- 35 la Figura 5A es una vista en sección transversal de una realización de la válvula durante la fabricación;

la Figura 5B es una vista en sección transversal del bastidor de valva y bastidor exterior anidados juntos, según la realización de la Figura 5A;

la Figura 6A es una realización de un bastidor exterior desenrollado a una orientación plana;

la Figura 6B es una realización de un bastidor exterior desenrollado a una orientación plana;

- 40 la Figura 7A es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

la Figura 7B es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

la Figura 8A es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

la Figura 8B es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

la Figura 8C es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;



la Figura 8D es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

la Figura 8E es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

la Figura 8F es una realización de un bastidor de valva desenrollado a una orientación plana;

5 la Figura 9A es una vista lateral de un bastidor de valva y un bastidor exterior en un mandril de montaje, según una realización;

la Figura 9B es una vista lateral del bastidor de valva y bastidor exterior anidados juntos en un mandril de montaje, según la realización de la Figura 9A;

la Figura 10A es una vista lateral del despiece de un bastidor de valva y un bastidor exterior que pueden acoplarse por un miembro de conexión mecánica, según otra realización;

10 la Figura 10B es una vista lateral de una realización montada de la Figura 10A;

la Figura 11A es una vista lateral de una realización de una válvula cardíaca protésica;

la Figura 11B es una vista en perspectiva de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 11A;

la Figura 11C es una vista axial o superior de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 11A en una configuración abierta;

15 la Figura 11D es una vista axial o superior de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 11A en una configuración cerrada;

la Figura 12 es una vista lateral de un bastidor de valva en un mandril de montaje, según una realización de las Figuras 11A y 11B;

la Figura 13A es una vista lateral del bastidor de valva y un mandril de corte, según una realización;

20 la Figura 13B es una vista en perspectiva del bastidor de valva en el mandril de corte de la Figura 13A;

la Figura 14 es una vista axial de una realización de una válvula cardíaca protésica en una configuración cerrada;

la Figura 15 es una vista axial de una realización de una válvula cardíaca protésica en una configuración cerrada;

la Figura 16A es una representación de una válvula aórtica; y

25 la Figura 16B es una sección transversal de la válvula aórtica de la Figura 16A que muestra los ángulos asociados a una válvula cardíaca de valva.

#### Descripción detallada

30 Las personas con experiencia en la técnica apreciarán, de manera inmediata, que varios aspectos de la presente descripción pueden llevarse a cabo por cualquier número de métodos y aparatos configurados para llevar a cabo las funciones previstas. En otras palabras, otros métodos y aparatos pueden incorporarse a la presente memoria para llevar a cabo las funciones previstas. También debe notarse que las figuras de los dibujos anexos a las que se hace referencia en la presente memoria no se dibujan necesariamente a escala y pueden exagerarse para ilustrar varios aspectos de la presente descripción y, en este sentido, las figuras de los dibujos no deben interpretarse como restrictivas.

35 Aunque las realizaciones en la presente memoria pueden describirse en relación con varios principios y creencias, las realizaciones descritas no deben limitarse a la teoría. Por ejemplo, las realizaciones se describen en la presente memoria en conexión con válvulas cardíacas protésicas, más específicamente, válvulas del corazón protésicas cardíacas. Sin embargo, las realizaciones dentro del alcance de la presente descripción pueden aplicarse a cualquier válvula cardíaca o mecanismo de estructura y/o función similar. Además, las realizaciones dentro del alcance de la presente descripción pueden aplicarse en aplicaciones no cardíacas.

40 El término valva, según su uso en la presente memoria en el contexto de válvulas cardíacas protésicas, es un componente de una válvula unidireccional en donde la valva es utilizable para moverse entre una posición abierta y una posición cerrada bajo la influencia de un diferencial de presión. En una posición abierta, la valva permite que la sangre fluya a través de la válvula cardíaca protésica. En una posición cerrada, la valva sustancialmente bloquea el flujo retrógrado a través de la válvula cardíaca protésica. En realizaciones que comprenden múltiples valvas, cada valva colabora con al menos una valva vecina para bloquear el flujo retrógrado de la sangre. El diferencial de presión en la sangre se provoca, por ejemplo, por la contracción de un ventrículo o una aurícula del corazón, dicho diferencial de presión resultando, normalmente, de una presión de fluido que se acumula en un lado de las valvas cuando se

- cierran. A medida que la presión en un lado de entrada de la válvula cardíaca protésica aumenta por encima de la presión en el lado de salida de la válvula cardíaca protésica, las valvas se abren y la sangre fluye a través de ellas. A medida que la sangre fluye a través de la válvula cardíaca protésica hacia una cámara o vaso sanguíneo vecino, la presión en el lado de entrada se iguala con la presión en el lado de salida. A medida que la presión en el lado de salida de la válvula cardíaca protésica aumenta por encima de la presión arterial en el lado de entrada de la válvula cardíaca protésica, la valva vuelve a la posición cerrada y, en general, impide el flujo retrógrado de la sangre a través de la válvula cardíaca protésica.
- 5 El término membrana, según su uso en la presente memoria, se refiere a una lámina de material que comprende una sola composición como, por ejemplo, pero sin limitación, fluoropolímero expandido.
- 10 El término material compuesto, según su uso en la presente memoria, se refiere a una combinación de una membrana como, por ejemplo, pero sin limitación, fluoropolímero expandido, y un elastómero como, por ejemplo, pero sin limitación, un fluoroelastómero. El elastómero puede absorberse dentro de una estructura porosa de la membrana, puede recubrir uno o ambos lados de la membrana, o una combinación de recubrimiento y absorción dentro de la membrana.
- 15 El término laminado, según su uso en la presente memoria, se refiere a múltiples capas de membrana, material compuesto, u otros materiales como, por ejemplo, elastómero, y combinaciones de ellos.
- El término película, según su uso en la presente memoria, en general se refiere a uno o más de la membrana, material compuesto, o laminado.
- 20 El término ventana de valva se define como el espacio que un bastidor de valva define desde el cual se extiende una valva. La valva puede extenderse desde elementos del bastidor de valva o de manera adyacente a y espaciada de ellos.
- El término elemento de bastidor, según su uso en la presente memoria, se refiere a cualquier porción de un bastidor de valva o bastidor exterior como, por ejemplo, pero sin limitación, aquellas porciones individuales que definen una ventana de valva o abertura.
- 25 El término zona de fijación, según su uso en la presente memoria, se refiere a la porción de la película que se fija a algo para definir la forma de la valva. La zona de fijación puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, la porción de la película que se acopla a los elementos de bastidor que definen la ventana de valva. La zona de fijación puede también ser, por ejemplo, pero sin limitación, la porción de la película que se acopla a otra película en una ubicación que no es directamente adyacente a un elemento de bastidor.
- 30 Los términos orificio de válvula cardíaca nativa y orificio de tejido se refieren a una estructura anatómica en la cual puede colocarse una válvula cardíaca protésica. Dicha estructura anatómica incluye, pero sin limitación, una ubicación en donde una válvula cardíaca puede o puede no haberse retirado de manera quirúrgica. Se comprenderá que otras estructuras anatómicas que pueden recibir una válvula cardíaca protésica incluyen, pero sin limitación, venas, arterias, conductos y derivaciones. Aunque en la presente memoria se hace referencia al reemplazo de una válvula cardíaca nativa por una válvula cardíaca protésica, se comprende y aprecia que un orificio de válvula o sitio de implante puede también referirse a una ubicación en un conducto sintético o biológico que puede recibir una válvula para un propósito particular y, por lo tanto, el alcance de las realizaciones provistas en la presente memoria no se encuentra limitado al reemplazo de válvulas cardíacas.
- 35
- 40 Según su uso en la presente memoria, "acoplar" significa unir, conectar, adosar, adherir o fijar, ya sea de forma directa o indirecta, y de manera permanente o temporal.
- Según su uso en la presente memoria, truncado/a/s o truncamiento se refiere al seccionamiento de un cuerpo tridimensional con un plano que reduce el tamaño del cuerpo. Con referencia a las Figuras 1A y 3B, una zona de truncamiento es esa área de la valva que puede truncarse por un plano de truncamiento que se cruza con el plano alfa para definir una línea de fijación, a saber, una línea de fijación, de la base de valva.
- 45 Las realizaciones en la presente memoria incluyen varios aparatos, sistemas y métodos para una válvula cardíaca protésica apropiada para la colocación quirúrgica y transcáteter como, por ejemplo, pero sin limitación, el reemplazo de válvula cardíaca. La válvula cardíaca protésica es utilizable como una válvula unidireccional en donde la válvula cardíaca protésica define un orificio de válvula en el cual las valvas se abren para permitir el flujo y se cierran para bloquear el orificio de válvula y evitar el flujo en respuesta a la presión diferencial de fluido.
- 50 Las realizaciones provistas en la presente memoria se refieren a una apertura de valva controlada. La durabilidad de las valvas de la válvula cardíaca protésica también se controla, en gran parte, por el carácter de flexión exhibido por la valva durante el ciclo de apertura-cierre. Pequeñas flexiones de radio, pliegues y, en particular, pliegues que se cruzan, pueden producir zonas de alto esfuerzo en la valva. Dichas zonas de alto esfuerzo pueden causar la formación de agujeros y desgarros bajo cargas repetitivas.

La flexión controlada es de particular importancia en valvas finas, sintéticas de módulos altos, dado que la flexión en dichos materiales tiende a ser tipo celofán. Si el carácter de flexión de la valva no se controla, no solo se forman pliegues, sino que las intersecciones de pliegues llevan a la formación de grandes estructuras tridimensionales que se oponen a la flexión y desaceleran el movimiento de la valva, tanto en la apertura como en el cierre: con el fin de evitar ello, la secuencia de apertura de las partes de la valva debe controlarse.

La flexión controlada se logra a través de una forma de bastidor particular, según las realizaciones. La forma del bastidor determina el perímetro de fijación de valva, el cual además determina el movimiento de la valva.

Las realizaciones provistas en la presente memoria presentan un avance en la tecnología de válvulas cardíacas protésicas en relación con, pero sin limitación, ventajas en el rendimiento mecánico y biológico. Según algunas realizaciones presentadas en la presente memoria, una válvula cardíaca protésica comprende dos bastidores, un bastidor de valva y un bastidor exterior, que se acoplan juntos por una película contigua en la cual un bastidor de valva se anida en un bastidor exterior de manera telescópica, en donde no hay posibilidad alguna de que la válvula cardíaca protésica se filtre entre el bastidor de valva y el bastidor exterior.

Según algunas realizaciones presentadas en la presente memoria, una válvula cardíaca protésica comprende dos bastidores; un bastidor de valva y un bastidor exterior. La película que comprende la valva puede acoplarse a la superficie interior del bastidor de valva. En algunas otras realizaciones, la película que comprende la valva se contiene entre el bastidor de valva y el bastidor exterior y se extiende a través de una ventana de valva definida por el bastidor de valva. Por lo tanto, se impide, de manera significativa, que la valva se descascare o deslamine dado que está contenida entre el bastidor de valva y bastidor exterior, en comparación con casos donde las valvas se acoplan solamente a la superficie interior del bastidor de valva.

Según algunas realizaciones presentadas en la presente memoria, una válvula cardíaca protésica comprende dos bastidores; un bastidor de valva y un bastidor exterior. El bastidor de valva y bastidor exterior se encuentran separados entre sí por una película. En otras palabras, existe una interconexión metal-polímero-metal, en donde no hay contacto metal-metal entre el bastidor de valva y el bastidor exterior.

Según algunas realizaciones presentadas en la presente memoria, una válvula cardíaca protésica comprende dos bastidores; un bastidor de valva y un bastidor exterior. El bastidor de valva se anida dentro del bastidor exterior, en donde el bastidor de valva y bastidor exterior colaboran para proveer una resistencia relativamente alta a la compresión de placa plana, entre otras cosas. Según algunas realizaciones, el bastidor exterior provee elementos de bastidor que cubren ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva para proveer soporte estructural en las ventanas de valva. Según algunas realizaciones, el bastidor exterior provee elementos de bastidor que cubren las ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva para evitar que el tejido se extienda hacia las ventanas de valva cuando se implanta. Según algunas realizaciones, el bastidor exterior provee elementos de bastidor que cubren las ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva y actúan en sintonía para permitir al conjunto de bastidor comprimirse y expandirse de manera uniforme para las realizaciones transcatóter.

Según algunas realizaciones presentadas en la presente memoria, una válvula protésica comprende dos bastidores; un bastidor de valva y un bastidor exterior. El bastidor de valva define ventanas de valva que definen, en parte, la forma de las valvas. En algunas realizaciones, la valva comprende una base plana, en donde la valva se flexiona desde la base hacia el borde libre de valva con pliegues y flúter mínimos. En algunas realizaciones, la valva comprende una base plana que, entre otras cosas, provee una o más de una longitud de válvula más corta, sustancialmente previene el estancamiento y la acumulación de sangre y alienta el lavado en la base, en comparación con valvas que tienen una base redondeada.

Según algunas realizaciones presentadas en la presente memoria, una válvula protésica comprende dos bastidores; un bastidor de valva y un bastidor exterior. El bastidor de valva define ventanas de valva desde las cuales se extienden las valvas. Las valvas se definen por la intersección de películas que forman una zona de superposición para definir, al menos en parte, la base de valva y/o los lados de valva.

La longitud de una válvula cardíaca de valva se determina por el ángulo que la valva forma con respecto al bastidor de delimitación. Una valva más larga tiene un ángulo menos profundo con respecto al bastidor. Una valva más corta tiene un ángulo más pronunciado con respecto al bastidor. Una valva más larga lleva a un mejor rendimiento que una valva más corta. Para la mayoría de las aplicaciones, sin embargo, solo una válvula corta puede encajar en la ubicación del receptor. Por consiguiente, el diseñador de la válvula se enfrenta a un dilema. En las presentes realizaciones, los diseños de valva se proveen para proveer un buen rendimiento con una valva corta y, por consiguiente, permitir válvulas cardíacas cortas.

Las realizaciones provistas en la presente memoria colocan los materiales sintéticos bajo una condición de esfuerzo minimizado en comparación con aquellos en las copias de la válvula nativa. Ello se logra parcialmente a través del pandeo reducido en el material de la valva.

Las realizaciones provistas en la presente memoria se refieren a la apertura de valva controlada. La durabilidad de las valvas de válvula se controla, en gran parte, por el carácter de flexión exhibido por la valva durante el ciclo de apertura-cierre. Pequeñas flexiones de radio, pliegues y, en particular, pliegues que se cruzan, pueden producir zonas de alto esfuerzo en la valva. Dichas zonas de alto esfuerzo pueden causar la formación de agujeros y desgarros bajo cargas repetitivas. Las realizaciones provistas en la presente memoria proveen una característica de forma de valva para minimizar la formación de pliegues, lo cual es de particular importancia en valvas finas, de módulos altos, dado que la flexión en dichos materiales tiende a ser tipo celofán. Si la flexión de la valva es ilimitada, no solo se forman pliegues, sino que las intersecciones de pliegues llevan a la formación de grandes estructuras tridimensionales que se oponen a la flexión y desaceleran el movimiento de la valva, tanto en la apertura como en el cierre. Las realizaciones provistas en la presente memoria controlan la apertura de la valva y proveen una minimización de formación de pliegues provista por una inclusión de una zona plana en la valva.

#### Válvula cardíaca protésica

La Figura 16A es un esquema de una válvula aórtica 5. Las valvas 1 se acoplan a la raíz aórtica 2 en la base de la valva 3. La Figura 16B es una sección transversal de la válvula aórtica 5 de la Figura 16A que muestra los ángulos asociados a una valva 1 de la válvula aórtica 5. La Figura 16B ilustra la relación entre las valvas 1 y una primera línea horizontal L1 que se extiende a través de la base de valva 3 en un punto de fijación 7, y una segunda línea horizontal L2 que se extiende a través de las partes superiores de la comisura 4 de la comisura. En la Figura 16B, la válvula aórtica 5 se orienta en una posición con un eje de válvula X que es vertical, el borde de entrada 6 es puntiagudo hacia abajo, con las valvas 1 en la posición cerrada. El ángulo de fijación alfa ( $\alpha$ ) se define como el ángulo entre la línea tangente Lt que se extiende desde el centro de la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de fijación 7 y la primera línea horizontal L1 que se extiende a través de la base de valva 3 en el punto de fijación 7, como se muestra en la Figura 16A.

Con referencia a la Figura 16B, Rb es el radio de la base, Rc es el radio de las comisuras, H es la altura de la válvula, alfa es el ángulo de superficie inferior de la valva, phi es el ángulo de borde libre de la valva, Hs es la altura de las comisuras, y Cc es la altura de coaptación.

Se comprende que las valvas 1 pueden exhibir una forma cóncava, recta o convexa en una sección transversal axial a través del centro de la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de fijación 7. En aras de la claridad y simplificación de descripción de las realizaciones presentadas en la presente memoria y sin limitación a ello, la geometría de una valva 1 se describe como una que tiene, en una sección transversal axial a través del centro de la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de fijación 7, la línea tangente Lt que define  $\alpha$  como una línea recta.

Las realizaciones provistas en la presente memoria proveen una solución a la tensión entre desear que un ángulo alfa pequeño tenga una válvula corta y un ángulo alfa más grande que resulta en valvas más largas para un mejor comportamiento de flexión de valva. Las realizaciones provistas en la presente memoria proveen un ángulo alfa más grande mientras reducen la longitud de la válvula, mediante la provisión de una valva en donde la base de valva 3 está truncada, y de esta manera proveer una base de valva 143 relativamente plana.

Según realizaciones en la presente memoria, el ángulo de fijación alfa ( $\alpha$ ) de una configuración de válvula dada se preserva mientras la altura de valva se reduce. Ello se logra mediante la redefinición de la base de la valva no como un punto de fijación 3 para la forma de valva, en general, parabólica como se muestra en la Figura 1A, sino como una línea de fijación 147, como se muestra en las Figuras 3B y 15, que es paralela a la línea horizontal en el plano en sección transversal de válvula perpendicular al eje de válvula X en la base de valva 143 de la valva 140.

Como una forma de visualización de las realizaciones provistas en la presente memoria, con referencia a la Figura 16B, la primera línea horizontal L1 se extiende de la base de valva 3 mientras se mueve de forma perpendicular a lo largo del eje de válvula X hacia las partes superiores de la comisura 4. Un plano que contiene la primera línea horizontal L1 y que es perpendicular al eje de válvula, al cual se hace referencia como el plano alfa, se cruza con el bastidor de valva 130 de la Figura 1A a lo largo de una línea. En donde la base de valva 3 está truncada por el plano alfa, en donde el punto de fijación 7 de la base de valva 3 se convierte en una línea de fijación 147, es decir, una línea de fijación antes que un punto, de la base de valva 143 como se muestra en las Figuras 1A, 3B y 15.

Con referencia a la Figura 3B, una línea de ápex La se indica y conecta los ápices 152 de las valvas 140. La línea de ápex La divide la valva 140 en una primera región 149a adyacente al bastidor de valva 130, y una segunda región 149b adyacente al borde libre de valva. La primera región 149a define una zona truncada. La zona truncada se ubica en la sección inferior de la valva 140 adyacente a la base de valva 143. Con referencia a las Figuras 1A y 3B, la zona de truncamiento es esa área de la valva 140 que puede truncarse por un plano de truncamiento que cruza el plano alfa para definir una línea de fijación 147, a saber, una línea de fijación, de la base de valva 143.

La Figura 1A es una vista lateral de una válvula cardíaca protésica 100, según una realización. La Figura 1B también es una vista lateral de la válvula cardíaca protésica 100 de la Figura 1A rotada 60 grados alrededor del eje longitudinal X. La Figura 1C es una vista en perspectiva de la válvula cardíaca protésica 100 de la Figura 1A. La Figura 2A es una vista lateral de la válvula cardíaca protésica 100 de la Figura 1A en donde la válvula cardíaca protésica 100 se ha

cortado de manera longitudinal y se presenta abierta para ilustrar mejor los elementos de la válvula cardíaca protésica 100 con forma, en general, tubular. La Figura 2B es una vista del despiece de la realización de la Figura 2A. Las Figuras 3A y 3B son vistas axiales de la válvula cardíaca protésica 100 de la Figura 1A en una configuración abierta y cerrada, respectivamente. En la Figura 3B, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas para mostrar mejor las características pero se comprende que una válvula cardíaca protésica 100 totalmente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140 unidos para la coaptación bajo la influencia de la presión de fluido corriente abajo que resulta en el cierre de la válvula para evitar que la sangre corriente abajo fluya de manera retrógrada a través de la válvula.

La válvula cardíaca protésica 100 comprende un bastidor exterior 120, un bastidor de valva 130, y una película 160 que cubre el bastidor exterior 120 y bastidor de valva 130, acoplando el bastidor exterior 120 al bastidor de valva 130, y definiendo valvas 140. La realización de la válvula cardíaca protésica 100 se describe además en relación con una válvula transcáteter que puede comprimirse y volver a expandirse. Se comprende que la realización de la válvula cardíaca protésica 100 es también aplicable a una válvula quirúrgica mediante el añadido de un manguito de sutura 170 como se muestra en la Figura 4B. Las configuraciones de bastidor de valva y bastidor exterior relacionadas con realizaciones de válvula quirúrgica solamente donde las válvulas tienen un diámetro fijo se describirán en otras realizaciones más adelante en la presente descripción.

Según una realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valva 130 que tiene una forma, en general, tubular, un bastidor exterior 120 que tiene una forma, en general, tubular, y una película 160. El bastidor de valva 130 se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente dentro del bastidor exterior 120. El bastidor exterior 120 provee elementos de bastidor que cubren ventanas de valva que se definen por el bastidor de valva 130 para proveer soporte estructural en las ventanas de valva, como se muestra en las Figuras 1A-1B. El bastidor de valva 130 define múltiples ventanas de valva, en donde la película 160 define una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva.

La Figura 11A es una vista lateral de una válvula cardíaca protésica 200, según una realización. La Figura 11B es una vista en perspectiva de la válvula cardíaca protésica 200 de la Figura 1A. La válvula cardíaca protésica 200 comprende un bastidor de valva 130f y película 160 que define valvas 140. En las Figuras 3B y 11D, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas para mostrar mejor las características pero se comprende que una válvula cardíaca protésica 200 totalmente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140 unidos para la coaptación bajo la influencia de la presión de fluido corriente abajo que resulta en el cierre de la válvula para evitar que la sangre corriente abajo fluya de manera retrógrada a través de la válvula. El término "elemento de bastidor", según su uso en la presente memoria, se refiere a cualquier porción del bastidor de valva 130 como, por ejemplo, pero sin limitación, aquellas porciones individuales que definen una ventana de valva 137. El primer extremo 131a de bastidor de valva además comprende soportes de comisura 136 que se extienden desde un ápex de los elementos de bastidor de valva que definen sustancialmente un triángulo.

La Figura 8D es una vista lateral del bastidor de valva 130f de la válvula cardíaca protésica 200 de las Figuras 11A y 11B en donde el bastidor de valva 130f se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos de la válvula cardíaca protésica 200 con forma, en general, tubular. El bastidor de valva 130f comprende múltiples elementos de bastidor 139 espaciados que definen, sustancialmente, triángulos isósceles interconectados por un elemento de base 138f que define ventanas de valva 137f que tienen la forma de un trapecio isósceles. Cada lado de ventana de valva 133 se define por un lado de un triángulo y un lado de un triángulo adyacente, y en donde cada base de ventana de valva 134 se define por el elemento de base 138. El término "elemento de bastidor", según su uso en la presente memoria, se refiere a cualquier porción del bastidor de valva 130 como, por ejemplo, pero sin limitación, aquellas porciones individuales que definen una ventana de valva 137.

Con referencia, nuevamente, a las Figuras 11A y 8D, el primer extremo 131a de bastidor de valva además comprende soportes de comisura 136 que se extienden desde un ápex de los elementos de bastidor de valva que definen, sustancialmente, un triángulo isósceles. El soporte de comisura 136 puede afectar el borde libre de valva 142 para crear una región de coaptación 146 más grande o más ancha entre bordes libres de valva 142 adyacentes.

#### Bastidor exterior

El bastidor exterior 120 es un miembro, en general, tubular que define un patrón, en general, abierto de aberturas 122, según una realización, como se muestra en la Figura 1C.

Según las realizaciones transcáteter, el bastidor exterior 120 es utilizable para permitirle comprimirse y expandirse entre diferentes diámetros. El bastidor exterior 120 comprende una superficie exterior 126a de bastidor exterior y una superficie interior 126b de bastidor exterior opuesta a la superficie exterior 126a de bastidor exterior, como se muestra en la Figura 5A. El bastidor exterior 120 puede comprender una estructura conocida en la técnica como un *stent*. Un *stent* es un miembro tubular que puede tener un diámetro pequeño apropiado para la administración transcáteter percutánea en la anatomía, y puede expandirse a un diámetro más grande cuando se despliega en la anatomía. Los *stents* que tienen varios diseños y propiedades de materiales son conocidos en la técnica.

A modo de ejemplo, y según se ilustra en las realizaciones de las Figuras 1A-1C y 2A-2B, la válvula cardíaca protésica 100 incluye el bastidor exterior 120 que define un *stent* que tiene aberturas 122 que tienen, en general, forma de diamante cuando se encuentra en una configuración de diámetro grande, como se muestra, en general, en la Figura 1D. Tras la compresión a un diámetro más pequeño, las aberturas 122 se deforman para definir, en general, una forma de diamante alargado, como se muestra, en general, en la Figura 1E. Tras la reexpansión a un diámetro más grande, las aberturas 122 se vuelven a expandir para definir, nuevamente, una forma, en general, de diamante.

Como se muestra en las Figuras 5A y 5B, ambas vistas muestran los elementos en una sección transversal, el bastidor de valva 130 tiene una forma, en general, tubular que define múltiples ventanas de valva (no se muestran). El bastidor exterior 120 tiene una forma, en general, tubular. El bastidor de valva 130 se dispone, de manera coaxial, al menos parcialmente, dentro del bastidor exterior 120. El bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120 se acoplan al menos en parte por una porción contigua de la película 160. Al menos una porción de la porción contigua de la película 160 se contiene entre y acopla el bastidor de valva 130 al bastidor exterior 120 para inhibir el movimiento relativo entre ellos. La película define una valva 140 que se extiende desde cada una de las ventanas de valva. La base de valva 143 se define en una línea de pliegue 145 en la película 160. Según una realización, al menos una porción de la porción contigua de la película 160 que se contiene entre y acopla el bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120 evita el contacto entre el bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120.

Las Figuras 6A y 6B son vistas laterales de realizaciones alternativas del bastidor exterior 120a, 120b en donde el bastidor exterior se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor exterior.

Una estructura abierta del *stent* puede definir cualquier número de características, repetibles u otras, como, por ejemplo, formas geométricas y/o series lineales o en zigzag de sinusoides. Las formas geométricas pueden comprender cualquier forma que facilita la compresión y expansión circunferencial sustancialmente uniforme. El bastidor exterior 120 puede comprender un tubo cortado, o cualquier otro elemento apropiado para el propósito particular. El bastidor exterior 120 puede grabarse, cortarse, cortarse con láser o estamparse en un tubo o una lámina de material, con la lámina luego formada en una estructura sustancialmente cilíndrica. De manera alternativa, un material alargado, como, por ejemplo, un cable, una tira plegable, o una serie de ellos, puede plegarse o trenzarse y formarse en una estructura sustancialmente cilíndrica en donde las paredes del cilindro comprenden una estructura abierta que es comprimible a un diámetro más pequeño en una manera, en general, uniforme y circunferencial y expandible a un diámetro más grande.

Se conoce que los *stents* de varios diseños pueden ser elásticamente deformables para ser autoexpandibles bajo cargas por resorte. También se conoce que los *stents* de varios diseños pueden ser plásticamente deformables para expandirse de manera mecánica como, por ejemplo, con un balón. También se conoce que los *stents* de varios diseños pueden ser plásticamente deformables así como elásticamente deformables. Las realizaciones del bastidor exterior 120 presentadas en la presente memoria no se encuentran limitadas a un diseño de *stent* o modo de expansión específico.

El bastidor exterior 120 puede comprender cualquier material metálico o polimérico biocompatible. Por ejemplo, el bastidor exterior 120 puede comprender un material como, por ejemplo, pero sin limitación, nitinol, aleación de cobalto-níquel, acero inoxidable, o polipropileno, homopolímero de acetilo, copolímero de acetilo, ePTFE, otras aleaciones o polímeros, o cualquier otro material biocompatible que tenga propiedades físicas y mecánicas adecuadas para funcionar según se describe en la presente memoria.

Según las realizaciones, el bastidor exterior 120 y/o bastidor de valva 130 pueden configurarse para proveer una unión positiva con un sitio de implante para anclar firmemente la válvula cardíaca protésica 100 al sitio, como se muestra en la Figura 4A que representa un despliegue transcáteter de la válvula cardíaca protésica 100. Según una realización, el bastidor exterior 120 puede comprender una estructura suficientemente rígida que tiene un pequeño retroceso elástico para mantener una aposición suficiente contra un orificio de tejido 150 para mantener la posición. Según otra realización, el bastidor exterior 120 y/o bastidor de valva 130 pueden configurarse para expandirse a un diámetro que es más grande que un orificio de tejido 150 de modo que cuando la válvula cardíaca protésica 100 se expande hacia el orificio de tejido 150, puede asentarse firmemente en él. Según otra realización, el bastidor exterior 120 puede comprender uno o más anclajes (no se muestran) configurados para unirse al sitio de implante, como, por ejemplo, un orificio de tejido 150, para asegurar la válvula cardíaca protésica 100 al sitio de implante.

Se aprecia que se prevén otros elementos o medios para acoplar la válvula cardíaca protésica 100 a un sitio de implante. A modo de ejemplo, pero sin limitación a ello, otros medios como, por ejemplo, medios mecánicos y adhesivos, pueden usarse para acoplar la válvula cardíaca protésica 100 a un conducto sintético o biológico.

Como se describirá más adelante, la realización de la válvula cardíaca protésica 100 quirúrgica puede o puede no tener la configuración en zigzag dado que la válvula cardíaca protésica 100 quirúrgica puede ser de un diámetro fijo y no necesitar tener que utilizarse para comprimirse y volver a expandirse.

Manguito de sutura

Según una realización de la válvula cardíaca protésica quirúrgica, la válvula cardíaca protésica 100 además comprende un manguito de sutura 190 alrededor de una superficie exterior 126a de bastidor exterior según una realización, como se muestra en la Figura 4B. El manguito de sutura 190 es utilizable para proveer una estructura que recibe la sutura para acoplarse al sitio de implante. El manguito de sutura 190 puede comprender cualquier material apropiado como, por ejemplo, pero sin limitación, poliéster doble velour. El manguito de sutura 190 puede ubicarse de manera circunferencial alrededor de un perímetro del bastidor exterior 120. Los manguitos de sutura son conocidos en la técnica.

#### Bastidor de valva

Con referencia, nuevamente, a las Figuras 1C y 2B, el bastidor de valva 130 es un miembro, en general, tubular que define múltiples ventanas de valva 137 acopladas juntas mediante la conexión de elementos de bastidor 139, según una realización. El bastidor de valva 130 comprende un primer extremo 131a de bastidor de valva y un segundo extremo 131b de bastidor de valva opuesto al primer extremo 131a de bastidor de valva. El bastidor de valva 130 comprende una superficie exterior 132a de bastidor de valva y una superficie interior 132b de bastidor de valva opuesta a la superficie exterior 132a de bastidor de valva, como se muestra en la Figura 5A. El primer extremo 131a de bastidor de valva y el segundo extremo 131b de bastidor de valva definen una configuración, en general, en zigzag para facilitar la flexión alrededor de puntos de flexión 179, lo cual facilita la compresión y expansión entre diferentes diámetros para la compresión en un dispositivo de administración y la expansión por un balón para las realizaciones de válvula cardíaca protésica 100 transcáteter, según se explica, en general, para el bastidor exterior 120. Como se describirá más adelante, la realización de la válvula cardíaca protésica 100 quirúrgica puede o puede no tener la configuración en zigzag dado que la válvula cardíaca protésica 100 quirúrgica puede ser de un diámetro fijo y no necesitar tener que utilizarse para comprimirse y volver a expandirse.

Puede hacerse referencia al bastidor de valva 130 en un sentido general como un *stent* o un bastidor.

El bastidor de valva 130 define un patrón repetitivo predeterminado, como se muestra en la Figura 2B, según una realización. El bastidor de valva 130 define tres ventanas de valva 137 interconectadas que tienen una forma sustancialmente triangular. Cada una de las ventanas de valva 137 incluye dos lados de ventana de valva 133, una base de ventana de valva 134, y una parte superior de ventana de valva 135. En la presente realización, la base de ventana de valva 134 define un punto de flexión 179 que se describirá más abajo. Un lado de ventana de valva 133 y una parte superior de ventana de valva 135 de una ventana de valva 137 se interconectan con un lado de ventana de valva 133 de una ventana de valva 137 adyacente.

El bastidor de valva 130 define cualquier número de características y formas geométricas que facilitan la compresión y expansión circunferencial sustancialmente uniforme. El bastidor de valva 130 puede comprender un tubo cortado, o cualquier otro elemento apropiado para el propósito particular. El bastidor de valva 130 puede grabarse, cortarse, cortarse con láser o estamparse en un tubo o una lámina de material, con la lámina luego formada en una estructura sustancialmente cilíndrica. De manera alternativa, un material alargado, como, por ejemplo, un cable, una tira plegable, o una serie de ellos, puede plegarse o trenzarse y formarse en una estructura sustancialmente cilíndrica en donde las paredes del cilindro comprenden una estructura abierta que es comprimible a un diámetro más pequeño en una manera, en general, uniforme y circunferencial y expandible a un diámetro más grande.

El bastidor de valva 130 puede comprender cualquier material metálico o polimérico biocompatible. Por ejemplo, el bastidor de valva 130 puede comprender un material como, por ejemplo, pero sin limitación, nitinol, aleación de cobalto-níquel, acero inoxidable, o polipropileno, homopolímero de acetilo, copolímero de acetilo, ePTFE, otras aleaciones o polímeros, o cualquier otro material biocompatible que tenga propiedades físicas y mecánicas adecuadas para funcionar según se describe en la presente memoria.

Como se describirá en mayor detalle más abajo, una película 160 se dispone en cada una de las tres ventanas de valva 137 para formar una valva 140. Realizaciones adicionales se describirán más abajo en donde la ventana de valva 137 define formas diferentes de una forma sustancialmente triangular, incluidas, pero sin limitación, una forma parabólica y una forma de trapecio, con y sin una parte superior de ventana de valva 135, apropiada para un propósito particular de una realización de una válvula cardíaca protésica 100 quirúrgica y transcáteter.

Las Figuras 7A y 7B son vistas laterales de realizaciones alternativas del bastidor de valva 130a, 130b en donde el bastidor de valva se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva. El bastidor de valva 130a incluye ventanas de valva 137a que tienen una forma sustancialmente triangular que define una base de ventana de valva 134a puntiaguda. El bastidor de valva 130b incluye ventanas de valva 137b que tienen una forma sustancialmente triangular que define una base de ventana de valva 134b plana. La base de ventana de valva 134b plana puede usarse para definir la base de valva 143. El bastidor de valva 130a consta de una disposición, en general, cilíndrica, de tres ventanas de valva 137a en forma triangular, cuyos centros están espaciados por 120°. La realización del bastidor de valva 130a de la Figura 7A es sustancialmente igual a la realización del bastidor de valva 130 que se muestra en la Figura 2B. El bastidor de valva 130, como se muestra en la Figura 2B, tiene un primer extremo 131a de bastidor de valva y un segundo extremo 131b de bastidor de valva opuesto al primer extremo 131a de bastidor de valva.

Las Figuras 8A-8C son vistas laterales de realizaciones alternativas del bastidor de valva 130c-130e en donde el bastidor de valva se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva. El bastidor de valva 130c incluye ventanas de valva 137c que tienen una forma sustancialmente triangular que define una base de ventana de valva 134c puntiaguda. El bastidor de valva 130d incluye ventanas de valva 137d que tienen una forma sustancialmente parabólica que define una base de ventana de valva 134d redondeada. La base de ventana de valva 134b plana puede usarse para definir la base de valva. El bastidor de valva 130e incluye ventanas de valva 137e que tienen una forma sustancialmente triangular que define una base de ventana de valva 134c puntiaguda pero que no tienen una parte superior de ventana de valva.

La Figura 8D es una vista lateral de una realización alternativa del bastidor de valva 130f en donde el bastidor de valva 130f se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva. El bastidor de valva 130f incluye ventanas de valva 137f que tienen una forma sustancialmente de trapecio isósceles que define una base de ventana de valva 134f plana. La base de ventana de valva 134f plana puede usarse para definir la base de valva. Según otras realizaciones de la válvula protésica, cada valva 140f tiene sustancialmente la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva 141f, una base de valva 143f y un borde libre de valva 142f opuesto a la base de valva 143f, en donde los dos lados de valva 141f divergen desde la base de valva 143f, en donde la base de valva 143f es sustancialmente plana, como se muestra en líneas punteadas en la Figura 8D.

La Figura 8E es una vista lateral de una realización alternativa del bastidor de valva 130g en donde el bastidor de valva 130g se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva. El bastidor de valva 130g incluye ventanas de valva 137g que tienen una forma sustancialmente de trapecio isósceles que define una base de ventana de valva 134g plana. La base de ventana de valva 134g plana puede usarse para definir la base de valva. Según otras realizaciones de la válvula protésica, cada valva 140g tiene sustancialmente la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva 141g, una base de valva 143g y un borde libre de valva 142g opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de valva 141g divergen desde la base de valva 143g, en donde la base de valva 143g es sustancialmente plana, como se muestra en líneas punteadas en la Figura 8E.

El bastidor comprende múltiples ventanas de valva 137f espaciadas, cada zona de fijación de valva define sustancialmente un triángulo isósceles interconectado por un elemento de base 138f, en donde cada lado de ventana de valva se define por un lado de un triángulo y un lado de un triángulo adyacente, y en donde cada base de ventana de valva se define por el elemento de base 138f.

La Figura 7A es una representación de otra realización de un bastidor de valva 130a desenrollado a una orientación plana. El bastidor de valva 130a comprende elementos de bastidor 139 apropiados para afectar la compresión y expansión, según sea necesario para la colocación intravascular. La ventana de valva 137a se define por dos lados de ventana de valva 133a que coinciden en una base de ventana de valva 134a. Una valva 140 se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140 dentro de la ventana de valva 137a. Los lados de valva 141 se acoplan a los lados de ventana de valva 133a y la base de valva 143 se acopla a la base de ventana de valva 134a.

La Figura 7B es una representación de otra realización de un bastidor de valva 130b desenrollado a una orientación plana. La ventana de valva 137b se define por dos lados de ventana de valva 133b que coinciden en una base de ventana de valva 134b que es alargada y horizontal con el eje de válvula. Una valva 140 se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140 dentro de la ventana de valva 137a. Los lados de valva 141 se acoplan a los lados de ventana de valva 133a y la base de valva 143b se acopla a la base de ventana de valva 134a. La base de ventana de valva 134b es plana de modo que la valva se pliega desde una base plana durante la apertura y el cierre.

La Figura 8A es una representación de otra realización de un bastidor de valva 130c desenrollado a una orientación plana. El bastidor de valva 130c comprende elementos de bastidor 139 apropiados para afectar la compresión y expansión, según sea necesario para la colocación intravascular. La ventana de valva 137c se define por dos lados de ventana de valva 133c que coinciden en una base de ventana de valva 134c. Una valva 140 se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140 dentro de la ventana de valva 137c. Los lados de valva 141 se acoplan a los lados de ventana de valva 133c y la base de valva 143c se acopla a la base de ventana de valva 134c.

La Figura 8B es una representación de otra realización de un bastidor de valva 130d desenrollado a una orientación plana. El bastidor de valva 130d comprende elementos de bastidor 139 apropiados para afectar la compresión y expansión, según sea necesario para la colocación intravascular. La ventana de valva 137d se define por dos lados de ventana de valva 133d que coinciden en una base de ventana de valva 134d. Una valva 140 se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140 dentro de la ventana de valva 137d. Los lados de valva 141 se acoplan a los lados de ventana de valva 133d y la base de valva 143d se acopla a la base de ventana de valva 134d. Los lados de ventana de valva 133d definen una forma parabólica.

La Figura 8C es una representación de otra realización de un bastidor de valva 130e desenrollado a una orientación plana. El bastidor de valva 130e comprende elementos de bastidor 139 apropiados para afectar la compresión y expansión, según sea necesario para la colocación intravascular. La ventana de valva 137e se define por dos lados



de ventana de valva 133e que coinciden en una base de ventana de valva 134e. Una valva 140 se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140 dentro de la ventana de valva 137e. Los lados de valva 141 se acoplan a los lados de ventana de valva 133e y la base de valva 143e se acopla a la base de ventana de valva 134a.

5 La Figura 8D es una vista lateral de una realización alternativa del bastidor de valva 130f en donde el bastidor de valva 130f se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva 130f, de una válvula que se muestra sustancialmente como la válvula cardíaca protésica 100 de las Figuras 11A y 11B. Una valva 140f se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140f dentro de la ventana de valva 137f, la ventana de valva 137f definiéndose por los lados de ventana de valva 133f y la base de ventana de valva 134f. Los dos lados de valva 141f divergen desde la base de valva 143f, en donde la base de valva 143f es sustancialmente plana, con el borde libre de valva 142f opuesto a la base de valva 143f, como se muestra en líneas punteadas en la Figura 8D. El bastidor de valva 130f además define soportes de comisura 136 desde los cuales se extiende el borde libre de valva 142f.

15 La Figura 8E es una vista lateral de una realización alternativa del bastidor de valva 130g en donde el bastidor de valva 130g se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva 130g. Una valva 140g se muestra en línea punteada para representar dónde se ubica la valva 140g dentro de la ventana de valva 137g, la ventana de valva 137g definiéndose por los lados de ventana de valva 133g y la base de ventana de valva 134g. Los dos lados de valva 141g divergen desde la base de valva 143g, en donde la base de valva 143g es sustancialmente plana, con el borde libre de valva 142g opuesto a la base de valva 143g, como se muestra en líneas punteadas en la Figura 8E. El bastidor de valva 130g comprende múltiples elementos de bastidor de valva que definen múltiples triángulos isósceles interconectados por una base de ventana de valva 134g que define ventanas de valva 137g que definen trapecios isósceles. Cada lado de ventana de valva 133g se define por un lado de un triángulo y un lado de un triángulo adyacente.

25 La Figura 8F es una vista lateral de una realización alternativa del bastidor de valva 130h en donde el bastidor de valva 130h se ha cortado de manera longitudinal y se presenta abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valva 130h. El bastidor de valva 130h comprende un elemento de base 138h y múltiples elementos de pala 170 espaciados interconectados por el elemento de base 138h. Cada ventana de valva 137h se define por un lado de pala 175 de un elemento de pala 170 y un lado de pala 175 de un elemento de pala 170 adyacente, y en donde cada base de ventana de valva 134h se define por el elemento de base 138h. El lado de pala 175 no se extiende al elemento de base 138h. En virtud de la geometría, la valva 140h, durante la apertura y cierre, se flexionará alrededor del lado de pala 175 y hacia el elemento de base 138h definiendo una ventana de valva 137h parcialmente sin bastidor donde la valva 140 no se flexiona directamente de manera adyacente a un elemento de bastidor 139, definiendo una zona de fijación 163. La base de valva 143h puede definirse a una distancia del elemento de base 138h de modo que la base de valva 143h no se flexiona directamente de manera adyacente al elemento de base 138h. En la presente memoria, se hace referencia a una base de ventana de valva que no es directamente adyacente al elemento de base 138h o a la base de ventana de valva 134h como una base de ventana de valva virtual 134v, virtual en el sentido de que no se define directamente por un elemento de bastidor. Según una realización de la válvula cardíaca protésica, cada valva 140h toma sustancialmente la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva 141h, una base de valva 143h y un borde libre de valva 142h opuesto a la base de valva 143h, en donde los dos lados de valva 141h divergen desde la base de valva 143h, en donde la base de valva 143h es sustancialmente plana, como se muestra en líneas punteadas en la Figura 8F.

Según una realización, el bastidor de valva comprende un primer extremo de bastidor y un segundo extremo de bastidor opuesto al primer extremo de bastidor, la ventana de valva teniendo una forma determinada, al menos en parte, mediante la envoltura de un trapecio isósceles bidimensional en la forma tubular del bastidor, el trapecio isósceles teniendo una base y dos lados que divergen desde la base, y en donde un lado de los trapecios isósceles adyacentes coincide en el segundo extremo del bastidor.

En otra realización, sustancialmente como se muestra en la Figura 8F, una primera capa de película 160a se acopla a una superficie interior de bastidor de valva 132b del bastidor de valva 130h y una segunda capa de película 160b se acopla a una superficie exterior de bastidor de valva 132a del bastidor de valva 130h opuesta a la superficie interior de bastidor de valva 132b. La primera capa de película 160 y la segunda capa de película 160b se acoplan juntas para definir una zona de fijación 163.

Según se ha descrito previamente, la base de ventana de valva puede usarse para definir la base de valva 143 según las realizaciones. Asimismo, según se ha descrito previamente, la base de valva 143 puede definirse como una base de ventana de valva virtual 134v por una línea de pliegue 145 en la película 160 en la región de pliegue 144 espaciada de la base de ventana de valva 134, como se muestra en las Figuras 1A, 1B y 2B. Se aprecia que hay muchas realizaciones del bastidor exterior que tienen configuraciones apropiadas para el propósito particular.

La Figura 10A es una vista lateral del despiece de otra válvula cardíaca protésica que comprende un bastidor de valva 1130 que tiene una forma, en general, tubular, y un bastidor exterior 1120 que tiene una forma, en general, tubular

que se acoplan por un miembro de unión mecánica 1110, según otra realización. La Figura 10B es una vista montada de la realización de la Figura 10A.

Según se ha descrito previamente, la base de ventana de valva puede usarse para definir la base de valva según las realizaciones. Asimismo, según se ha descrito previamente, la base de valva puede definirse como una base de valva virtual 134v por una línea de pliegue 145 en la película 160 en la región de pliegue 144 espaciada de la base de ventana de valva, como se muestra en las Figuras 1B y 2B. Se aprecia que hay muchas realizaciones del bastidor de valva que tienen configuraciones apropiadas para el propósito particular.

En las realizaciones de válvula cardíaca protésica 100 transcáteter, el bastidor de valva 130 es comprimible, elásticamente, plásticamente, o de ambas maneras, para obtener un diámetro relativamente pequeño para alojar el montaje y administración percutánea transcáteter.

El bastidor de valva 130 puede comprender, por ejemplo, pero sin limitación, cualquier material biocompatible metálico o polimérico elásticamente deformable, según las realizaciones. El bastidor de valva 130 puede comprender un material con memoria de forma como, por ejemplo, nitinol, una aleación de níquel-titanio. Otros materiales apropiados para el bastidor de valva 130 incluyen, pero sin limitación, otras aleaciones de titanio, acero inoxidable, aleación de cobalto-níquel, polipropileno, homopolímero de acetilo, copolímero de acetilo, otras aleaciones o polímeros, o cualquier otro material biocompatible que tenga propiedades físicas y mecánicas adecuadas para funcionar como un bastidor de valva 130 según se describe en la presente memoria.

Según una realización, el bastidor de valva 130 y el bastidor exterior 120 comprenden un material con memoria de forma utilizable para flexionarse bajo carga y retener su forma original cuando la carga se retira y, por consiguiente, permitir que el bastidor de valva 130 y el bastidor exterior 120 se autoexpandan de una forma comprimida a una forma predeterminada. El bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120 pueden comprender materiales iguales o diferentes. Según una realización, el bastidor de valva 130 es deformable plásticamente para expandirse por un balón. En otra realización, el bastidor exterior 120 es deformable elásticamente para autoexpandirse.

#### Película

La película 160 es, en general, cualquier material tipo lámina que es biológicamente compatible y se configura para acoplar las valvas al bastidor de valva, según las realizaciones. Se comprende que el término "película" se usa, en general, para uno o más materiales biocompatibles apropiados para un propósito particular. Las valvas 140 también constan de la película 160.

Según una realización, la película 160 no es de una fuente biológica y es suficientemente flexible y fuerte para el propósito particular como, por ejemplo, un polímero biocompatible. En una realización, la película 160 comprende un polímero biocompatible que se combina con un elastómero, al que se hace referencia como un compuesto.

Se comprende también que la película 160 que se acopla al bastidor exterior 120 puede no ser la misma película 160 que se acopla al bastidor de valva 130, según las realizaciones. Detalles de varios tipos de película 160 se describen más abajo. En una realización, la película 160 puede formarse a partir de un material, en general, tubular, para cubrir, al menos parcialmente, el bastidor exterior 120 y bastidor de valva 130. La película 160 puede comprender uno o más de una membrana, material compuesto, o laminado. Detalles de varios tipos de película 160 se describen más abajo.

#### Valva

Cada ventana de valva 137 se provee con una película 160, la cual se acopla a una porción de los lados de ventana de valva 133 con la película 160 definiendo una valva 140. Cada valva 140 define un borde libre de valva 142 y una base de valva 143, según una realización. Como se describirá más abajo, se anticipa que pueden proveerse múltiples realizaciones de configuraciones de base de valva. Según una realización, la película 160 se acopla a una porción de los lados de ventana de valva 133 y a la base de ventana de valva 134 donde la valva 140 se define por la porción de los lados de ventana de valva 133 y a la base de ventana de valva 134. Según otra realización, la película 160 se acopla a una porción de los lados de ventana de valva 133 pero no a la base de ventana de valva 134 del bastidor de valva 130 donde la valva 140 se define por la porción de los lados de ventana de valva 133 y a una base de valva virtual 143v definida en una región de pliegue 144, como se describirá más abajo.

La forma de las valvas 140 se define en parte por la forma de la ventana de valva 137 y el borde libre de valva 142. Como se describirá más abajo según una realización, la forma de las valvas 140 también depende, en parte, de un proceso que induce a un pliegue en la línea de pliegue 145 a definir una base de valva virtual 143v, como se describirá más abajo, para conferir una forma predeterminada a la valva 140. Dado que el alto esfuerzo de plegado se ubica en la base de valva, definir una base de valva virtual 143v que no está unida a la base de ventana de valva 134 puede reducir la posibilidad de desgarrar de la valva 140 en la interfaz base de valva 143 - base de ventana de valva 134. También puede reducir la acumulación y el estancamiento de sangre en la base de valva en comparación con una base de valva redondeada.

Cuando las valvas 140 se encuentran en una posición totalmente abierta, la válvula cardíaca protésica 100 presenta un orificio de válvula 102 sustancialmente circular, como se muestra en la Figura 3A. El flujo fluido se permite a través del orificio de válvula 102 cuando las valvas 140 se encuentran en una posición abierta.

Mientras las valvas 140 funcionan en ciclos entre las posiciones abierta y cerrada, las valvas 140, en general, se flexionan alrededor de la base de valva 143 y la porción de los lados de ventana de valva 133 a los cuales se acopla la valva. Cuando la válvula cardíaca protésica 100 está cerrada, en general, alrededor de la mitad de cada borde libre de valva 142 colinda con una mitad adyacente de un borde libre de valva 142 de una valva 140 adyacente, como se muestra en la Figura 3B. Las tres valvas 140 de la realización de la Figura 3B coinciden en un punto triple 148. El orificio de válvula 102 se bloquea cuando las valvas 140 están en la posición cerrada y detienen el flujo fluido.

La Figura 3B es una vista axial de una realización de una válvula cardíaca protésica en una configuración cerrada. Cada valva 140 incluye una región central 182 y dos regiones laterales 184 en lados opuestos de la región central 182. La región central 182 se define, sustancialmente, por la forma de un triángulo isósceles definido por dos lados 183 de región central, la base de valva 143 y el borde libre de valva 142. Los dos lados 183 de la región central convergen de la base de valva 143 al borde libre de valva 142. Cada una de las regiones laterales 184 tiene sustancialmente la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados 183 de región central, uno de los lados de valva 141 y el borde libre de valva 142. En la Figura 3B, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas para mostrar mejor las características pero se comprende que una válvula cardíaca protésica 100 totalmente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140 unidos para la coaptación bajo la influencia de la presión de fluido corriente abajo que resulta en el cierre de la válvula para evitar que la sangre corriente abajo fluya de manera retrógrada a través de la válvula.

La Figura 14 es una vista axial de una realización de una válvula cardíaca protésica en una configuración cerrada. Cada valva 140 incluye una región central 182 y dos regiones laterales 184 en lados opuestos de la región central 182. La región central 182 se define, sustancialmente, por la forma de un triángulo isósceles definido por dos lados 183 de región central, la base de valva 143 y el borde libre de valva 142. Los dos lados 183 de región central convergen de la base de valva 143 al borde libre de valva 142. Cada una de las regiones laterales 184 tiene, sustancialmente, la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados 183 de región central, uno de los lados de valva 141 y el borde libre de valva 142. En la Figura 14, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas para mostrar mejor las características pero se comprende que una válvula cardíaca protésica 100 totalmente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140 unidos para la coaptación bajo la influencia de la presión de fluido corriente abajo que resulta en el cierre de la válvula para evitar que la sangre corriente abajo fluya de manera retrógrada a través de la válvula.

La Figura 15 es una vista axial de una realización de una válvula cardíaca protésica en una configuración cerrada. Cada valva 140 incluye una región central 182 y dos regiones laterales 184 en lados opuestos de la región central 182. La región central 182 se define, sustancialmente, por la forma de un triángulo isósceles definido por dos lados 183 de región central, la base de valva 143 y el borde libre de valva 142. Los dos lados 183 de región central convergen de la base de valva 143 al borde libre de valva 142. Cada una de las regiones laterales 184 tiene sustancialmente la forma de un triángulo y cada una se define por uno de los lados 183 de región central, uno de los lados de valva 141 y el borde libre de valva 142. En la Figura 15, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas para mostrar mejor las características pero se comprende que una válvula cardíaca protésica 100 totalmente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140 unidos para la coaptación bajo la influencia de la presión de fluido corriente abajo que resulta en el cierre de la válvula para evitar que la sangre corriente abajo fluya de manera retrógrada a través de la válvula.

Según una realización, cada una de las dos regiones laterales 184 y la región central 182 son sustancialmente planas cuando la válvula cardíaca protésica 100 está en la posición cerrada.

La valva 140 puede configurarse para accionarse a un diferencial de presión en la sangre provocado, por ejemplo, por la contracción de un ventrículo o una aurícula del corazón, dicho diferencial de presión resultando, normalmente, de una presión de fluido que se acumula en un lado de la válvula cardíaca protésica 100 cuando está cerrada. A medida que la presión en un lado de entrada de la válvula cardíaca protésica 100 aumenta por encima de la presión en el lado de salida de la válvula cardíaca protésica 100, la valva 140 se abre y la sangre fluye a través de ella. Mientras la sangre fluye a través de la válvula cardíaca protésica 100 hacia una cámara vecina o vaso sanguíneo, la presión se iguala. A medida que la presión en el lado de salida de la válvula cardíaca protésica 100 aumenta por encima de la presión arterial en el lado de entrada de la válvula cardíaca protésica 100, la valva 140 vuelve a la posición cerrada y, en general, previene el flujo retrógrado de la sangre a través del lado de entrada de la válvula cardíaca protésica 100.

Se comprende que el bastidor de valva 130 puede comprender cualquier número de ventanas de valva 137 y, por consiguiente, valvas 140, apropiadas para un propósito particular, según las realizaciones. Se prevén bastidores de valva 130 que comprenden una, dos, tres o más ventanas de valva 137 y valvas 140 correspondientes.

Según una realización de una válvula cardíaca protésica 100 transcáteter, con referencia a las Figuras 1D-1E, la válvula cardíaca protésica 100 puede comprimirse en una configuración contraída que tiene un diámetro más pequeño

y se expande hacia una configuración expandida de modo que la válvula cardíaca protésica 100 puede administrarse mediante catéter en la configuración contraída y expandirse después del despliegue dentro del orificio de tejido 150, como se muestra en la Figura 4A. El bastidor exterior 120 puede ser utilizable para recuperar la uniformidad circunferencial cuando ocurre la transición de la configuración contraída a la configuración expandida.

## 5 Película de valva

La película 160 que forma la valva 140 puede comprender cualquier tejido biológico o materiales sintéticos biocompatibles lo suficientemente flexibles y que cumplen los requisitos como, por ejemplo, un polímero biocompatible. En una realización, la valva 140 comprende un polímero biocompatible que se combina con un elastómero, al que se hace referencia como un compuesto. Un material según una realización incluye un material compuesto que comprende una membrana de fluoropolímero expandido, que comprende múltiples espacios dentro de una matriz de fibrillas, y un material elastomérico. Debe apreciarse que múltiples tipos de membranas de fluoropolímero y múltiples tipos de materiales elastoméricos pueden combinarse para formar un laminado mientras permanecen dentro del alcance de la presente descripción. Debe apreciarse también que el material elastomérico puede incluir múltiples elastómeros, múltiples tipos de componentes no elastoméricos como, por ejemplo, rellenos inorgánicos, agentes terapéuticos, marcadores radiopacos y similares mientras permanecen dentro del alcance de la presente descripción.

Según una realización, el material compuesto incluye un material de fluoropolímero expandido fabricado de membrana de ePTFE porosa, por ejemplo como se describe, en general, en la Patente de Estados Unidos No. 7,306,729 a favor de Bacino.

El fluoropolímero expandible, usado para formar el material de fluoropolímero expandido descrito, puede comprender un homopolímero PTFE. En realizaciones alternativas, pueden usarse mezclas de PTFE, PTFE modificado expandible y/o copolímeros expandidos de PTFE. Ejemplos no restrictivos de materiales de fluoropolímero apropiados se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5,708,044, a favor de Branca, Patente de Estados Unidos No. 6,541,589, a favor de Baillie, Patente de Estados Unidos No. 7,531,611, a favor de Sabol y otros, Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 11/906,877, a favor de Ford, y Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 12/410,050, a favor de Xu y otros.

La membrana de fluoropolímero expandido puede comprender cualquier microestructura apropiada para lograr el rendimiento de valva deseado. Según una realización, el fluoropolímero expandido comprende una microestructura de nodos interconectados por fibrillas como, por ejemplo, se describe en la Patente de Estados Unidos No. 3,953,566 a favor de Gore. Las fibrillas se extienden radialmente desde los nodos en múltiples direcciones, y la membrana tiene una estructura, en general, homogénea. Las membranas que tienen dicha microestructura pueden, normalmente, exhibir una relación de resistencia a la tensión de matriz en dos direcciones ortogonales de menos de 2 y, posiblemente, de menos de 1,5.

En otra realización, la membrana de fluoropolímero expandido tiene una microestructura de sustancialmente solo fibrillas, como enseña, en general, la Patente de Estados Unidos No. 7,306,729, a favor de Bacino. La membrana de fluoropolímero expandido que tiene sustancialmente solo fibrillas puede poseer una área de superficie alta como, por ejemplo, mayor que 20m<sup>2</sup>/g, o mayor que 25m<sup>2</sup>/g y, en algunas realizaciones, puede proveer un material con resistencia altamente equilibrada que tiene un producto de resistencias a la tensión de matriz en dos direcciones ortogonales de al menos 1,5 x 10<sup>5</sup> MPa<sup>2</sup>, y/o una relación de resistencias de tensión de matriz en dos direcciones ortogonales de menos de 4 y, posiblemente, de menos de 1,5.

La membrana de fluoropolímero expandido puede adaptarse para tener cualquier grosor y masa apropiada para lograr el rendimiento de valva deseado. A modo de ejemplo, pero sin limitación a ello, la valva 140 comprende una membrana de fluoropolímero expandido que tiene un grosor de alrededor de 0,1 µm. La membrana de fluoropolímero expandido puede poseer una masa por área de alrededor de 1,15 g/m<sup>2</sup>. Las membranas según una realización de la invención pueden tener resistencias a la tensión de matriz de alrededor de 411 MPa en la dirección longitudinal y 315 MPa en la dirección transversal.

Materiales adicionales pueden incorporarse a los poros o dentro del material de las membranas o entre capas de membranas para mejorar las propiedades deseadas de la valva. Los materiales compuestos descritos en la presente memoria pueden adaptarse para tener cualquier grosor y masa apropiada para lograr el rendimiento de valva deseado. Los materiales compuestos según las realizaciones pueden incluir membranas de fluoropolímero y tener un grosor de alrededor de 1,9 µm y una masa por área de alrededor de 4,1 g/m<sup>2</sup>.

La membrana de fluoropolímero expandido combinada con elastómero para formar un material compuesto provee los elementos de la presente descripción con los atributos de rendimiento requeridos para el uso en aplicaciones de implante flexural de ciclo alto como, por ejemplo, las valvas de válvula cardíaca protésica, en varias maneras. Por ejemplo, la incorporación del elastómero puede mejorar el rendimiento de la fatiga de la valva mediante la eliminación o reducción de la rigidez observada con materiales solo de ePTFE. Además, puede reducir la probabilidad de que el material experimente una deformación de conjunto permanente como, por ejemplo, arrugas o pliegues, que pueden resultar en un rendimiento comprometido. En una realización, el elastómero ocupa esencialmente todo el volumen o

espacio del poro dentro de la estructura porosa de la membrana de fluoropolímero expandido. En otra realización, el elastómero está presente en sustancialmente todos los poros de la al menos una capa de fluoropolímero. El hecho de que el elastómero llene el volumen del poro o esté presente en sustancialmente todos los poros reduce el espacio en el cual materiales extraños pueden incorporarse, de manera no deseada, al compuesto. Un ejemplo de dicho material extraño es el calcio que puede incorporarse a la membrana a partir del contacto con la sangre. Si el calcio se incorpora al material compuesto, según su uso en una valva de válvula cardíaca protésica, por ejemplo, el daño mecánico puede ocurrir durante los ciclos abiertos y cerrados y, por consiguiente, llevar a la formación de agujeros en la valva y a la degradación en la hemodinámica.

En una realización, el elastómero que se combina con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluoro metil vinil éter (PMVE), como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 7,462,675 a favor de Chang y otros. Según se describe más arriba, el elastómero se combina con la membrana de fluoropolímero expandido de modo que el elastómero ocupa sustancialmente todo el espacio vacío o poros dentro de la membrana de fluoropolímero expandido para formar un material compuesto. Dicho llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido con elastómero puede llevarse a cabo por una variedad de métodos. En una realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de disolver el elastómero en un disolvente apropiado para crear una solución con una viscosidad y tensión de superficie que es apropiada para fluir, parcial o totalmente, hacia los poros de la membrana de fluoropolímero expandido y permitir que el disolvente se evapore, dejando el relleno detrás.

En una realización, el material compuesto comprende tres capas: dos capas exteriores de ePTFE y una capa interior de un fluoroelastómero dispuesto entre ellas. Fluoroelastómeros adicionales pueden ser apropiados y se describen en la Publicación de Estados Unidos No. 2004/0024448 a favor de Chang.

En otra realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de administrar el relleno mediante una dispersión para llenar, parcial o totalmente, los poros de la membrana de fluoropolímero expandido.

En otra realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de poner la membrana porosa de fluoropolímero expandido en contacto con una lámina del elastómero bajo condiciones de calor y/o presión que permitan al elastómero fluir hacia los poros de la membrana de fluoropolímero expandido.

En otra realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de polimerizar el elastómero dentro de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido mediante, primero, el llenado de los poros con un prepolímero del elastómero y luego mediante el curado al menos parcialmente del elastómero.

Después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, las valvas construidas a partir de materiales de fluoropolímero o ePTFE en general funcionan mejor con porcentajes crecientes de elastómero, lo cual resulta en duraciones de ciclos significativamente aumentadas. En una realización, el elastómero combinado con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluoro metil vinil éter, como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 7,462,675 a favor de Chang y otros, y otras referencias que serán conocidas para las personas con experiencia en la técnica. Otros polímeros biocompatibles que pueden ser apropiados para su uso en la valva incluyen, pero sin limitación, los grupos de uretanos, siliconas (organopolisiloxanos), copolímeros de silicio-uretano, copolímeros de estireno/isobutileno, poliisobutileno, polietileno-co-poli(vinil acetato), copolímeros de poliéster, copolímeros de nailon, polímeros de hidrocarburos fluorados y copolímeros o mezclas de cada uno de los anteriores.

#### Otras consideraciones

Según una realización, la válvula cardíaca protésica puede configurarse para evitar la interferencia con un sistema de conducción del corazón no cubriendo una rama fascicular en el ventrículo izquierdo cuando se implanta, como puede encontrarse con un procedimiento de reemplazo de válvula aórtica. Por ejemplo, la válvula cardíaca protésica puede comprender una longitud de menos de alrededor de 25 mm o menos de alrededor de 18 mm. La válvula cardíaca protésica puede también comprender una relación de aspecto de menos de uno, en donde la relación describe la relación entre la longitud de la válvula cardíaca protésica con el diámetro funcional expandido. Sin embargo, la válvula cardíaca protésica puede construirse en cualquier longitud y, de manera más general, de cualquier dimensión deseable.

En una realización transcáteter, en un estado contraído, la válvula cardíaca protésica puede tener un perfil contraído que es menor que alrededor del 35% del perfil expandido. Por ejemplo, la válvula cardíaca protésica 100 que comprende un diámetro expandido de 26 mm puede tener un diámetro contraído de menos de alrededor de 8 mm, o menos de alrededor de 6 mm. La diferencia de porcentaje en diámetro depende de las dimensiones y materiales de la válvula cardíaca protésica y sus diferentes aplicaciones y, por lo tanto, la diferencia de porcentaje real no se encuentra limitada por la presente descripción.

La válvula cardíaca protésica puede además comprender un agente bioactivo. Los agentes bioactivos pueden cubrirse en una porción o en la totalidad de la película 160 para la liberación controlada de los agentes una vez que se implanta la válvula cardíaca protésica. Los agentes bioactivos pueden incluir, pero sin limitación, agentes vasodilatadores, anticoagulantes, antiplaquetarios, antitrombogénicos como, por ejemplo, pero sin limitación, la heparina. Otros agentes bioactivos pueden incluir también, pero sin limitación, agentes como, por ejemplo, agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluidos productos naturales como, por ejemplo, alcaloides de la vinca (a saber, vinblastina, vincristina, y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (a saber, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomycin D) daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios como, por ejemplo, inhibidores de IIb/IIIa G(GP) y antagonistas del receptor de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos como, por ejemplo, mostaza nitrogenada (mecloreteamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, streptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos como, por ejemplo, análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (a saber, estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (como, por ejemplo, activador del plasminógeno de tejido, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorios; antiseoretos (breveldin); antiinflamatorios: como, por ejemplo, esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 $\alpha$ -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, a saber aspirina; derivados del para-aminofenol, a saber acetaminofén; ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroaril acéticos (tolmetina, diclofenac y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueantes de receptores de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y combinaciones de ellos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR, e inhibidores de quinasa de transducción de señales del receptor del factor de crecimiento; retinoides; inhibidores de ciclinas/CDK; inhibidores de la co-enzima HMG reductasa (estatinas); e inhibidores de la proteasa.

#### Sistema de administración transcatéter

En una realización, con referencia a la Figura 4A, un sistema de administración de válvula 500 comprende una válvula cardíaca protésica 100 que tiene una configuración contraída y una configuración expandida como se ha descrito previamente y un catéter flexible alargado 480 como, por ejemplo, un catéter con balón, configurado para desplegar la válvula cardíaca protésica 100 mediante el catéter. El catéter 480 puede comprender un balón para expandir la válvula cardíaca protésica 100 y/o, si se requiere, para hacer contacto con la válvula cardíaca protésica 100 para asegurar el asentamiento apropiado. La válvula cardíaca protésica 100 puede montarse en la sección distal del catéter 480 para la administración a través de la vasculatura. Con el fin de mantener la válvula cardíaca protésica en una configuración contraída en el catéter 480, el sistema de administración de válvula puede además comprender una cubierta extraíble (no se muestra) para encajar, de manera cercana, sobre la válvula cardíaca protésica 100 transcatéter.

Un método de administración puede comprender las etapas de comprimir, de manera radial, una válvula cardíaca protésica en su configuración contraída en el extremo distal de un catéter flexible alargado que tiene extremos proximal y distal; administrar la válvula cardíaca protésica a un orificio de tejido como, por ejemplo, un orificio de válvula aórtica nativa, mediante una vía transfemoral o transapical, y expandir la válvula cardíaca protésica hacia el orificio de tejido. La válvula cardíaca protésica puede expandirse mediante el inflado de un balón.

Un método de administración puede comprender las etapas de comprimir, de manera radial, una válvula cardíaca protésica hacia su configuración contraída, en la sección distal de un catéter flexible alargado que tiene extremos proximal y distal. Una contención, que puede conectarse a un enlace que atraviesa el orificio de la válvula cardíaca protésica y el lumen del catéter, encaja alrededor de los soportes de comisura de la válvula cardíaca protésica. La válvula cardíaca protésica se administra entonces a un orificio de válvula nativa como, por ejemplo, un orificio de válvula aórtica nativa, mediante una vía de administración y se expande hacia el orificio nativo. La vía de administración puede comprender una vía transfemoral o transapical. La válvula cardíaca protésica puede expandirse mediante el inflado de un balón.

## Realizaciones quirúrgicas

Se aprecia que las realizaciones de la válvula cardíaca protésica 100 pueden implantarse de manera quirúrgica antes que mediante el uso de técnicas transcáteter. Las realizaciones de una válvula cardíaca protésica 100 implantada quirúrgicamente pueden ser sustancialmente iguales a las descritas más arriba, con el agregado de un manguito de sutura 190 adyacente a la superficie exterior de bastidor exterior 126a, que se muestra en la Figura 4B, según una realización. El manguito de sutura 190, que es conocido en la técnica, es utilizable para proveer una estructura que recibe la sutura para acoplar la válvula cardíaca protésica 100 a un sitio de implante como, por ejemplo, el orificio de tejido 150. El manguito de sutura 190 puede comprender cualquier material apropiado como, por ejemplo, pero sin limitación, poliéster doble velour. El manguito de sutura 190 puede ubicarse de manera circunferencial alrededor del bastidor exterior 120.

## Método de realización

Las realizaciones descritas en la presente memoria también pertenecen a un método para llevar a cabo las realizaciones de la válvula cardíaca protésica 100 según se describe en la presente memoria. Con el fin de llevar a cabo las diferentes realizaciones, puede usarse un mandril 710 cilíndrico. Con referencia a la Figura 9A, el mandril 710 comprende una forma estructural utilizable para recibir el bastidor exterior 120 en él.

Con referencia a las Figuras 9A y 9B, una realización de un método para llevar a cabo una válvula cardíaca protésica 100 comprende las etapas de envolver una primera capa de película 160, p.ej., un compuesto según se describe en la presente memoria, en una forma tubular alrededor del mandril 710; colocar el bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120 sobre la primera capa de película 160, como se muestra en la Figura 9A; formar una segunda capa de película 160 sobre el bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120; establecer, de manera térmica, el conjunto; cortar la película 160 a lo largo de la parte superior de ventana de valva dentro de la ventana de valva 137, ocultando con el material antiadherente 170 una porción de la película 160 en la ventana de valva que define la valva 140 para evitar una mayor unión de la valva 140 durante etapas de procesamiento posteriores; envolver una segunda capa de película 160 en una forma tubular sobre el bastidor exterior 120, y sobre la primera capa de película 160; establecer, de manera térmica, el conjunto; retirar el conjunto del mandril.

Las realizaciones descritas en la presente memoria también pertenecen a un método para llevar a cabo las realizaciones de la válvula cardíaca protésica 200 según se describe en la presente memoria. Con el fin de llevar a cabo las diferentes realizaciones, puede usarse un mandril 710 cilíndrico. Con referencia a la Figura 12, el mandril 710 comprende una forma estructural utilizable para recibir el bastidor de valva 130 en él. Una realización de un método para realizar una válvula cardíaca protésica 200 comprende las etapas de envolver una primera capa de película 160, p.ej., un compuesto según se describe en la presente memoria, en una forma tubular alrededor del mandril 710; colocar el bastidor de valva 130 sobre la primera capa de película 160, como se muestra en la Figura 12; formar una segunda capa de película 160 sobre el bastidor de valva 130; establecer, de manera térmica, el conjunto; recibir el conjunto sobre un mandril de corte 712 como se muestra en las Figuras 13A y 13B; cortar la película 160 a lo largo de la parte superior de ventana de valva dentro de la ventana de valva 137, lo cual resulta en la válvula cardíaca protésica 200 de las Figuras 11A y 11B. La Figura 11A es una vista lateral de una realización de una válvula cardíaca protésica y la Figura 11B es una vista en perspectiva de la realización de la válvula cardíaca protésica de la Figura 11A. En las Figuras 11A y 11B las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas como cuando se mantienen por el mandril de corte 712. Se comprende que una válvula cardíaca protésica 200 totalmente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140 unidos para la coaptación bajo la influencia de la presión de fluido corriente abajo que resulta en el cierre de la válvula para evitar que la sangre corriente abajo fluya de manera retrógrada a través de la válvula.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se ha producido una válvula cardíaca protésica que tiene valvas poliméricas formadas a partir de un material compuesto que tiene una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico y unidas entre dos bastidores metálicos comprimibles.

El bastidor de valva y bastidor exterior se han mecanizado por láser desde una longitud de un tubo SS316LVM duro con un diámetro exterior de 23,0 mm y un grosor de pared de 0,65 mm en la forma que se muestra a modo ilustrativo e indicada, en general, en la Figura 9A. El bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120 se han electropulido, lo cual resulta en una extracción de material de 0,0127 mm de cada superficie y en dejar los bordes redondeados.

El polvo de propileno etileno fluorado (FEP) (Daikin America, Orangeburg N.Y.) se ha aplicado entonces al bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120. De manera más específica, el polvo de FEP se ha mezclado para formar una "nube" transportada por aire en un aparato de mezcla encerrada como, por ejemplo, un mezclador estándar tipo cocina, mientras el bastidor de valva y bastidor exterior estaban suspendidos en la nube. El bastidor de valva y bastidor exterior se han expuesto a la nube de polvo de FEP hasta que una capa uniforme de polvo se ha adherido a toda la superficie del bastidor de valva y bastidor exterior. El bastidor de valva y bastidor exterior se sujetaron entonces a un tratamiento

térmico colocándolos en un horno de aire forzado establecido a 320°C durante aproximadamente tres minutos. Ello provocó que el polvo se derritiera y adhiriera como un recubrimiento fino sobre todo el bastidor de valva y bastidor exterior. El bastidor de valva y bastidor exterior se retiraron del horno y se dejaron enfriar a temperatura ambiente.

Conjunto inicial y ciclo de proceso térmico

- 5 Un mandril cilíndrico de metal ventilado con un diámetro de 21 mm que tiene un diámetro correspondiente al diámetro interior del bastidor de valva 130 y bastidor exterior 120 se ha envuelto de forma helicoidal con fibra de ePTFE sinterizada. Una película fina de FEP (ASTM D3368) tipo 1 se ha construido mediante el uso de extrusión de masas fundidas y estiramiento. La película de FEP (ASTM D3368) tipo 1 tenía un grosor de alrededor de 40 µm y un ancho de alrededor de 7,7 cm. El mandril se ha envuelto de forma helicoidal con una capa de dicha película de FEP tipo 1 sobre la fibra de ePTFE sinterizada solamente en la región del bastidor exterior.

- 10 El mandril se ha envuelto radialmente con cinco capas de una membrana de ePTFE con un recubrimiento de FEP hacia el mandril. La membrana de ePTFE se ha fabricado según las enseñanzas generales descritas en la Patente de Estados Unidos 7,306,729. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 2,3 g/m<sup>2</sup>, un punto de burbuja de 101,5 MPa, un grosor de alrededor de 356 nm, una resistencia a la tensión de matriz de 319 MPa en la dirección longitudinal y de 407 MPa en la dirección transversal.

- 15 El mandril se ha envuelto de forma helicoidal con una capa de película de FEP tipo 1.

El diámetro del bastidor de valva y bastidor exterior se ha expandido ligeramente y se ha recibido en el mandril envuelto con un espacio de 10 mm aproximadamente entre ellos, la alineación rotacional no ha sido necesaria.

- 20 El bastidor de valva, bastidor exterior y el espacio entre ellos se han envuelto de forma helicoidal con 1 capa de película de FEP tipo 1.

El bastidor de valva, bastidor exterior y el espacio entre ellos que se convertirá en la porción de puente 162 y la región de pliegue 144, como se muestra en la Figura 2B, se han envuelto de forma circunferencial con 5 capas de la misma membrana de ePTFE con un recubrimiento de FEP según se describe más arriba con el recubrimiento hacia el mandril.

- 25 El bastidor de valva envuelto, bastidor exterior y el espacio entre ellos se han envuelto con varias capas de una membrana de ePTFE absorbida con un material de poliimida al que se hace referencia como un revestimiento antiadherente.

Una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa se ha configurado en un cilindro y se ha colocado en el conjunto, al que se hace referencia como un tubo de sacrificio. La fibra de ePTFE sinterizada se ha usado para sellar ambos extremos del tubo de sacrificio contra el mandril.

- 30 El conjunto, incluido el mandril, se ha calentado en un horno capaz de aplicar presión neumática externa al tubo de sacrificio descrito más arriba y mientras mantener un vacío interno al mandril durante 40 min de modo que la temperatura del mandril ha alcanzado aproximadamente 360°C. El conjunto se ha retirado del horno y se ha permitido que se enfríe a temperatura ambiente mientras aún se encontraba presurizado y bajo vacío.

- 35 El tubo de sacrificio y el revestimiento antiadherente se han retirado. La fibra de ePTFE sinterizada se ha retirado para liberar el conjunto de bastidor del mandril.

El material polimérico se ha recortado y retirado de las ventanas de valva del bastidor de valva. Los extremos de cada bastidor de valva y bastidor exterior se han recortado de forma circunferencial mediante un escalpelo.

Conjunto intermedio y ciclo de proceso térmico

- 40 Un tubo de ePTFE con un diámetro de 15 mm no sinterizado se ha dispuesto en un mandril de metal ventilado de 21,5 mm. Dos capas de una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa con un recubrimiento de FEP se han envuelto circunferencialmente en el mandril con el lado de recubrimiento hacia el mandril. El mandril envuelto se ha colocado en un horno de convección establecido a 320°C y se calentado durante 20 min. El ePTFE y la membrana de ePTFE sustancialmente no porosa se han combinado para funcionar como un revestimiento antiadherente y se ha perforado para comunicar presión entre los agujeros de ventilación en el mandril.

- 45 El bastidor de valva se ha dispuesto en el mandril de metal ventilado y agujeros de ventilación se han realizado en las aberturas del bastidor de valva sobre los agujeros de ventilación del mandril.

- 50 Luego se ha preparado un material de valva. Una membrana de ePTFE se ha fabricado según las enseñanzas generales descritas en la Patente de Estados Unidos 7,306,729. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,452 g/m<sup>2</sup>, un grosor de alrededor de 508 nm, una resistencia a la tensión de matriz de 705 MPa en la dirección longitudinal y de 385 MPa en la dirección transversal. Dicha membrana se ha absorbido con un fluoroelastómero. El



copolímero consiste esencialmente en alrededor de 65 y 70 por ciento de peso de perfluorometil vinil éter y, de manera complementaria, alrededor de 35 y 30 por ciento de peso de tetrafluoroetileno.

El fluoroelastómero se ha disuelto en Novec HFE7500 (3M, St Paul, MN) en una concentración de 2,5%. La solución se ha cubierto mediante el uso de una barra Mayer en la membrana de ePTFE (mientras se soporta por una película antiadherente de polipropileno) y se ha secado en un horno de convección establecido a 145°C durante 30 segundos. Después de dos etapas de recubrimiento, el ePTFE/fluoroelastómero final o compuesto tenía una masa por área de 1,75 g/m<sup>2</sup>, 29,3% de fluoropolímero en peso, una resistencia a la rotura de la cúpula de alrededor de 8,6 KPa, y un grosor de 0,81 µm.

Los siguientes métodos de prueba se han usado para caracterizar las capas de ePTFE y el compuesto de múltiples capas. El grosor se ha medido con un Calibre de Tolerancias Absolute Mutitoyo, de 12,7 mm (0,50") de pies de diámetro, Modelo ID-C112E, Serie # 10299, fabricado en Japón. La densidad se ha determinado por un cálculo de peso/volumen mediante el uso de una Balanza Analítica Mettler PM400 Nueva Jersey, Estados Unidos. La fuerza para romper y las resistencias a la tensión se han medido usando un Instron Modelo #5500R Norwood, MA, célula de carga 50 kg, longitud calibrada = 25,4 cm, velocidad de cruceta = 25 mm/minuto (velocidad de deformación = 100% por minuto) con mordazas enfrentadas planas. Salvo que se establezca lo contrario, dichos métodos de prueba se han usado para generar los datos en ejemplos posteriores.

Diez capas del material de valva compuesto se han envuelto alrededor del bastidor de valva con un lado rico en elastómero del compuesto que mira hacia el mandril. En realizaciones a modo de ejemplo, el material compuesto se orienta para tener una resistencia a la tensión de matriz predeterminada a lo largo de una dirección, en general, perpendicular con el eje longitudinal del conjunto de herramientas combinado. Más específicamente, la resistencia a la tensión de matriz predeterminada es de alrededor de 705 MPa.

El mandril se ha envuelto radialmente con una capa de una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa con un recubrimiento de FEP hacia el mandril con un espaciado de 8 mm de la base del bastidor de valva. La membrana de ePTFE se ha fabricado según las enseñanzas generales descritas en la Patente de Estados Unidos 7,306,729. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 11 g/m<sup>2</sup>, un grosor de alrededor de 5,5 µm, una resistencia a la tensión de matriz de 310 MPa en la dirección longitudinal y de 103 MPa en la dirección transversal.

Una película de poliimida Kapton® (El DuPont de Nemours, Inc., Wilmington, DE) que actúa como una máscara se ha envuelto en la membrana de ePTFE sustancialmente no porosa con una capa de recubrimiento de FEP.

El bastidor exterior se ha colocado en el mandril con un espaciado de 10 mm entre el bastidor de valva y el bastidor exterior. El bastidor de valva y bastidor exterior se han alineado de modo que los soportes longitudinales del bastidor exterior eran colineales con los soportes de comisura del bastidor de valva.

El bastidor de valva y bastidor exterior se han envuelto con 24 capas del material de valva compuesto descrito anteriormente con un lado rico en elastómero del compuesto que mira hacia el mandril. En realizaciones a modo de ejemplo, el material compuesto se orienta para tener una resistencia a la tensión de matriz predeterminada a lo largo de una dirección, en general, perpendicular con el eje longitudinal del conjunto de herramientas combinado. Más específicamente, la resistencia a la tensión de matriz predeterminada es de alrededor de 705 MPa.

La valva final constaba de 29,3 % de fluoropolímero en peso con un grosor de aproximadamente 27 µm. Cada valva tenía 34 capas del compuesto y una relación grosor/número de capas de 0,8 µm.

El mandril se ha envuelto nuevamente de forma radial con una capa de una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa con un recubrimiento de FEP hacia el mandril con un espaciado de 8 mm de la base del bastidor de valva.

El conjunto se ha envuelto con varias capas del revestimiento antiadherente de sacrificio. Un tubo de sacrificio se ha colocado en el conjunto y la fibra de ePTFE sinterizada se ha usado para sellar ambos extremos del tubo de sacrificio contra el mandril.

El conjunto se ha procesado en un horno capaz de aplicar presión neumática externa al material de sacrificio configurado en un tubo descrito más arriba y mientras mantener un vacío interno al tubo durante 25 min de modo que la temperatura del mandril ha alcanzado aproximadamente 330°C. El conjunto se ha retirado del horno y se ha permitido que se enfríe a temperatura ambiente mientras aún se encontraba presurizado y bajo vacío.

El tubo de sacrificio y el revestimiento se han retirado del conjunto de bastidor y el conjunto de bastidor se ha retirado del mandril. La máscara Kapton® se ha retirado.

Un escalpelo se ha usado para recortar, de manera circunferencial, el borde libre de valva de cada valva y el extremo distal del bastidor de valva.

Conjunto final y ciclo de proceso térmico

El bastidor exterior se ha expandido radialmente a un diámetro de 24 mm mediante el uso de un mandril cónico.

Un revestimiento antiadherente, según se describe más arriba, se ha colocado en un mandril ventilado de 21,5 mm.

Tres máscaras Kapton® se han cortado según la forma de la ventana de valva con una extensión cónica de 30 mm.

- 5 El bastidor de valva y bastidor exterior con material de valva se han colocado en el mandril y las extensiones cónicas de las máscaras Kapton® se han insertado debajo del anillo superior del bastidor de valva desde el extremo recortado y se han adelantado de manera axial hasta que las máscaras estuviesen alineadas con la ventana de valva.

El bastidor de valva se ha envuelto con 2 capas de película de FEP tipo 1.

Un hierro caliente se ha usado para retirar la película de FEP de la región de ventana de valva derritiéndola lejos del perímetro y para fijar la película de FEP en todas las regiones del bastidor de valva fuera de las máscaras.

- 10 Los agujeros de ventilación se han realizado dentro de todas las aberturas de bastidor de valva y en la región de tubo de polímero, de esta manera conectando el bastidor interior y el bastidor exterior.

Mientras se mantiene el bastidor de valva en el lugar, el bastidor exterior se ha dispuesto de manera coaxial sobre el bastidor de valva invirtiendo, telescópicamente, la porción de puente del tubo contiguo.

- 15 Todo el conjunto de bastidor se ha envuelto circunferencialmente con una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa con un recubrimiento de FEP hacia el mandril.

El conjunto se ha envuelto con varias capas del revestimiento antiadherente de sacrificio. Un tubo de sacrificio se ha colocado en el conjunto y la fibra de ePTFE sinterizada se ha usado para sellar ambos extremos del tubo de sacrificio contra el mandril.

- 20 El conjunto se ha procesado en un horno capaz de aplicar presión neumática externa al material de sacrificio configurado en un tubo descrito más arriba y mientras mantener un vacío interno al tubo durante 25 min de modo que la temperatura del mandril ha alcanzado aproximadamente 330°C. El conjunto se ha retirado del horno y se ha permitido que se enfríe a temperatura ambiente mientras aún se encontraba presurizado y bajo vacío.

El conjunto de bastidor se ha retirado del mandril.

Un escalpelo se ha usado para recortar, de forma circunferencial, cada extremo del bastidor de valva.

- 25 Kapton se ha descascarado de forma rotacional desde dentro del bastidor exterior y lejos de las valvas.

Mediante el uso de tijeras, ambos extremos del bastidor de valva se han recortado para seguir el contorno del bastidor.

- 30 La válvula cardíaca protésica 100 resultante incluye valvas 140 formadas a partir de un material compuesto con más de una capa de fluoropolímero que tiene múltiples poros y un elastómero presente en esencialmente todos los poros de la más de una capa de fluoropolímero. Cada valva 140 es movable entre una posición cerrada, que se muestra en la Figura 3B, en la cual se evita sustancialmente que la sangre fluya a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, que se muestra en la Figura 3A, en la cual se permite que la sangre fluya a través del conjunto de válvula. Por consiguiente, las valvas 140 de la válvula cardíaca protésica 100 funcionan en ciclos entre las posiciones cerrada y abierta, en general, para regular la dirección del flujo de sangre en un paciente humano.

- 35 El rendimiento de las valvas de la válvula cardíaca protésica se ha caracterizado en un duplicador de pulsos en tiempo real que medía las presiones anatómicas típicas y flujos a lo largo de la válvula cardíaca protésica. El rendimiento del flujo se ha caracterizado por el siguiente proceso:

- 40 El conjunto de válvula se ha encapsulado en un anillo anular de silicona (estructura de soporte) para permitir que el conjunto de válvula se evalúe posteriormente en un duplicador de pulsos en tiempo real. El proceso de encapsulamiento se ha llevado a cabo según las recomendaciones del fabricante del duplicador de pulsos (ViVitro Laboratories Inc., Victoria BC, Canadá).

- 45 El conjunto de válvula encapsulado se ha colocado luego en un sistema de duplicador de pulsos de flujo cardíaco izquierdo en tiempo real. El sistema de duplicador de pulsos de flujo ha incluido los siguientes componentes provistos por VSI Vivitro Systems Inc., Victoria BC, Canadá: una Súper Bomba, Amplificador de Potencia Servo Número de Parte SPA 3891; un Cabezal de Súper Bomba, Número de Parte SPH 5891B, área de cilindro de 38,320 cm<sup>2</sup>; una estación/fijación de válvula; un Generador de Forma de Onda, TriPack Número de Parte TP 2001; una Interfaz de Sensor, Número de Parte VB 2004; un Componente de Amplificador de Sensor, Número de Parte AM 9991; y un Flujoímetro Electromagnético de Onda Cuadrada, Carolina Medical Electronics Inc., East Bend, NC, Estados Unidos.

En general, el sistema de duplicador de pulsos de flujo usa una bomba de pistón de desplazamiento fijo para producir un flujo de fluido deseado a través de la válvula cardíaca protésica bajo prueba.

El sistema de duplicador de pulsos de flujo cardíaco se ha ajustado para producir el flujo deseado (5L/min), presión media (15mmHg), y velocidad de pulso simulada (70 bpm). La válvula cardíaca protésica bajo prueba ha luego funcionado en ciclos durante alrededor de 5 a 20 minutos.

- 5 Los datos de presión y flujo se han medido y recogido durante el período de prueba, incluida la presión del ventrículo derecho, presiones pulmonares, velocidades de flujo, y posición del pistón de bomba.

Los parámetros usados para caracterizar una válvula cardíaca protésica son el área efectiva de orificio y la fracción regurgitante. El área efectiva de orificio (EOA, por sus siglas en inglés) puede calcularse de la siguiente manera:  $EOA(cm^2) = Q_{rms} / (51,6 * (\Delta P)^{1/2})$  donde  $Q_{rms}$  es la media cuadrática de la velocidad del flujo sistólico/diastólico ( $cm^3/s$ ) y  $\Delta P$  es la caída de presión sistólica/diastólica media (mmHg).

- 10 Otra medida del rendimiento hidrodinámico de una válvula cardíaca protésica es la fracción regurgitante, que es la cantidad de fluido o sangre regurgitada a través de la válvula cardíaca protésica dividida por el volumen sistólico.

Los valores medidos del rendimiento hidrodinámico han sido; EOA = 2,06  $cm^2$ , y la fracción regurgitante = 8,2 %.

#### Ejemplo 2

Otra válvula cardíaca protésica se ha realizado según se describe en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones.

- 15 Conjunto inicial y ciclo de proceso térmico

El diámetro del bastidor de valva y bastidor exterior se ha expandido ligeramente y se ha recibido en el mandril envuelto con un espacio de 16 mm entre ellos, y se ha llevado a cabo la alineación rotacional del bastidor de valva y bastidor exterior.

Conjunto final y ciclo de proceso térmico

- 20 Un escalpelo se ha usado para cortar por encima de la solapa de conexión mecánica. La solapa se ha deformado para conectar el bastidor de valva al bastidor exterior.

- 25 La válvula cardíaca protésica 100 resultante incluye valvas 140 formadas a partir de un material compuesto con más de una capa de fluoropolímero que tiene múltiples poros y un elastómero presente en sustancialmente todos los poros de la más de una capa de fluoropolímero. Cada valva 140 es movable entre una posición cerrada, que se muestra en la Figura 3B, en la cual se evita sustancialmente que la sangre fluya a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, que se muestra en la Figura 3A, en la cual se permite que la sangre fluya a través del conjunto de válvula. Por consiguiente, las valvas 140 de la válvula cardíaca protésica 100 funcionan en ciclos entre las posiciones cerrada y abierta, en general, para regular la dirección del flujo de sangre en un paciente humano.

- 30 Se ha medido el rendimiento hidrodinámico. Los valores del rendimiento han sido; EOA = 2,3  $cm^2$ , y la fracción regurgitante = 11,8 %.

- 35 Numerosas características y ventajas se han establecido en la descripción anterior, incluidas varias alternativas junto con detalles de la estructura y función de los dispositivos y/o métodos. Se pretende que la descripción sea solo ilustrativa y, como tal, no pretende ser exhaustiva. Será evidente para las personas con experiencia en la técnica que varias modificaciones pueden llevarse a cabo, especialmente en cuestiones de estructura, materiales, elementos, componentes, forma, tamaño y disposición de partes, incluidas las combinaciones dentro de los principios de la descripción, con el mayor alcance indicado por el significado amplio general de los términos en los cuales se expresan las reivindicaciones anexas. En la medida en que dichas diferentes modificaciones no se aparten del alcance de las reivindicaciones anexas, pretenden quedar comprendidas en aquellas.

#### Ejemplo 3 (válvula cardíaca protésica con un solo bastidor de valva)

- 40 En realizaciones a modo de ejemplo, una válvula cardíaca protésica que tiene valvas poliméricas formadas a partir de un material compuesto que tiene una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico y unida a un bastidor metálico no comprimible semirrígido, y que además tiene un aliviador de tensión se construido según el siguiente proceso:

- 45 Un bastidor de valva se ha mecanizado por láser a partir de una longitud de un tubo de cromo y cobalto MP35N duro con un diámetro exterior de 26,0 mm y un grosor de pared de 0,6 mm en la forma. El bastidor de valva se ha electropulido, lo cual resulta en una extracción de material de 0,0127 mm de cada superficie y en dejar los bordes redondeados. El bastidor de valva se ha expuesto a una etapa de engrosamiento de superficie para mejorar la adherencia de las valvas al bastidor de valva. El bastidor de valva se ha limpiado mediante inmersión en un baño ultrasónico de acetona durante aproximadamente cinco minutos. Toda la superficie del bastidor de valva de metal se ha sujetado luego a un tratamiento de plasma mediante el uso de equipo (p.ej., PVA TePLa America, Inc Plasma Pen,
- 50

Corona, CA) y métodos comúnmente conocidos para las personas con experiencia ordinaria en la técnica. Dicho tratamiento ha servido también para mejorar el humedecimiento del adhesivo de etileno propileno fluorado (FEP).

El polvo de FEP (Daikin America, Orangeburg N.Y.) se ha aplicado luego al bastidor de valva. De manera más específica, el polvo de FEP se ha mezclado para formar una "nube" transportada por aire en un aparato de mezcla encerrada como, por ejemplo, un mezclador estándar tipo cocina, mientras el bastidor de valva está suspendido en la nube. El bastidor de valva se ha expuesto a la nube de polvo de FEP hasta que una capa de polvo se ha adherido a toda la superficie del bastidor de valva. El bastidor de valva se ha sujetado luego a un tratamiento térmico colocándolo en un horno de aire forzado establecido a 320°C durante aproximadamente tres minutos. Ello provocó que el polvo se derretiera y adhiriera como un recubrimiento fino sobre todo el bastidor de valva. El bastidor de valva se retiró del horno y se dejó enfriar a temperatura ambiente aproximadamente.

El aliviador de tensión se ha fijado al bastidor de valva de la siguiente manera. Un tubo de ePTFE de pared fina (122  $\mu$ m) sinterizado de 15 mm de diámetro se ha dispuesto en un mandril de metal ventilado de 24,5 mm mediante el estiramiento radial sobre un mandril cónico. Dos capas de una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa con un recubrimiento de FEP continuo se han envuelto circunferencialmente en el mandril con el lado de FEP hacia el mandril. El mandril envuelto se ha colocado en un horno de convección establecido a 320° C y calentado durante 20 min. El ePTFE y la membrana de ePTFE sustancialmente no porosa se han combinado para funcionar como un revestimiento antiadherente interior y se ha perforado mediante el uso de una hoja de escalpelo para comunicar presión entre los agujeros de ventilación en el mandril. Todo el revestimiento antiadherente se ha retirado en una etapa posterior.

Una longitud de 5 cm del tubo de ePTFE con un diámetro interior de 22 mm sinterizado parcialmente de pared gruesa (990  $\mu$ ) (densidad = 0,3 g/cm<sup>3</sup>) se ha dispuesto en el mandril de metal ventilado de 24,5 mm con revestimiento antiadherente. El diámetro interior del tubo de ePTFE se ha extendido mediante su estiramiento en un mandril cónico para alojar el diámetro de mandril más grande.

Una película de FEP fina (4  $\mu$ m) tipo 1 (ASTM D3368) se ha construido mediante el uso de extrusión de masas fundidas y estiramiento. Una capa de FEP se ha envuelto en la longitud de 5 cm del tubo de ePTFE.

El bastidor de valva cubierto por polvo de FEP se ha dispuesto en el mandril de metal ventilado en general en el medio del intervalo de 5 cm del tubo de ePTFE y película de FEP.

Una capa de FEP se ha envuelto en el bastidor de valva y longitud de 5 cm del tubo de ePTFE.

Una segunda longitud de 5 cm del tubo de ePTFE con un diámetro interior de 22 mm / 990  $\mu$ m de grosor se ha dispuesto en el conjunto en capas en el mandril de metal ventilado de 24,5 mm mediante el estiramiento de su radio en un mandril cónico para alojar el diámetro de construcción más grande.

Una membrana de ePTFE sustancialmente no porosa se ha configurado en un cilindro en un diámetro más grande que la construcción y se ha colocado en el conjunto, al que se hace referencia como un tubo de sacrificio. La fibra de ePTFE sinterizada (p.ej. Hilo de Sutura Gore Rastex®, Parte #S024T2, Newark DE) se ha usado para sellar ambos extremos del tubo de sacrificio contra el mandril.

El conjunto, incluido el mandril, se ha calentado en un horno de convección (punto establecido de temperatura de 390°C) capaz de aplicar presión neumática de 6,89 bar (100 psi) externa al tubo de sacrificio descrito más arriba mientras mantiene un vacío interno al mandril. El conjunto se ha cocido durante 40 min de modo que la temperatura del mandril ha alcanzado aproximadamente 360°C (según su medición por un contacto directo termopar con el diámetro interior del mandril). El conjunto se ha retirado del horno y se ha permitido que se enfríe a temperatura ambiente aproximadamente mientras aún se encuentra bajo una presión de 6,89 bar (100 psi) y vacío.

Luego se ha retirado el tubo de sacrificio. Aproximadamente, 2,07 bar (30 psi) de presión se ha aplicado al diámetro interno del mandril para ayudar en la extracción del conjunto. El revestimiento antiadherente interior se ha descascarado lejos del diámetro interno del conjunto invirtiendo el revestimiento y separándolo axialmente.

El material polimérico se ha recortado con un escalpelo y se ha retirado de las ventanas de valva y parte inferior del bastidor de valva dejando aproximadamente 0,5 a 1,0 mm de saliente de material.

Luego se ha preparado un material de valva. Una membrana de ePTFE se ha fabricado según las enseñanzas generales descritas en la Patente de Estados Unidos 7,306,729. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,452 g/m<sup>2</sup>, un grosor de alrededor de 508 nm, una resistencia a la tensión de matriz de 705 MPa en la dirección longitudinal y de 385 MPa en la dirección transversal. Dicha membrana se ha absorbido con un fluoroelastómero. El copolímero consiste esencialmente en alrededor de 65 y 70 porcentaje en peso de perfluorometil vinil éter y, de manera complementaria, alrededor de 35 y 30 porcentaje en peso de tetrafluoroetileno.

El fluoroelastómero se ha disuelto en Novec HFE7500 (3M, St Paul, MN) en una concentración de 2,5%. La solución se ha cubierto mediante el uso de una barra Mayer en la membrana de ePTFE (mientras se soporta por una película

antiadherente de polipropileno) y se ha secado en un horno de convección establecido a 145°C durante 30 segundos. Después de 2 etapas de recubrimiento, el ePTFE/fluoroelastómero o compuesto final tenía una masa por área de 1,75 g/m<sup>2</sup>, 29,3% de fluoropolímero en peso, una resistencia a la rotura de la cúpula de alrededor de 8,6 KPa, y un grosor de 0,81 µm.

- 5 La valva final constaba de 28,22 % de fluoropolímero en peso con un grosor de 50,3 µm. Cada valva tenía 26 capas del compuesto y una relación grosor/número de capas de 1,93 µm.

- 10 La válvula cardíaca protésica 200 resultante incluye valvas 140 formadas a partir de un material compuesto con más de una capa de fluoropolímero que tiene múltiples poros y un elastómero presente en sustancialmente todos los poros de la más de una capa de fluoropolímero. Cada valva 140 es movable entre una posición cerrada, que se muestra, a modo ilustrativo, en la Figura 11D, en la cual se evita sustancialmente que la sangre fluya a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, que se muestra, de manera ilustrativa, en la Figura 11C, en la cual se permite que la sangre fluya a través de la válvula cardíaca protésica 200. Por consiguiente, las valvas 140 de la válvula cardíaca protésica 200 funcionan en ciclos entre las posiciones cerrada y abierta, en general, para regular la dirección del flujo de sangre en un paciente humano.

- 15 El rendimiento hidrodinámico se ha medido con anterioridad a la prueba de desgaste acelerado. Los valores del rendimiento han sido; EOA = 2,4 cm<sup>2</sup>, y la fracción regurgitante = 11,94%.

La invención puede comprenderse también con referencia a las siguientes cláusulas numeradas:

- 20 Será aparente para las personas con experiencia en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones y variaciones en las presentes realizaciones sin apartarse del alcance de las realizaciones. Por consiguiente, se pretende que las presentes realizaciones cubran las modificaciones y variaciones de la presente invención siempre que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Una válvula protésica (200), que comprende:

un bastidor (130, 130b, 130f, 130g, 130h) de valva que tiene una forma generalmente tubular, definiendo el bastidor de valva múltiples ventanas (137, 137b, 137f, 137g, 137h) de valva, en la que cada una de las ventanas de valva incluye dos lados (133, 133b, 133f, 133g, 133h) de ventana de valva, una base (134, 134b, 134f, 134g, 134h) de ventana de valva y una parte superior de ventana de valva; y

una película (160) acoplada al bastidor de valva y que define al menos una valva (140, 140b, 140f, 140g, 140h) que se extiende desde cada una de las ventanas de valva, en la que cada valva tiene sustancialmente la forma de un trapecioide isósceles que tiene dos lados (141, 141b, 141f, 141g, 141h) de valva, una base (143, 143b, 143f, 143g, 143h) de valva y un borde (142, 142f, 142g, 142h) libre opuesto a la base de valva, en la que los dos lados de la valva divergen desde la base de la valva, en la que la base de la valva es sustancialmente plana, en la que la base de la valva está acoplada a la base de la ventana y en la que cada uno de los dos lados de la valva está acoplado a uno de los dos lados de la ventana.

2. Válvula (200) protésica de la reivindicación 1, en la que cada valva (140, 140b, 140f, 140g, 140h) incluye una región (182) central y dos regiones (184) laterales en lados opuestos de la región central, en la que la región central está definida por una forma sustancialmente similar a un triángulo isósceles definido por dos lados (183) de la región central, la base (143, 143b, 143f, 143g, 143h) de la valva y el borde (142, 142b, 142f, 142g, 142h) libre de la valva, en la que los dos lados de la región central convergen desde la base de la valva, y en la que cada una de las regiones laterales tiene una forma sustancialmente similar a un triángulo y cada una está definida por uno de los lados de la región central, uno de los lados (141, 141b, 141f, 141g, 141h) de la valva, y el borde libre de la valva.

3. Válvula (200) protésica de la reivindicación 2, en la que cada una de las dos regiones (184) laterales y la región (182) central es sustancialmente plana cuando la válvula protésica está en una posición cerrada bajo condiciones no presurizadas.

4. Válvula (200) protésica de la reivindicación 1, en la que el bastidor (130, 130b, 130f, 130g, 130h) de valva comprende un primer extremo (131a) de bastidor de valva y un segundo extremo (131b) de bastidor de valva opuesto al primer extremo de bastidor de valva. teniendo la ventana (137, 137b, 137f, 137g, 137h) de valva una forma determinada, al menos en parte, envolviendo un trapecio isósceles bidimensional sobre la forma tubular del bastidor de valva, teniendo el trapecio isósceles una base (134, 134b, 134f, 134g, 134h) y dos lados (133, 133b, 133f, 133g, 133h) que divergen desde la base, y en la que un lado de los trapecios isósceles adyacentes se encuentra en el segundo extremo de bastidor de valva.

5. Válvula (200) protésica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la ventana (137, 137b, 137f, 137g) de valva está definida por dos lados (133b, 133f, 133g) de ventana de valva que se encuentran en una base (134b, 134f, 134g) de ventana de valva que es alargada y horizontal con respecto al eje de la válvula.

6. Válvula (200) protésica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el bastidor (130, 130b, 130f) de valva define además unos postes (136) de comisura desde los que se extiende el borde (142, 142f) libre de la valva.

7. Válvula (200) protésica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada lado (133, 133f, 133g) de la ventana de valva está definido por un lado de un triángulo y un lado adyacente de un triángulo adyacente.

8. Válvula (200) protésica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el bastidor (130h) de valva comprende un elemento (138h) de base y múltiples elementos (170) de pala separados interconectados por el elemento de base;

en la que cada ventana (137h) de valva está definida por un lado (175) de pala de un elemento (170) de pala y un lado (175) de pala de un elemento (170) de pala adyacente, y cada base (134h) de ventana de valva está definida por el elemento (138h) de base; y

el lado (175) de pala no se extiende hasta el elemento (138h) de base.

9. Método para formar una válvula (200) cardiaca protésica que comprende:

proporcionar un bastidor (130, 130b, 130f, 130g, 130h) de valva que tiene una forma generalmente tubular, definiendo el bastidor de valva múltiples ventanas (137, 137b, 137f, 137g, 137h) de valva, en la que cada una de las ventanas de valva incluye dos lados (133, 133b, 133f, 133g, 133h) de ventana de valva, una base (134, 134b, 134f, 134g, 134h) de ventana de valva y una parte superior de ventana de valva;

proporcionar una película (160);

- 5      envolver la película alrededor del bastidor de valva poniendo más de una capa de la película en contacto con capas adicionales de la película definiendo al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva, en la que cada valva tiene sustancialmente la forma de un trapezoide isósceles que tiene dos lados (141, 141b, 141f, 141g, 141h) de valva, una base (143, 143b, 143f, 143g, 143h) de valva y un borde (142, 142f, 142g, 142h) libre opuesto a la base de valva, en la que los dos lados de la valva divergen de la base de la valva, en la que la base de la valva es sustancialmente plana; en la que la base de la valva está acoplada a la base de la ventana y en la que cada uno de los dos lados de la valva está acoplado a uno de los dos lados de la ventana proporcionando una estructura de soporte generalmente anular; y
- unir las capas de película a sí mismas y al bastidor de valva.
- 10      10. Método de la reivindicación 9, que comprende:
- envolver una primera capa de película (160) en forma tubular alrededor de un mandril (710);
- proporcionar dicho bastidor (130, 130b, 130f, 130g, 130h) de valva que tiene una forma generalmente tubular, teniendo el bastidor de valva una superficie interior de bastidor de valva y una superficie exterior de bastidor de valva;
- 15      colocar el bastidor de valva sobre la primera capa de película, la superficie interior del bastidor de valva en contacto con la primera capa de película;
- formar una segunda capa de película sobre el bastidor de valva en contacto con la superficie exterior del bastidor de valva; y
- acoplar la primera capa de película y la segunda capa de película entre sí y al bastidor de valva.

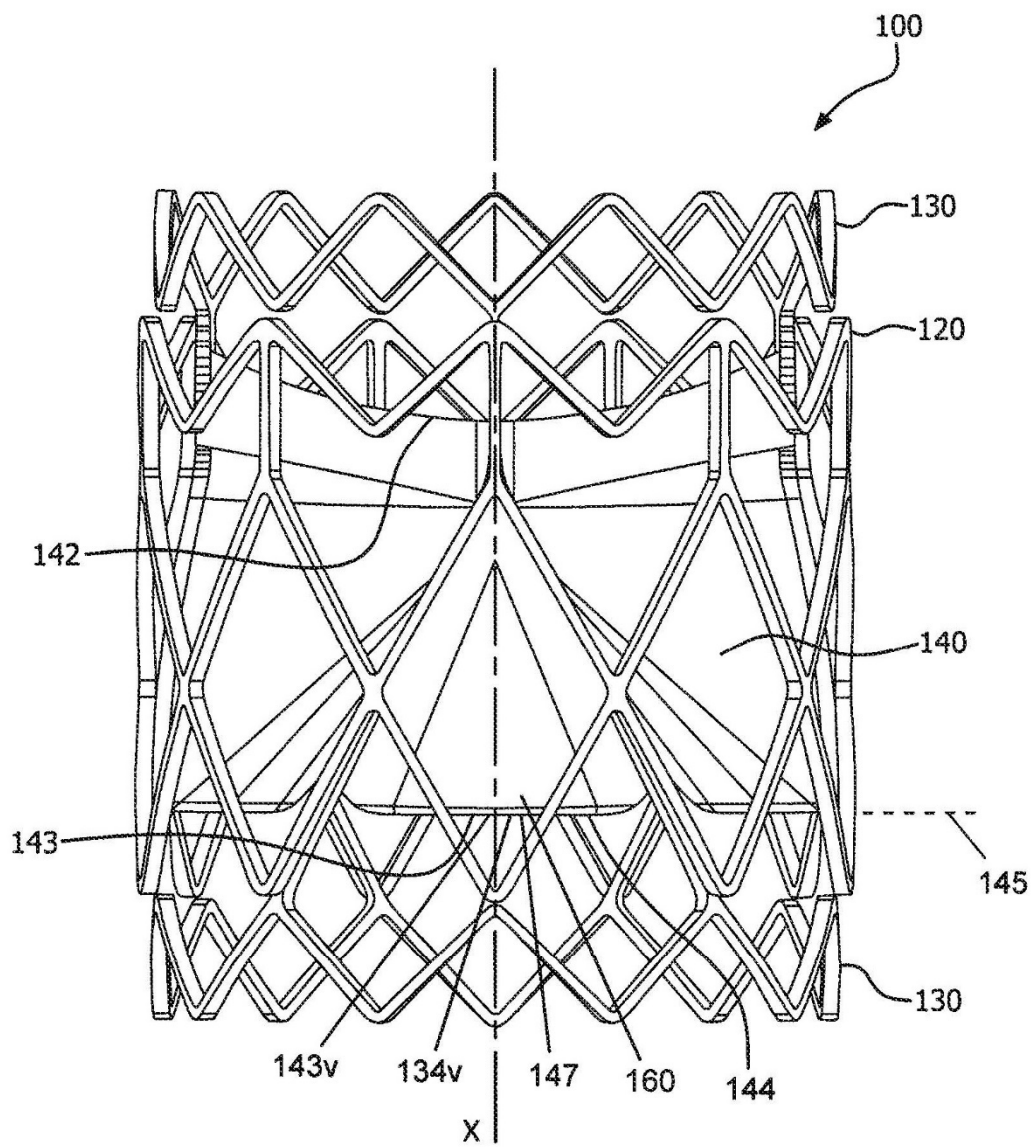


FIG. 1A



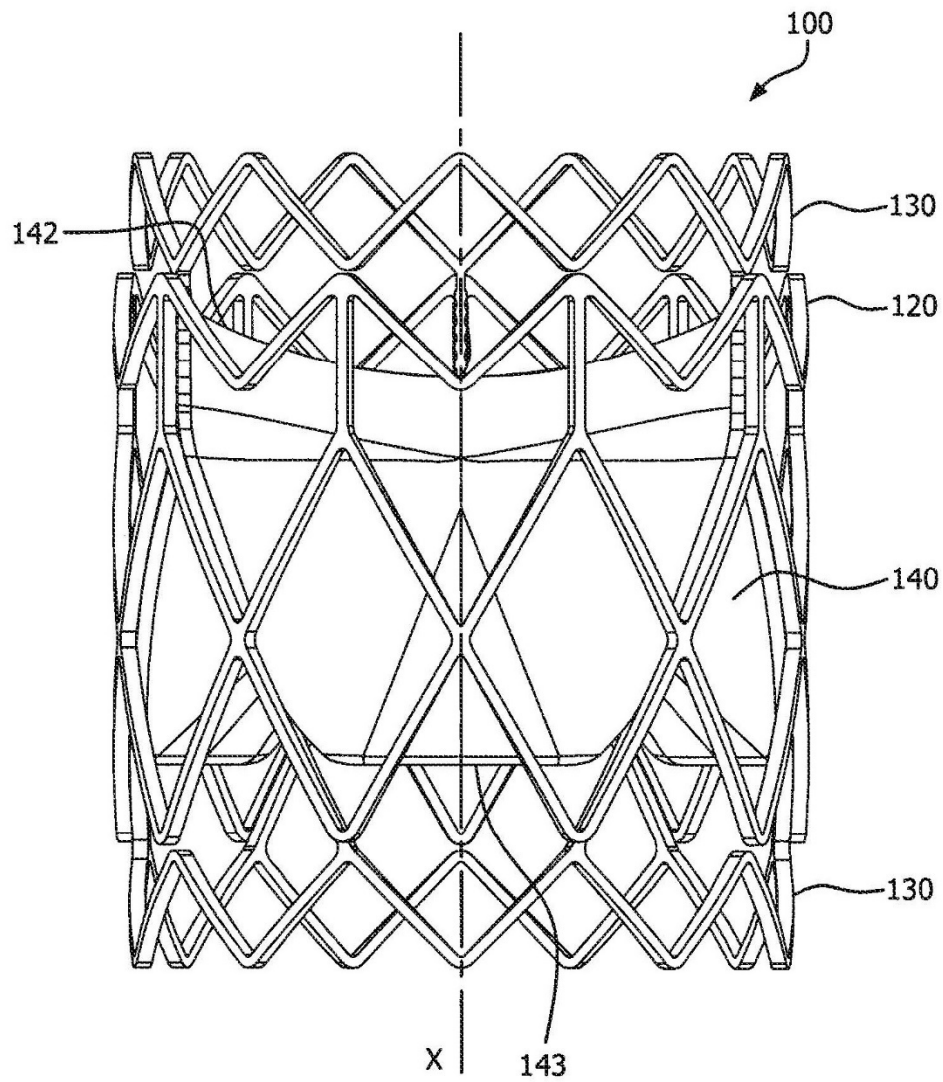


FIG. 1B

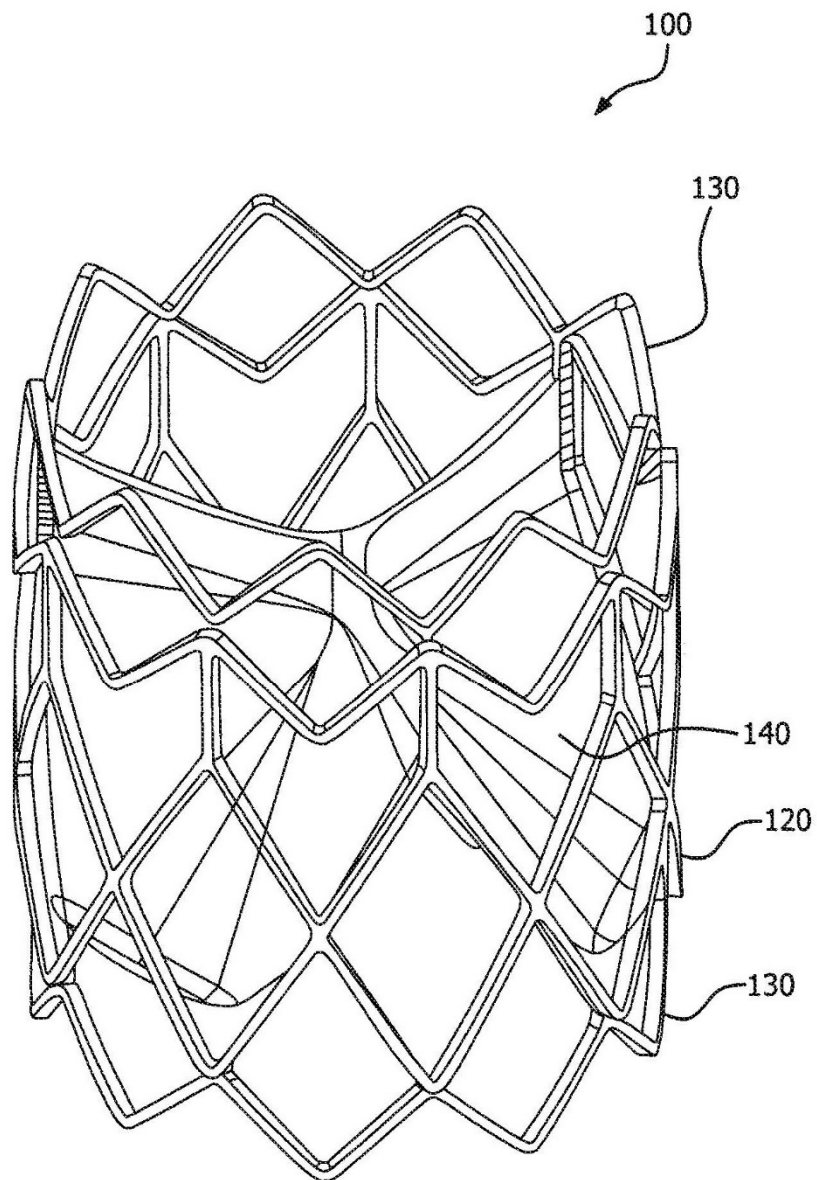


FIG. 1C

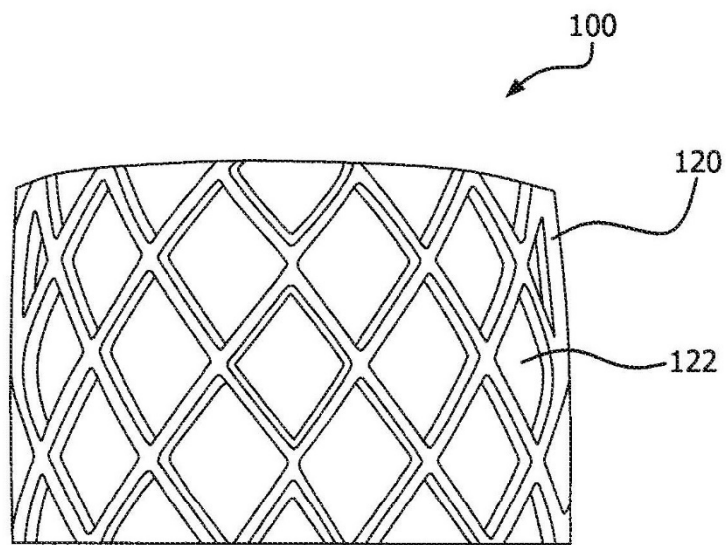


FIG. 1D

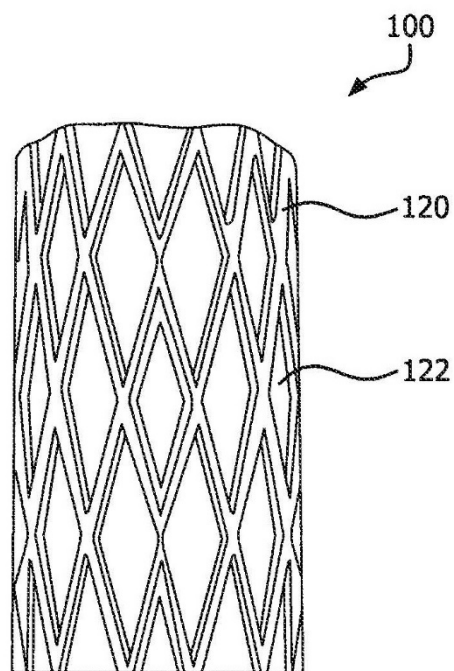


FIG. 1E

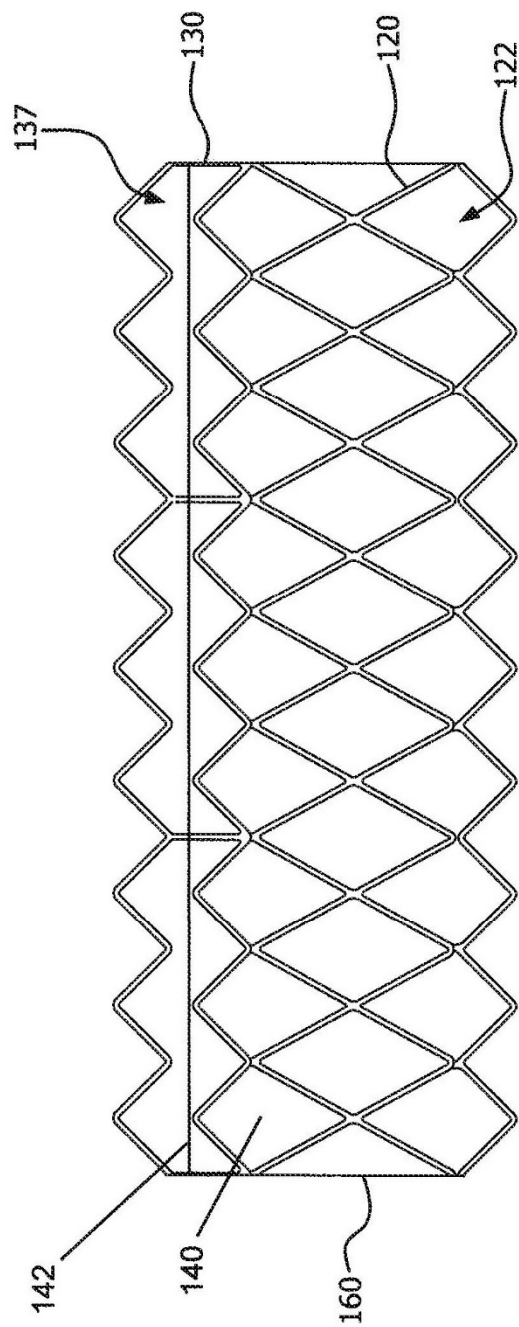


FIG. 2A

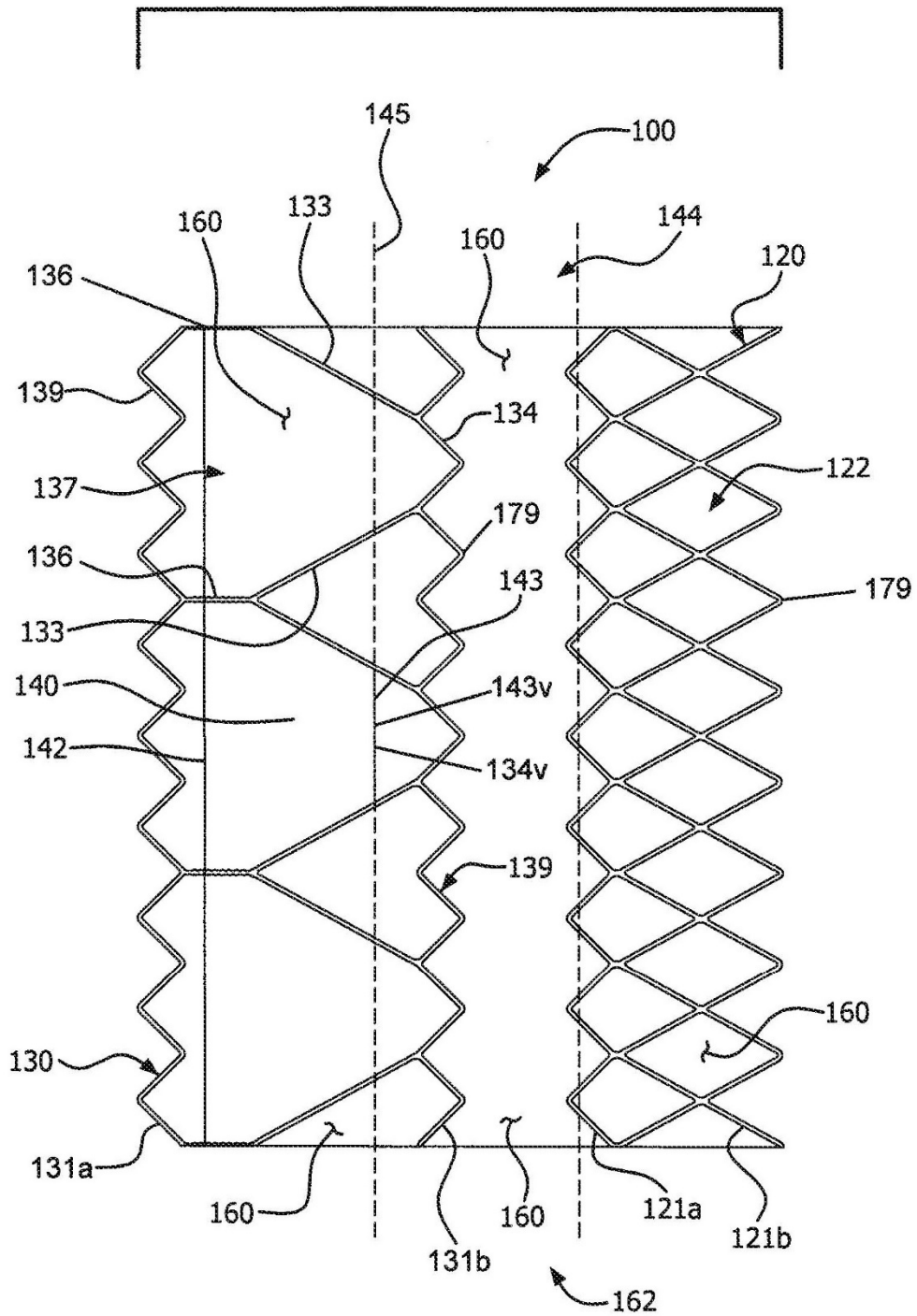


FIG. 2B

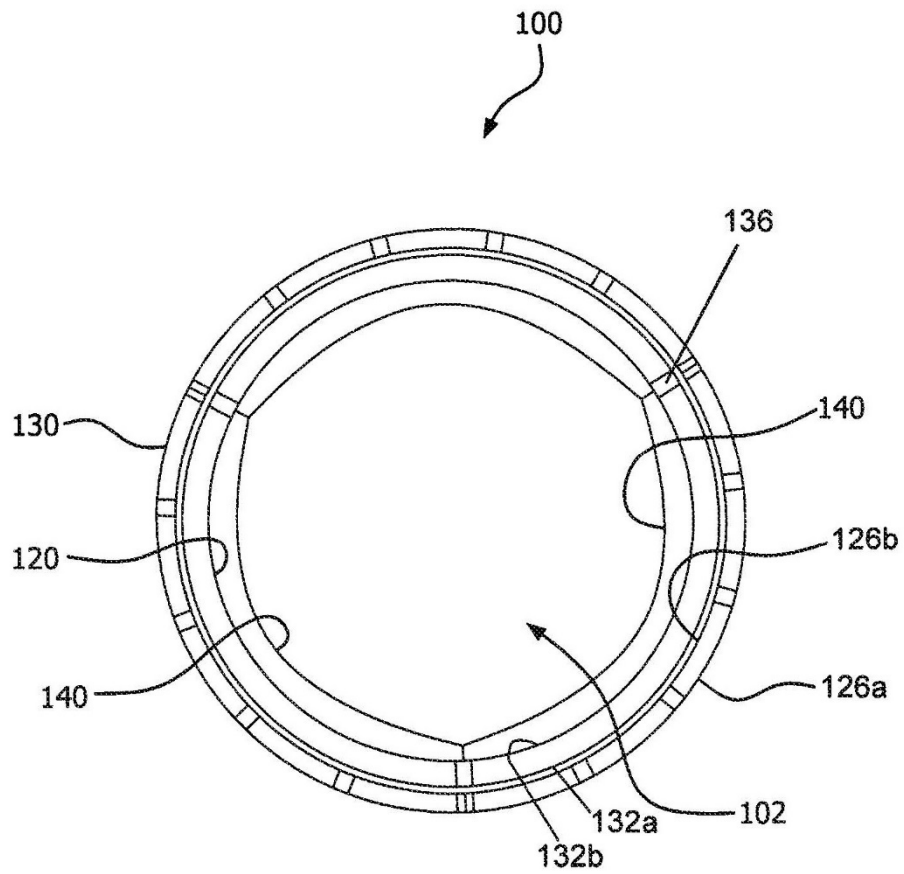


FIG. 3A

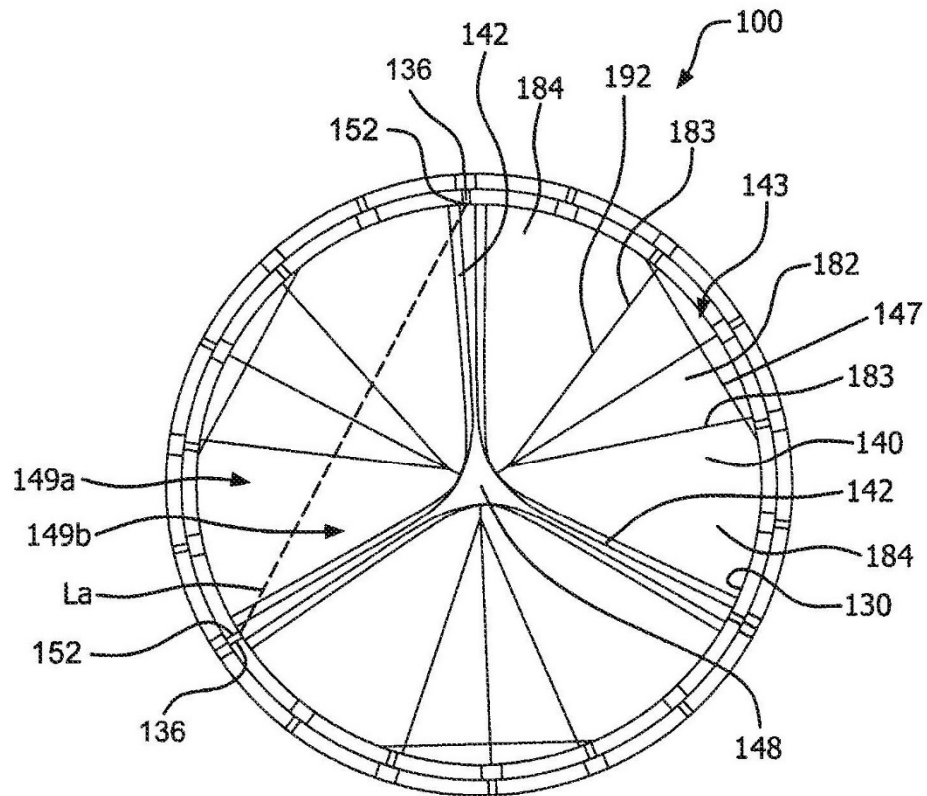


FIG. 3B

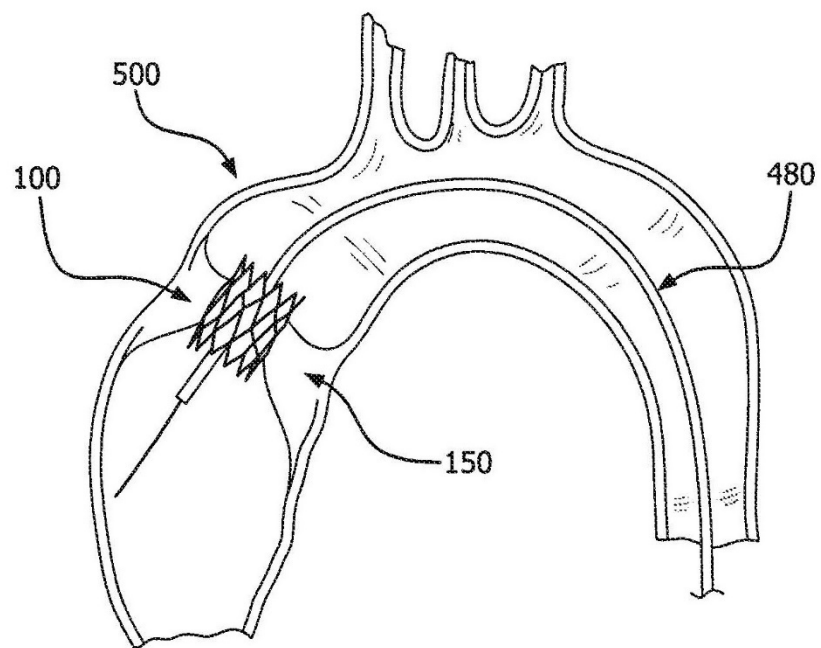


FIG. 4A

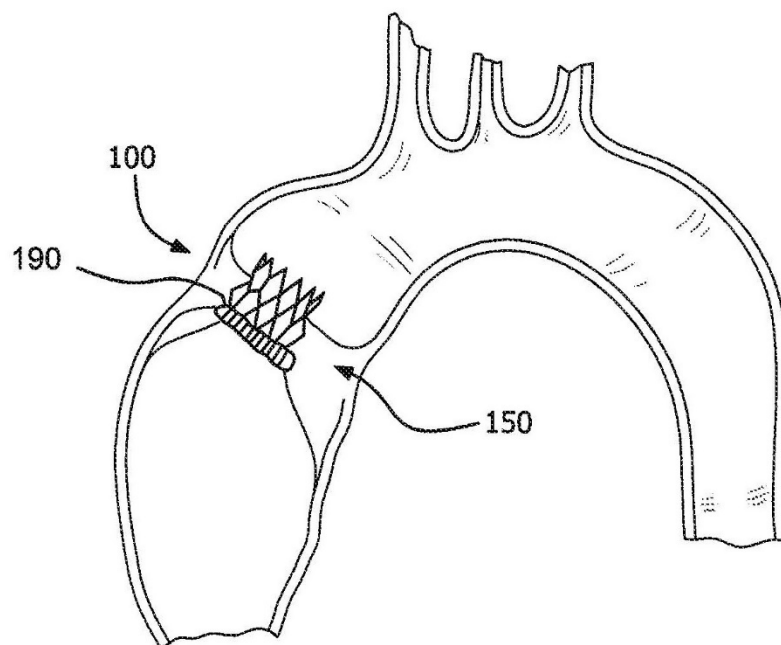


FIG. 4B



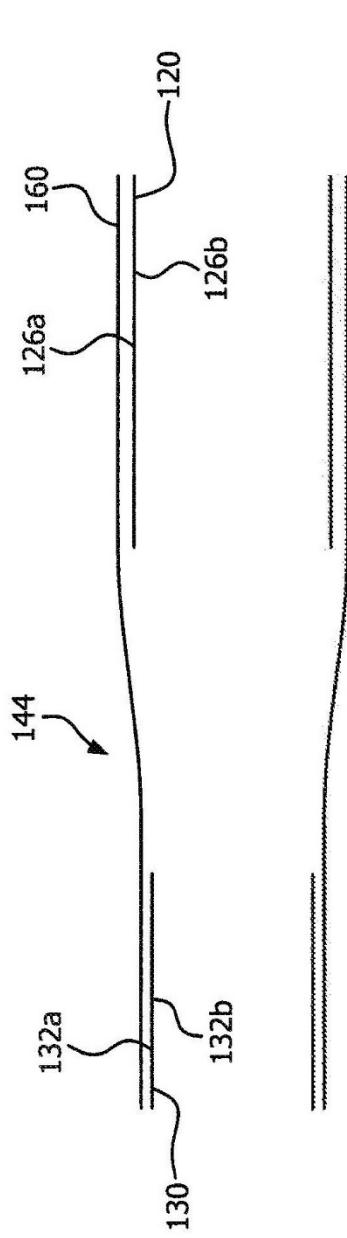


FIG. 5A

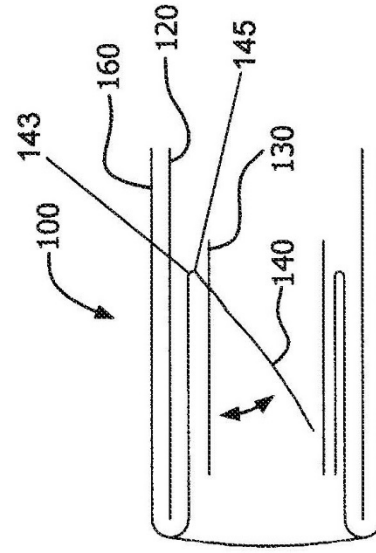


FIG. 5B

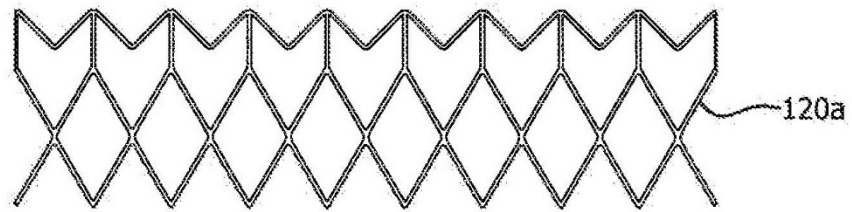


FIG. 6A

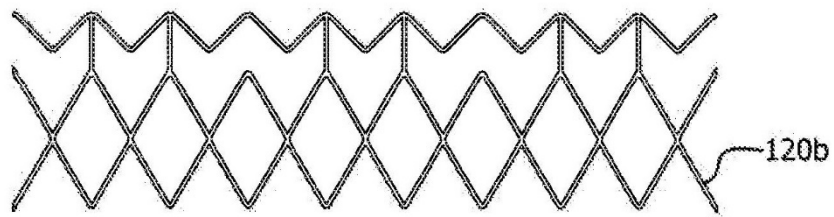


FIG. 6B

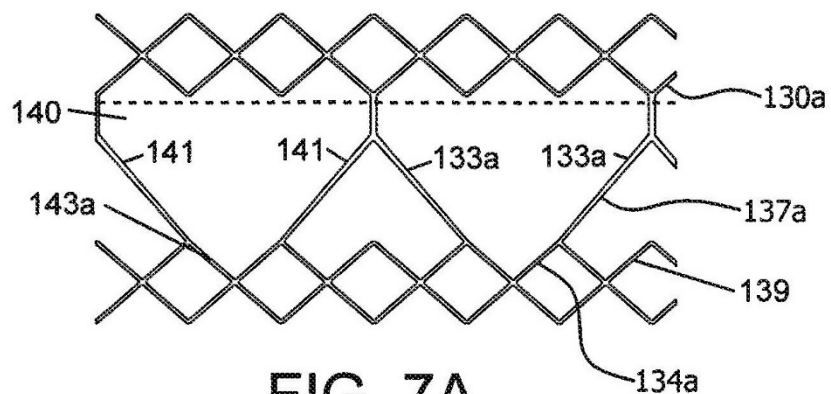


FIG. 7A

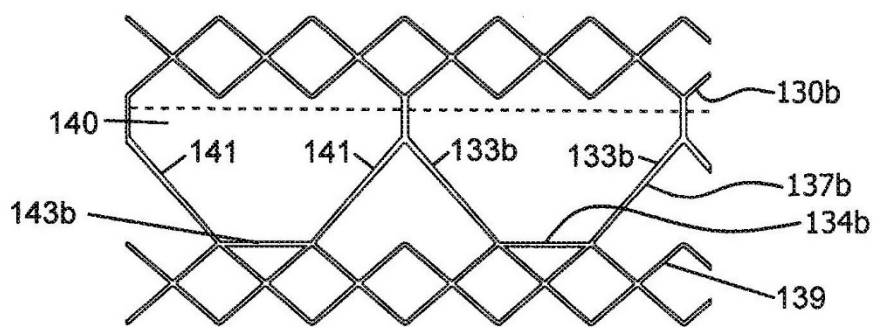


FIG. 7B

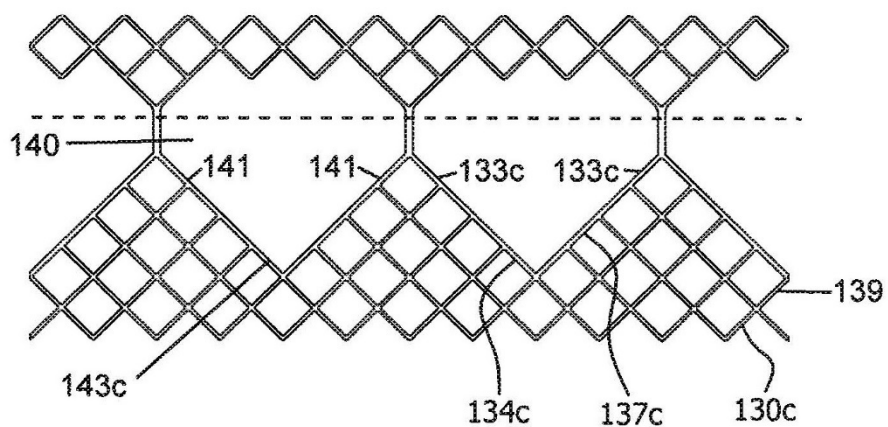


FIG. 8A

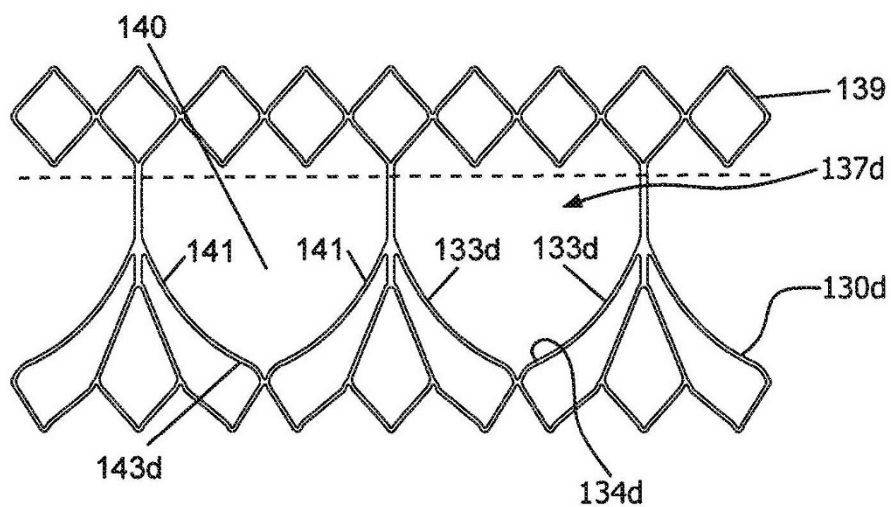


FIG. 8B

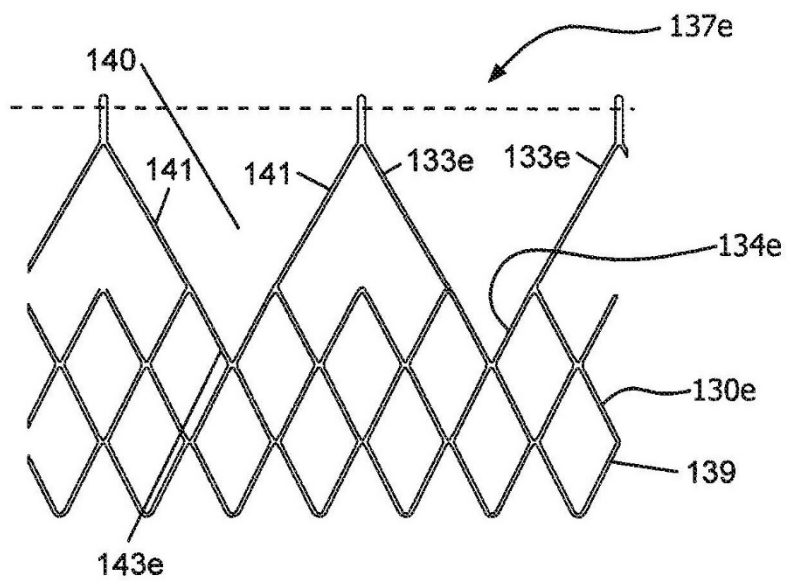


FIG. 8C

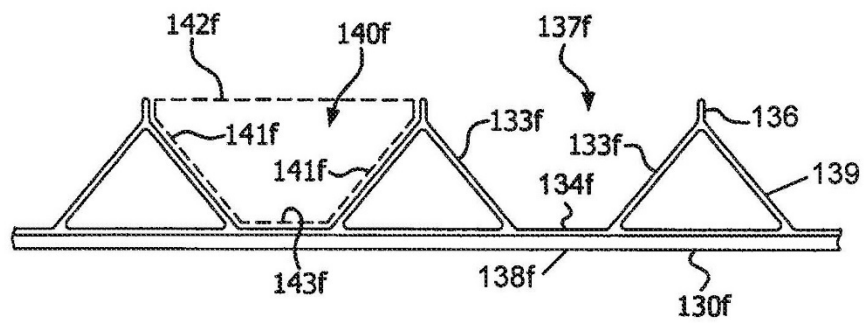


FIG. 8D

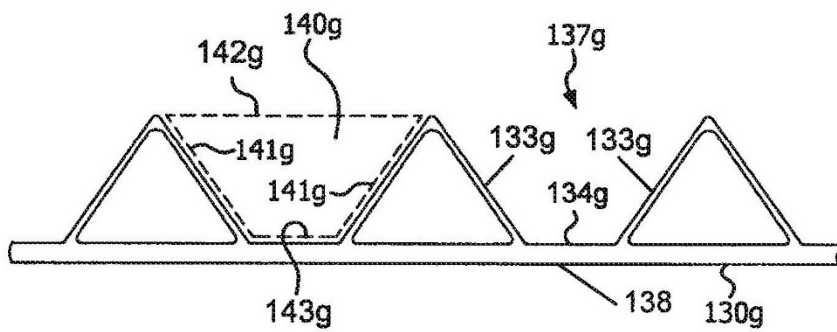


FIG. 8E

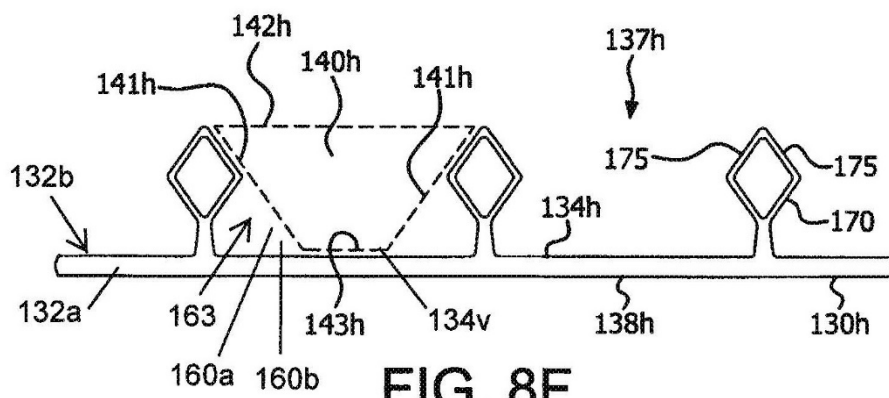


FIG. 8F

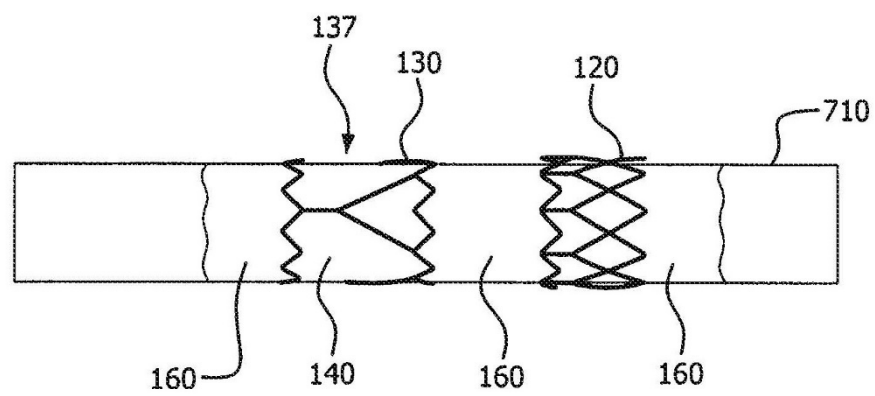


FIG. 9A

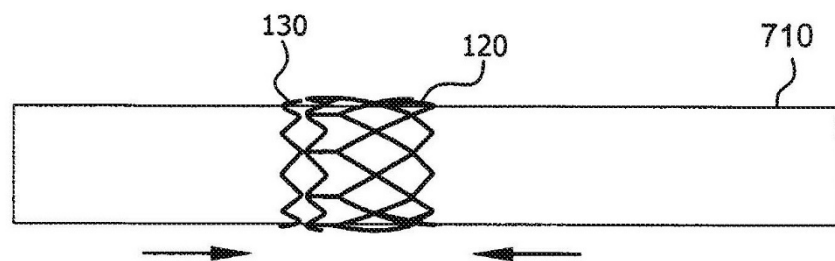


FIG. 9B

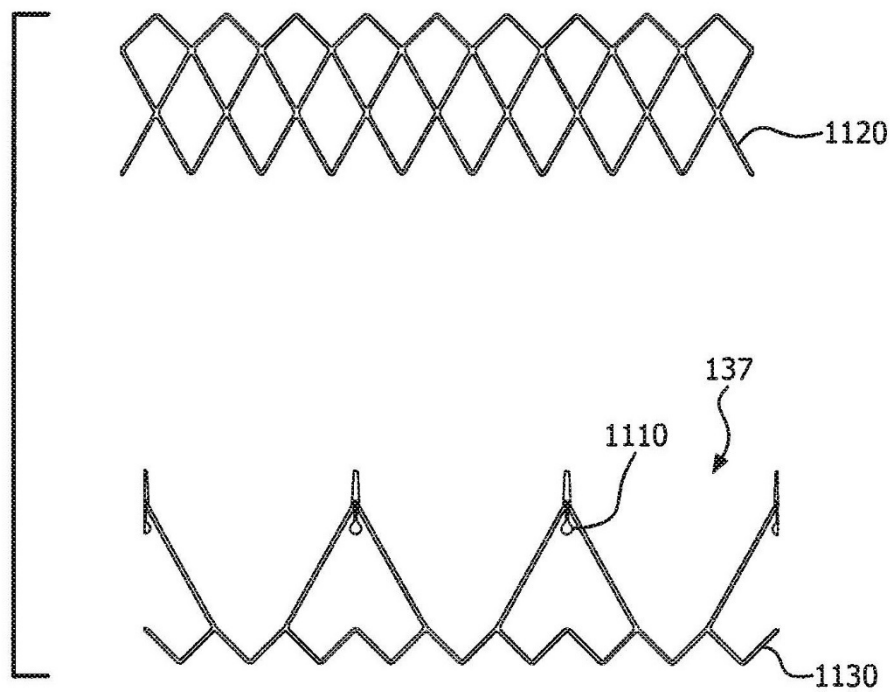


FIG. 10A

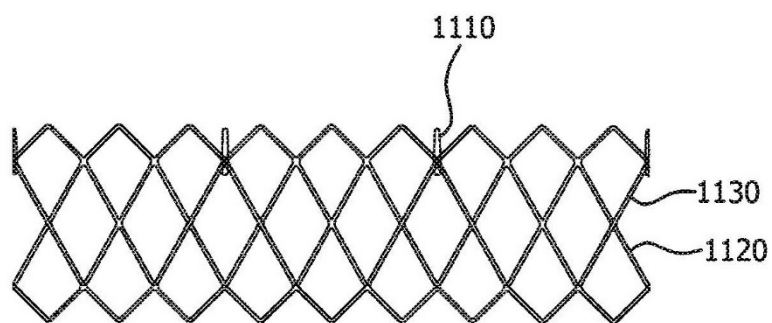


FIG. 10B

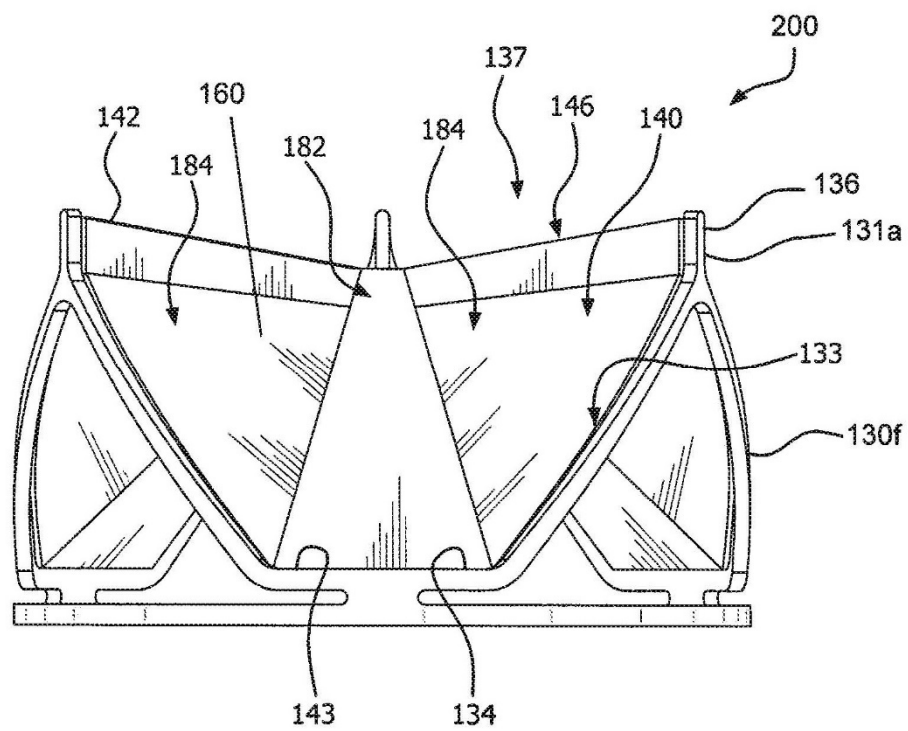


FIG. 11A



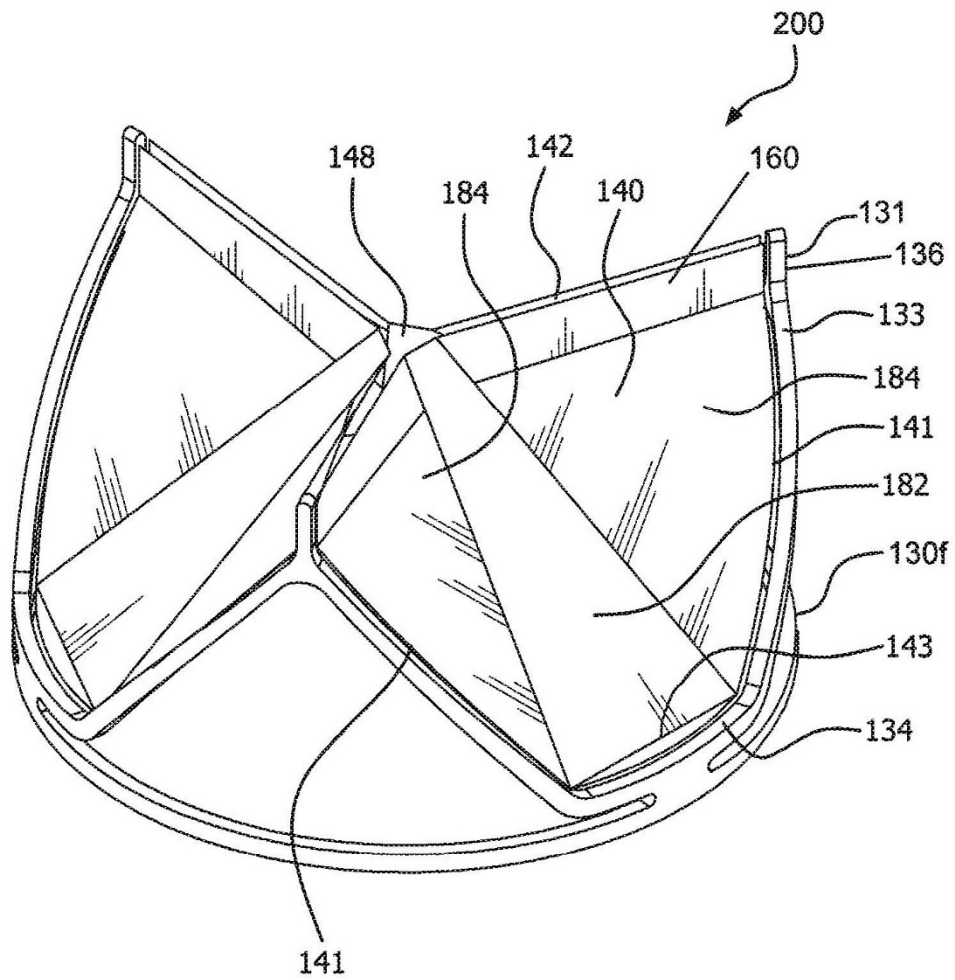


FIG. 11B

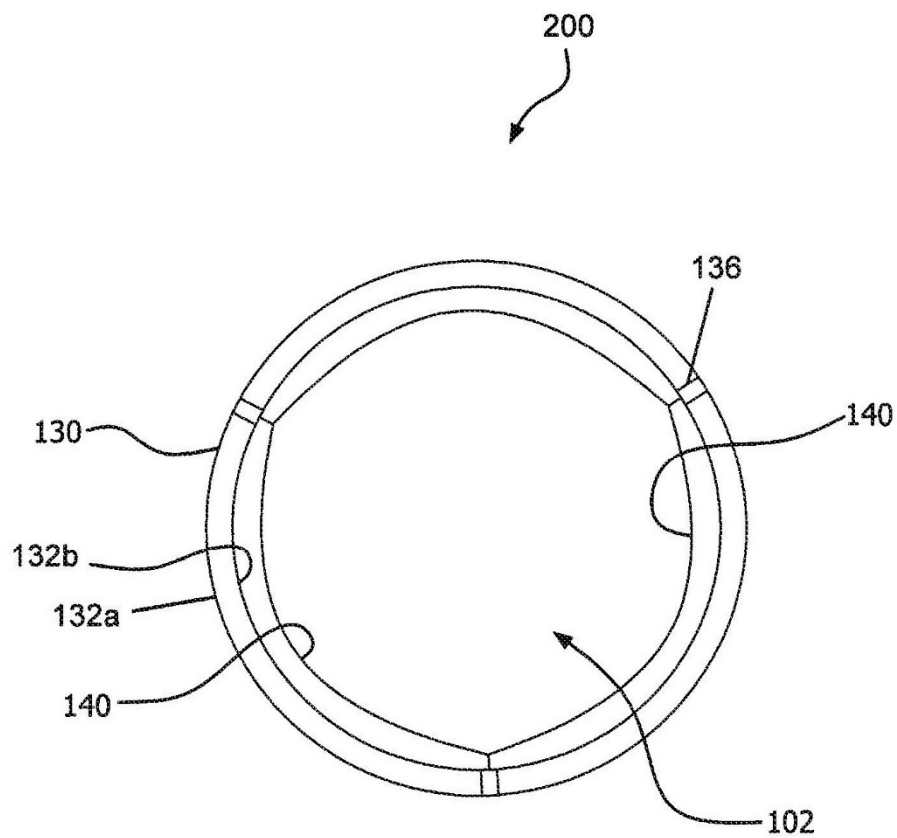


FIG. 11C

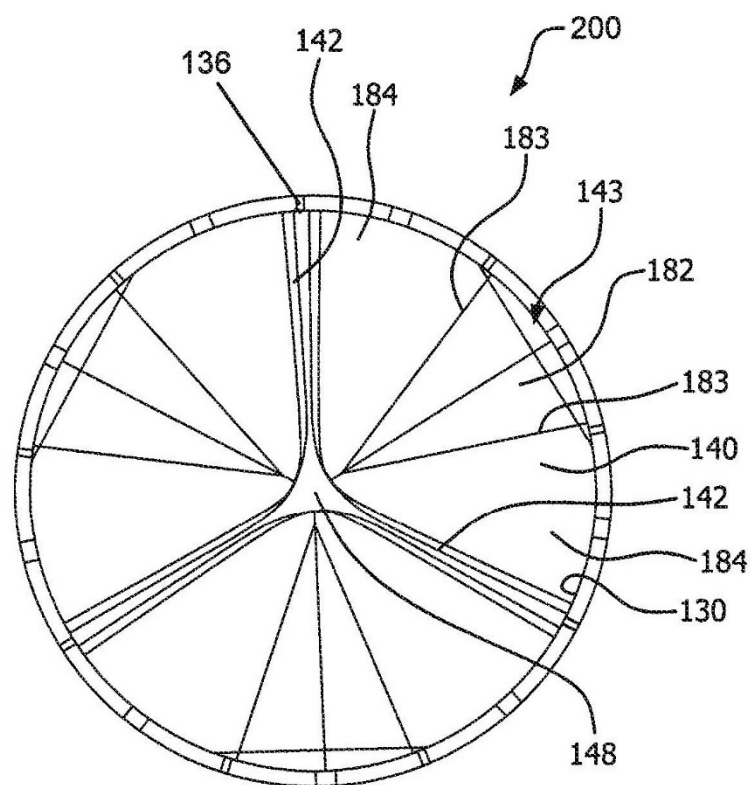


FIG. 11D

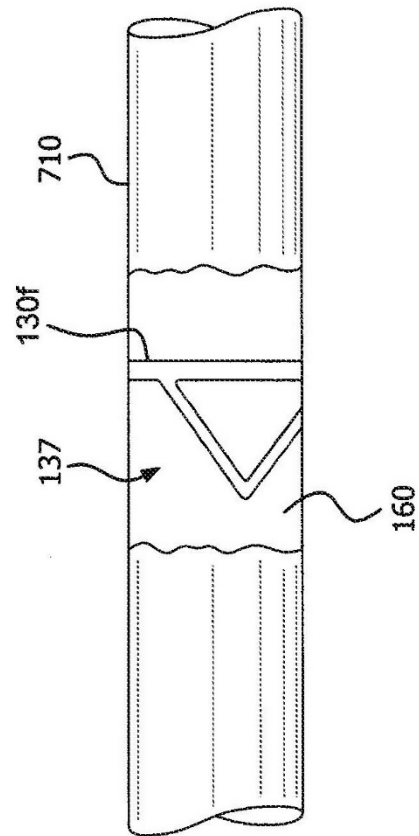


FIG. 12

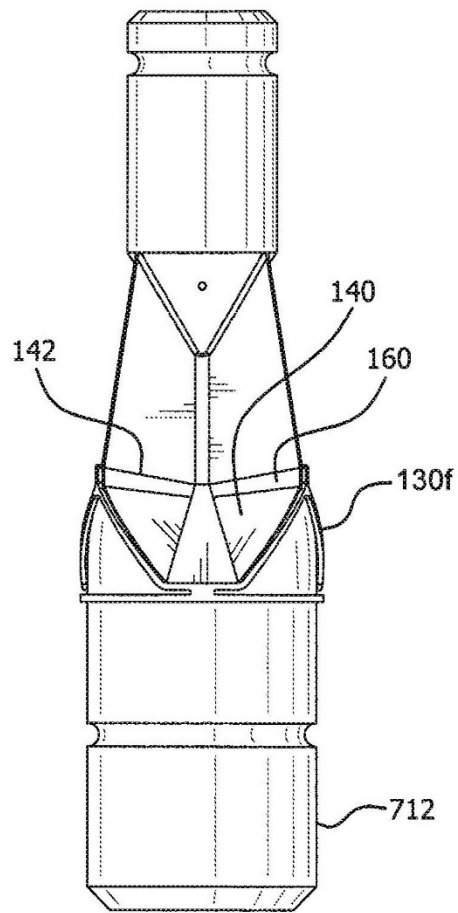


FIG. 13A

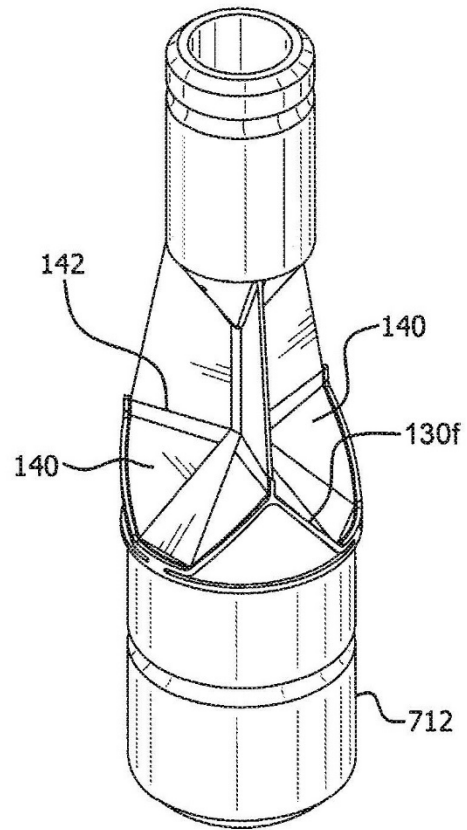


FIG. 13B

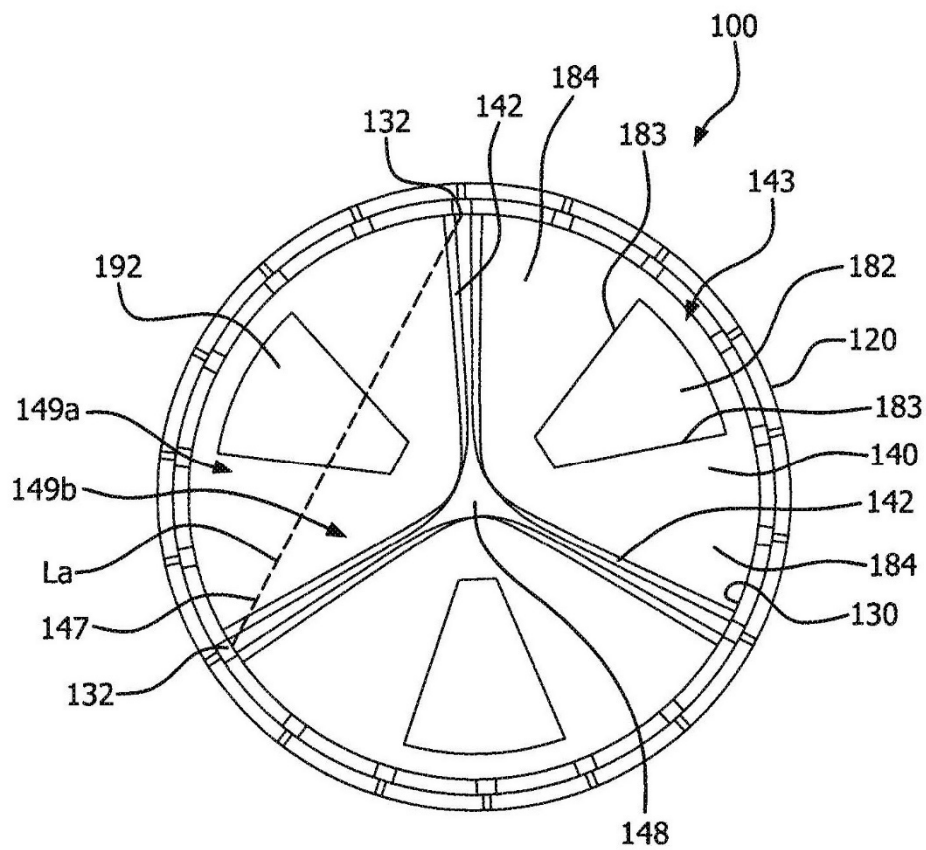


FIG. 14

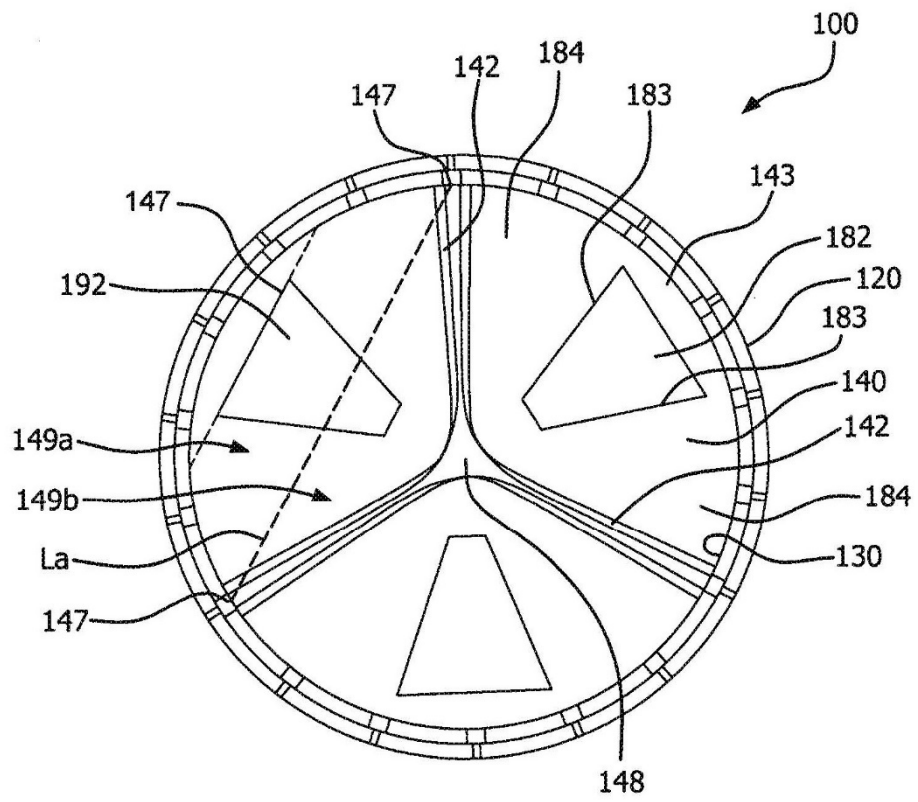


FIG. 15

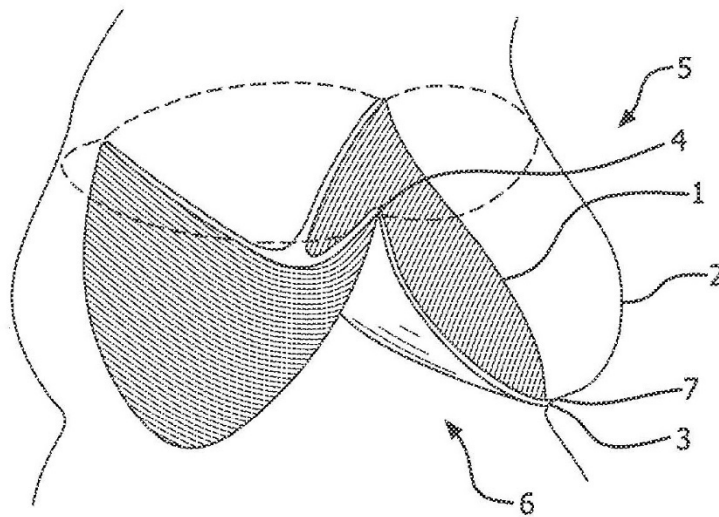


FIG. 16A

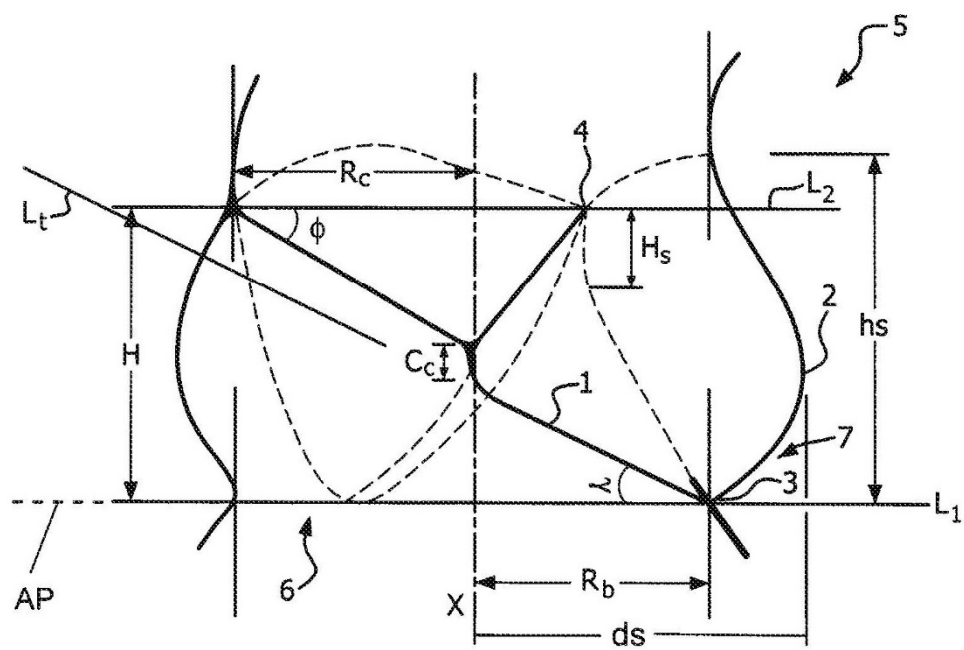


FIG. 16B