

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 014 174**

(51) Int. Cl.:

**A61F 2/24**

(2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2019 PCT/US2019/038012**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.01.2020 WO20005669**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2019 E 19735164 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3813733**

---

(54) Título: **Armazón para válvula cardíaca protésica**

(30) Prioridad:

**27.06.2018 US 201862690481 P  
14.06.2019 US 201916442165**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.04.2025**

(73) Titular/es:

**EDWARDS LIFESCIENCES CORPORATION  
(100.00%)  
One Edwards Way  
Irvine, CA 92614, US**

(72) Inventor/es:

**MANASH, BOAZ;  
PERLMUTTER, KHEN;  
CARMI, ADI;  
AXELROD, NOA y  
GUROVICH, NIKOLAY**

(74) Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 3 014 174 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

Armazón para válvula cardíaca protésica

**5 Campo**

La presente solicitud se refiere a implantes protésicos, tales como válvulas cardíacas protésicas, que incluyen un armazón que presenta púntulas que se curvan hacia fuera desde el armazón cuando el armazón se expande para acoplarse con el tejido que rodea la válvula cardíaca protésica.

10

**10 Antecedentes**

El corazón humano puede padecer diversas enfermedades valvulares. Estas enfermedades valvulares pueden dar como resultado un mal funcionamiento significativo del corazón y, en última instancia, requerir la sustitución de la válvula nativa por una válvula artificial. Hay varias válvulas artificiales conocidas y varios métodos conocidos para implantarlas en seres humanos.

Pueden utilizarse diversas técnicas quirúrgicas para sustituir o reparar una válvula enferma o dañada. Debido a la estenosis y otras enfermedades de las válvulas cardíacas, miles de pacientes se someten a cirugía cada año en donde se sustituye la válvula cardíaca nativa defectuosa por una válvula protésica. Otro método menos drástico para tratar las válvulas defectuosas es a través de reparación o reconstrucción, que se utiliza normalmente en válvulas mínimamente calcificadas. El problema con la terapia quirúrgica es el riesgo significativo que impone a estos pacientes con enfermedades crónicas, con altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con la reparación quirúrgica.

25

Cuando se reemplaza la válvula nativa, la implantación quirúrgica de la válvula protésica requiere normalmente una cirugía torácica abierta durante la cual se detiene el corazón y se coloca al paciente en circulación extracorpórea (uno denominado "sistema de circulación extracorpórea"). En un procedimiento quirúrgico común, se extirpan las valvas de la válvula nativa enferma y se sutura una válvula protésica al tejido circundante en el anillo valvular. Debido al traumatismo asociado con el procedimiento y la duración concomitante de la circulación sanguínea extracorpórea, algunos pacientes no sobreviven al procedimiento quirúrgico o mueren poco después. Se sabe bien que el riesgo para el paciente aumenta con la cantidad de tiempo que se requiere en la circulación extracorpórea. Debido a estos riesgos, un número sustancial de pacientes con válvulas nativas defectuosas se consideran inoperables porque su condición es demasiado frágil para soportar el procedimiento. Según algunas estimaciones, más del 50 % de los sujetos que padecen estenosis valvular que son mayores de 80 años no pueden operarse para la sustitución valvular.

Debido a los inconvenientes asociados con la cirugía convencional a corazón abierto, los enfoques quirúrgicos percutáneos y mínimamente invasivos están volviéndose comunes para los pacientes demasiado frágiles para soportar el procedimiento de implantación de un dispositivo quirúrgico. En una técnica, se configura una válvula protésica para implantarse en un procedimiento mucho menos invasivo por medio de cateterización. Por ejemplo, las patentes US n.ºs 5,411,522 y 6,730,118 describen válvulas cardíacas transcatéter plegables que pueden introducirse percutáneamente en un estado comprimido en un catéter y expandirse en la posición deseada mediante el inflado de un balón o mediante la utilización de un armazón o endoprótesis de autoexpansión.

45

En casos de estenosis de la válvula mitral, la forma no circular del orificio de la válvula mitral, así como las cuerdas tendinosas conectadas a los lados ventriculares de las valvas de la válvula mitral, pueden complicar la colocación y retención de una válvula protésica en la válvula mitral nativa. Se describen ejemplos de válvulas protésicas para su colocación en la válvula mitral nativa en los documentos US 2018/153687 A1, WO 2013/059747 A1, US 2017/079790 A1 y US 2019/192293 A1. Muchas válvulas protésicas existentes presentan generalmente forma cilíndrica y, por lo tanto, la fuga perivalvular más allá de la válvula protésica durante la sístole ventricular puede ser un problema cuando tales válvulas se implantan en la válvula mitral nativa. La obstrucción del tracto de flujo de salida del ventrículo izquierdo (LVOT) también puede estar asociada con válvulas protésicas existentes cuando se implantan en la válvula mitral nativa. Además, muchas válvulas protésicas existentes dependen de una característica de retención que está separada de la válvula protésica, tal como un dispositivo de anclaje, con el fin de mantener la válvula protésica en su lugar en el anillo mitral. Estos sistemas requieren un proceso de implantación de dos etapas, en el que el dispositivo de anclaje se implanta en primer lugar en el anillo mitral, seguido de la implantación de la válvula protésica dentro del dispositivo de anclaje. En consecuencia, existe la necesidad de mejoras en las válvulas cardíacas protésicas para su implantación en la válvula mitral nativa.

60

**Sumario**

La presente divulgación se refiere a implantes protésicos, tales como válvulas cardíacas protésicas, que incluyen un armazón que presenta púntulas que se curvan hacia fuera desde el armazón cuando el armazón se expande para enganchar el tejido que rodea la válvula cardíaca protésica. Tal como se define en la reivindicación independiente 1, una válvula cardíaca protésica que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y

- radialmente expandible hasta una configuración expandida comprende un armazón interno anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal en ángulo. El armazón interno está configurado para acortarse desde una primera longitud correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica se expande hasta la configuración expandida. Una estructura de valvas está situada al menos parcialmente dentro del armazón interno.
- Un armazón externo está dispuesto radialmente hacia fuera del armazón interno y acoplado al armazón interno, estando el armazón externo configurado para plegarse con el armazón interno hasta la configuración plegada y expandirse con el armazón interno hasta la configuración expandida. El armazón externo comprende una pluralidad de segundos elementos de puntal. Al menos partes respectivas de los segundos elementos de puntal están configurados para doblarse radialmente hacia fuera en una forma curvada a medida que el armazón interno y el armazón externo se mueven desde la configuración plegada hasta la configuración expandida.
- En la válvula cardíaca protésica según la reivindicación 1, los segundos elementos de puntal comprenden partes de extremo primera y segunda, y las partes de extremo primera y segunda de los segundos elementos de puntal están acopladas al armazón interno de manera que las partes de extremo primera y segunda se muevan una hacia la otra a medida que el armazón externo se expande para doblar los segundos elementos de puntal en la forma curvada.
- En cualquiera o todas las realizaciones divulgadas, el armazón interno comprende un extremo de entrada y un extremo de salida, y los segundos elementos de puntal se extienden desde el extremo de entrada del armazón interno hasta el extremo de salida.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el armazón externo comprende además elementos de puntal que se extienden circunferencialmente que interconectan los segundos elementos de puntal.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el armazón interno comprende un extremo de entrada y un extremo de salida, los segundos elementos de puntal están situados alrededor del armazón interno, y cada uno de los segundos elementos de puntal se ramifica en dos terceros elementos de puntal adyacentes al extremo de entrada del armazón interno.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los terceros elementos de puntal que se extienden desde un segundo elemento de puntal dado se curvan radialmente lejos del armazón interno y están acoplados a terceros elementos de puntal de segundos elementos de puntal adyacentes.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida, los segundos elementos de puntal forman una primera parte del armazón externo que presenta una superficie exterior convexa, y los terceros elementos de puntal forman una segunda parte del armazón externo que comprende una pestaña anular.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los segundos elementos de puntal comprenden elementos de enganche de tejido configurados para extenderse radialmente hacia fuera desde los segundos elementos de puntal cuando los segundos elementos de puntal están en la forma curvada.
- En la presente memoria, se divulga como referencia únicamente un método que comprende introducir una válvula cardíaca protésica de cualquiera de las formas de realización divulgadas en la vasculatura de un paciente en el estado radialmente plegado, hacer avanzar la válvula cardíaca protésica hasta un sitio de tratamiento y expandir radialmente la válvula cardíaca protésica de manera que el armazón interno se acorte y los segundos elementos de puntal del armazón externo se doblen en la forma curvada.
- En otra forma de realización representativa, una válvula cardíaca protésica que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida comprende un armazón anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal en ángulo, estando el armazón configurado para acortarse desde una primera longitud correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica se expande hasta la configuración expandida. Una estructura de valvas está situada al menos parcialmente dentro del armazón, y una pluralidad de segundos elementos de puntal se extienden longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del armazón y están acoplados al armazón. Los segundos elementos de puntal están configurados para doblarse radialmente hacia fuera a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida de manera que al menos uno de los segundos elementos de puntal forme una pluralidad de vértices espaciados radialmente hacia fuera desde el armazón cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, por lo menos una parte de la pluralidad de segundos elementos de puntal comprenden elementos de enganche de tejido configurados para extenderse lejos de los segundos elementos de puntal cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida.

En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los elementos de enganche de tejido se extienden desde los vértices de los segundos elementos de puntal.

- 5 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los segundos elementos de puntal comprenden un primer vértice y un segundo vértice cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida, y el segundo vértice está espaciado radialmente hacia fuera desde el armazón una mayor distancia que el primer vértice.
- 10 En otra forma de realización representativa, una válvula cardíaca protésica que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida comprende un armazón anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal en ángulo, estando el armazón configurado para acortarse desde una primera longitud correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica se expande hasta la configuración expandida. Una estructura de valvas está situada al menos parcialmente dentro del armazón, y una pluralidad de segundos elementos de puntal se extienden longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del armazón y están acoplados al armazón. Los segundos elementos de puntal están dispuestos circunferencialmente alrededor del armazón en una primera fila y configurados para doblarse radialmente hacia fuera desde el armazón en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida. Una pluralidad de terceros elementos de puntal se extienden longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del armazón y están acoplados al armazón. Los terceros elementos de puntal están dispuestos circunferencialmente alrededor del armazón en una segunda fila y están configurados para doblarse radialmente hacia fuera desde el armazón en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida. Los segundos elementos de puntal de la primera fila están desplazados circunferencialmente desde los terceros elementos de puntal de la segunda fila.
- 15 25 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los segundos elementos de puntal se superponen al menos parcialmente con los terceros elementos de puntal en una dirección axial cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida.
- 30 35 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los terceros elementos de puntal comprenden partes de anchura reducida configuradas para inducir la flexión de los terceros elementos de puntal en las partes de anchura reducida.
- 35 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, al menos una parte de la pluralidad de segundos elementos de puntal comprenden elementos de enganche de tejido configurados para extenderse lejos de los segundos elementos de puntal cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida.
- 40 45 50 En otra realización representativa, una válvula cardíaca protésica que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida comprende un armazón anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal en ángulo, estando el armazón configurado para acortarse desde una primera longitud correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica se expande hasta la configuración expandida. Una estructura de valvas está situada al menos parcialmente dentro del armazón, y una pluralidad de segundos elementos de puntal están acoplados al armazón y se extienden longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del armazón. Los segundos elementos de puntal están configurados para doblarse radialmente hacia fuera en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida. Un elemento de sellado se extiende circunferencialmente alrededor del armazón y está acoplado a los segundos elementos de puntal. El elemento de sellado comprende bordes circunferenciales primero y segundo, estando el segundo borde circunferencial radialmente hacia fuera del primer borde circunferencial cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida.
- 55 60 65 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, la válvula cardíaca protésica comprende además una pluralidad de terceros elementos de puntal orientados longitudinalmente acoplados al armazón, estando los terceros elementos de puntal desplazados longitudinalmente de los segundos elementos de puntal a lo largo del armazón y configurados para doblarse en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el elemento de sellado acoplado a los segundos elementos de puntal es un primer elemento de sellado, y la válvula cardíaca protésica comprende además un segundo elemento de sellado que se extiende circunferencialmente alrededor del armazón y acoplado a los terceros elementos de puntal.
- En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el primer elemento de sellado está en ángulo hacia un extremo de salida del armazón, y el segundo elemento de sellado está en ángulo hacia un extremo de entrada del armazón.

En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los segundos elementos de puntal comprenden elementos de enganche de tejido orientados hacia el extremo de salida del armazón, y los terceros elementos de puntal comprenden elementos de enganche de tejido orientados hacia el extremo de entrada del armazón.

5 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, los elementos de sellado primero y segundo están dispuestos entre los segundos elementos de puntal y los terceros elementos de puntal.

10 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el armazón comprende un extremo de entrada y un extremo de salida, y la válvula cardíaca protésica comprende además un conducto acoplado al extremo de salida del armazón y que se extiende en una dirección aguas arriba desde el armazón.

15 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el conducto comprende un elemento de sellado aguas abajo de la válvula cardíaca protésica, y cuando la válvula cardíaca protésica se implanta en una válvula aórtica nativa, el elemento de sellado está configurado para formar un sello en una aorta ascendente, y la válvula cardíaca protésica está configurada de manera que una parte del flujo sanguíneo a través de la válvula cardíaca protésica entre en el conducto, y una parte del flujo sanguíneo a través de la válvula cardíaca protésica salga de la válvula cardíaca protésica aguas arriba del elemento de sellado y perfunda las arterias coronarias de la válvula aórtica nativa.

20 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el conducto comprende un armazón de endoprótesis acoplado al armazón de la válvula cardíaca protésica, siendo el armazón de endoprótesis radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida independientemente del armazón de la válvula cardíaca protésica.

25 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el conducto comprende una cubierta, comprendiendo la cubierta un elemento de sellado que comprende un primer borde circunferencial acoplado a la cubierta y un segundo borde circunferencial libre.

30 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el armazón de endoprótesis comprende una pluralidad de elementos de puntal configurados para doblarse radialmente hacia fuera desde el armazón de endoprótesis en una forma curvada cuando el armazón de endoprótesis se expande hasta la configuración expandida.

35 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el armazón de endoprótesis está acoplado al armazón de la válvula cardíaca protésica con un acoplamiento flexible.

40 En otra forma de realización representativa, una válvula cardíaca protésica que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida comprende un armazón anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal en ángulo, estando el armazón configurado para acortarse desde una primera longitud correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica se expande hasta la configuración expandida. Una estructura de valvas está situada al menos parcialmente dentro del armazón, y una pluralidad de segundos elementos de puntal se extienden longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del armazón y están acoplados al armazón. Al menos una parte de los segundos elementos de puntal comprenden elementos de enganche de tejido. Al menos partes respectivas de los segundos elementos de puntal están configuradas para doblarse radialmente hacia fuera en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida de manera que los elementos de enganche de tejido se extiendan hacia fuera desde los segundos elementos de puntal.

45 50 En otra forma de realización representativa, un implante protésico comprende una válvula cardíaca protésica que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida. La válvula cardíaca protésica comprende un armazón anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal en ángulo, estando el armazón configurado para acortarse desde una primera longitud correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica se expande hasta la configuración expandida, comprendiendo el

55 60 armazón un extremo de entrada y un extremo de salida. Una estructura de valvas está situada al menos parcialmente dentro del armazón, y una pluralidad de segundos elementos de puntal se extienden longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del armazón y están acoplados al armazón. Al menos partes respectivas de los segundos elementos de puntal están configuradas para doblarse radialmente hacia fuera en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la configuración plegada hasta la configuración expandida. Un conducto está acoplado al extremo de salida del armazón y se extiende en una dirección aguas arriba desde el armazón.

65 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, la válvula cardíaca protésica comprende además una pluralidad de terceros elementos de puntal orientados longitudinalmente acoplados al armazón, estando los terceros elementos de puntal desplazados longitudinalmente desde los segundos elementos de puntal a lo largo del armazón y configurados para doblarse en una forma curvada a medida que el armazón se mueve desde la

configuración plegada hasta la configuración expandida.

En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, la válvula cardíaca protésica comprende además un primer elemento de sellado que se extiende circunferencialmente alrededor del armazón y acoplado a los segundos elementos de puntal, estando el primer elemento de sellado en ángulo hacia el extremo de salida del armazón. La válvula cardíaca protésica comprende además un segundo elemento de sellado que se extiende circunferencialmente alrededor del armazón y acoplado a los terceros elementos de puntal, estando el segundo elemento de sellado en ángulo hacia el extremo de entrada del armazón.

10 En cualquiera o todas las formas de realización divulgadas, el conducto comprende además un armazón de endoprótesis acoplado al armazón de la válvula cardíaca protésica, siendo el armazón de endoprótesis radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida. El armazón de endoprótesis comprende una pluralidad de elementos de puntal configurados para doblarse radialmente hacia fuera desde el armazón de endoprótesis en una forma curvada cuando el armazón de endoprótesis se expande hasta la configuración expandida.

15 En la presente memoria, se divulga como referencia únicamente otro método que comprende hacer avanzar el implante protésico de cualquiera de las formas de realización divulgadas hasta un sitio de tratamiento en el estado radialmente plegado, inflar un dispositivo de expansión inflable para expandir radialmente la válvula cardíaca protésica de manera que el armazón se acorte y los segundos elementos de puntal se doblen en la forma curvada, desinflar el dispositivo de expansión inflable, colocar el dispositivo de expansión inflable dentro del conducto e inflar el dispositivo de expansión inflable dentro del conducto para expandir al menos parcialmente el conducto.

20 Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la tecnología divulgada se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada, que se realiza con referencia a las figuras adjuntas.

#### Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 muestra una vista en sección transversal esquemática de un corazón humano.

30 La figura 2 muestra una vista desde arriba esquemática de un anillo de válvula mitral de un corazón.

35 La figura 3 es una vista en perspectiva de una válvula cardíaca protésica orientada con el extremo de entrada hacia arriba en la posición para su implantación en la válvula mitral, según una realización.

40 La figura 4 es una vista en perspectiva de una parte del armazón de la válvula cardíaca protésica de la figura 3 con el extremo de salida hacia arriba.

45 La figura 5 ilustra una parte de un armazón de la válvula cardíaca protésica de la figura 3 en configuración plana con fines de ilustración.

50 La figura 6 es una vista en perspectiva que ilustra otra realización de una válvula cardíaca protésica que incluye un armazón exterior acoplado a un armazón interno.

55 La figura 7 es una vista en alzado lateral de la válvula cardíaca protésica de la figura 6.

60 La figura 8 es una vista en perspectiva superior de la válvula cardíaca protésica de la figura 6.

65 La figura 9 es una vista en perspectiva inferior de la válvula cardíaca protésica de la figura 6.

70 La figura 10 es una vista en alzado lateral de los armazones interno y externo de la válvula cardíaca protésica de la figura 6.

75 La figura 11A es una vista en perspectiva del armazón exterior de la válvula cardíaca protésica de la figura 6 en un estado radialmente plegado.

80 La figura 11B ilustra una parte del armazón exterior de la figura 11A en una configuración plana.

85 Las figuras 11A-14B ilustran diversas configuraciones de un armazón exterior y ubicaciones donde el armazón exterior puede montarse en un armazón interno.

90 La figura 12A es una vista en alzado lateral del armazón interno de la figura 6 que ilustra esquemáticamente la forma y las ubicaciones de acoplamiento de puntales del armazón exterior, según una realización.

95 La figura 12B ilustra las ubicaciones de acoplamiento de un elemento de puntal del armazón exterior en una parte plana del armazón interno según la realización de la figura 12A.

- La figura 13A es una vista en alzado lateral del armazón interno de la figura 6 que ilustra esquemáticamente la forma y las ubicaciones de acoplamiento de puntales del armazón exterior, según otra realización.
- 5 La figura 13B ilustra las ubicaciones de acoplamiento de un elemento de puntal del armazón exterior en una parte plana del armazón interno según la realización de la figura 13A.
- 10 La figura 14A es una vista en alzado lateral del armazón interno de la figura 6 que ilustra esquemáticamente la forma y las ubicaciones de acoplamiento de puntales del armazón exterior, según otra realización.
- 10 La figura 14B ilustra las ubicaciones de acoplamiento de un elemento de puntal del armazón exterior en una parte plana del armazón interno según la realización de la figura 14A.
- 15 La figura 15 es una vista en perspectiva del armazón exterior de la válvula cardíaca protésica de la figura 6 con la parte ventricular en la configuración plegada y la parte auricular conformada en una forma de pestaña.
- 15 La figura 16 ilustra el armazón exterior de la figura 15 situado en un mandril, según una realización.
- 20 Las figuras 17A-17C son una vista en alzado lateral, una vista en sección transversal y una vista en planta superior del mandril de la figura 16.
- 20 La figura 18 es una vista en perspectiva de otra realización de un mandril.
- 25 La figura 19 es una vista en alzado lateral de otra realización de un mandril.
- 25 Las figuras 20 y 21 son unas vistas en sección transversal esquemáticas de la válvula protésica de las figuras 6-10 que ilustran la expansión radial y el acortamiento axial del armazón interno y la correspondiente expansión radial del armazón exterior.
- 30 Las figuras 22 y 23 son unas vistas en planta superiores de formas de realización de faldones.
- 30 La figura 24 es una vista en alzado lateral de un aparato de suministro, según una realización.
- 35 La figura 25 es una vista en perspectiva que ilustra la válvula cardíaca protésica de las figuras 6-10 fruncida en una parte de extremo del aparato de suministro de la figura 24.
- 35 La figura 26 es una vista en perspectiva que ilustra la válvula cardíaca protésica de las figuras 6-10 en la parte de extremo del aparato de suministro y encerrada dentro de un cargador de funda.
- 40 La figura 27 es una vista en sección transversal de la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo que ilustra la válvula protésica de las figuras 6-10 implantada en la válvula mitral.
- 40 La figura 28A es una vista en perspectiva de otra realización de un armazón externo en la configuración plegada.
- 45 La figura 28B ilustra el armazón externo de la figura 28A en una configuración plana.
- 50 La figura 28C es una vista en perspectiva de una válvula cardíaca protésica que incluye el armazón externo de las figuras 28A y 28B.
- 50 La figura 29 es una vista en perspectiva que ilustra otra realización de un armazón externo.
- 55 La figura 30 es una vista en perspectiva de otra realización de una válvula cardíaca protésica que incluye un armazón exterior sin una parte auricular.
- 55 Las figuras 31A y 31B ilustran el armazón externo de la válvula de la figura 30 en una configuración plegada y una configuración plana, respectivamente.
- 60 La figura 32 es una vista en perspectiva de otra realización de una válvula cardíaca protésica que incluye un armazón interno y una pluralidad de elementos de puntal acoplados al armazón interno.
- 60 La figura 33 es una vista en alzado lateral de la válvula cardíaca protésica de la figura 32.
- 65 La figura 34 es una vista en planta inferior que ilustra el extremo de salida de la válvula cardíaca protésica de la figura 32.

La figura 35A es una vista en perspectiva de un elemento de puntal exterior representativo de la válvula cardíaca protésica de la figura 32, según una realización.

5 La figura 35B es una vista en alzado lateral del elemento de puntal exterior de la figura 35A.

La figura 36 es una vista en perspectiva de otra realización de una válvula cardíaca protésica que incluye un armazón interno y una pluralidad de elementos de puntal acoplados al exterior del armazón.

10 La figura 37 es una vista en alzado lateral de la válvula cardíaca protésica de la figura 36.

La figura 38 es una vista en planta inferior que ilustra el extremo de salida de la válvula cardíaca protésica de la figura 36.

15 La figura 39 es una vista en perspectiva ampliada de una parte de la válvula cardíaca protésica de la figura 36 que ilustra un elemento de puntal exterior según una primera realización.

La figura 40 es una vista en perspectiva ampliada de una parte de la válvula cardíaca protésica de la figura 36 que ilustra un elemento de puntal exterior según una segunda realización.

20 La figura 41 es una vista en perspectiva de otra realización de una válvula cardíaca protésica que incluye un armazón interno y una pluralidad de elementos de puntal externos acoplados al armazón interno, y elementos de sellado acoplados a los elementos de puntal externos.

25 La figura 42 es una vista en alzado lateral de la válvula cardíaca protésica de la figura 41.

La figura 43 es una vista en alzado lateral de la válvula cardíaca protésica de la figura 41 con los elementos de sellado retirados con fines de ilustración.

30 La figura 44 es una vista en planta superior del extremo de salida de la válvula cardíaca protésica de la figura 41.

La figura 45 es una vista en planta inferior del extremo de entrada de la válvula cardíaca protésica de la figura 41.

35 La figura 46A es una vista en perspectiva de un elemento de puntal exterior de la válvula cardíaca protésica de la figura 41, según una realización.

La figura 46B es una vista en alzado frontal del elemento de puntal exterior de la figura 46A.

40 Las figuras 47A-47C son vistas en alzado laterales de la expansión del armazón interno y los elementos de puntal exteriores de la válvula cardíaca protésica de la figura 41.

45 La figura 48 es una vista en perspectiva de un implante protésico que incluye la válvula cardíaca protésica de la figura 41 y un conducto, según una realización.

La figura 49 es una vista en perspectiva de un implante protésico que incluye la válvula cardíaca protésica de la figura 41 y un conducto, según otra realización.

50 La figura 50 es una vista en sección transversal parcial de una aorta que ilustra el implante protésico de la figura 48 implantado en la válvula aórtica nativa.

Las figuras 51A y 51B son vistas en alzado laterales de un dispositivo protésico que incluye una válvula protésica de la figura 41 acoplada a un conducto, según otra realización.

55 La figura 52 es una vista en perspectiva que ilustra el dispositivo protésico de las figuras 51A y 51B fruncido en un catéter de balón de un aparato de suministro.

60 La figura 53 es una vista en alzado lateral de otra realización de un dispositivo protésico que incluye la válvula protésica de la figura 41 acoplada a un conducto.

La figura 54 es una vista en alzado lateral de otra realización de un implante protésico que incluye la válvula protésica de la figura 41 acoplada a un conducto que incluye una pluralidad de armazones expandibles.

65 La figura 55 es una vista en sección transversal de un armazón del conducto del implante protésico de la figura 54, según una realización.

Las figuras 56A-56C son vistas en alzado laterales que ilustran la expansión radial del armazón de la figura 55.

Las figuras 57A-57E ilustran el despliegue de un dispositivo protésico que incluye la válvula cardíaca protésica de la figura 41 y un conducto, incluyendo el conducto un armazón expandible independientemente, en una aorta porcina.

#### **Descripción detallada**

- 10 La presente divulgación se refiere a formas de realización de válvulas cardíacas protésicas, y a dispositivos o implantes protésicos que incluyen tales válvulas protésicas, que incluyen un armazón interno y una pluralidad de elementos de puntal configurados para doblarse, arquearse o curverse radialmente hacia fuera desde el armazón interno a medida que el armazón interno se mueve desde una configuración plegada hasta una configuración expandida. Los elementos de puntal curvados hacia fuera pueden ayudar en el anclaje de la válvula cardíaca protésica en una luz corporal sin aumentar sustancialmente el perfil fruncido del implante. En determinadas formas de realización, los elementos de puntal pueden estar configurados para doblarse o curverse radialmente hacia fuera desde el armazón a medida que el armazón se acorta desde un estado plegado relativamente más largo hasta un estado expandido relativamente más corto. En determinadas formas de realización, los elementos de puntal pueden estar acoplados o sujetos al exterior del armazón, o pueden estar formados integralmente con el armazón y configurados para combarse hacia fuera a medida que el armazón se expande y se acorta. Los puntales pueden presentar una variedad de longitudes y configuraciones, dependiendo de los requisitos particulares del implante. Los puntales pueden extenderse a lo largo de toda la longitud de la válvula, o una parte de la misma. Las válvulas protésicas pueden comprender múltiples conjuntos de puntales dispuestos circunferencialmente alrededor del armazón interno de la válvula, y longitudinal y/o circunferencialmente desplazados entre sí. Los puntales pueden acoplarse entre sí para formar un armazón externo que puede estar situado alrededor del armazón interno y acoplado al mismo. El armazón externo puede estar configurado para formar una parte en forma de barril alrededor del armazón interno y una parte en forma de pestaña que se extiende desde un extremo del armazón interno.
- 15
- 20
- 25
- 30 Las válvulas cardíacas protésicas descritas en la presente memoria también pueden incorporarse en una variedad de implantes protésicos, tales como conductos de injerto. En ciertas configuraciones, los conductos de injerto también pueden incluir armazones que presentan elementos de puntal configurados para doblarse o curverse radialmente hacia fuera a medida que el/los armazón/armazones del conducto se expande(n). Tales implantes pueden ser útiles para derivar partes enfermas de un vaso sanguíneo, tales como aneurismas. En determinadas formas de realización, el/los armazón/armazones de tales conductos pueden ser expandibles independientemente de manera que el armazón de válvula protésica y el/los armazón/armazones de conducto puedan expandirse en una secuencia utilizando sistemas de suministro existentes, y no es necesario que requieran mecanismos de expansión dimensionados o conformados especialmente. La incorporación de una pluralidad de tales armazones puede permitir que los conductos presenten cualquier longitud especificada.
- 35
- 40 Las formas de realización de las válvulas cardíacas protésicas divulgadas pueden estar configuradas para su implantación en diversas ubicaciones dentro del corazón (las válvulas aórtica, mitral, pulmonar o tricúspide nativas). Un ejemplo representativo es una válvula cardíaca protésica para sustituir la función de la válvula mitral nativa. Las figuras 1 y 2 ilustran la válvula mitral del corazón humano. La válvula mitral controla el flujo de sangre entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Después de que la aurícula izquierda reciba sangre oxigenada de los pulmones por medio de las venas pulmonares, la válvula mitral permite el flujo de sangre oxigenada desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo. Cuando el ventrículo izquierdo se contrae, la sangre oxigenada que estaba contenida en el ventrículo izquierdo se distribuye a través de la válvula aórtica y la aorta al resto del cuerpo. Mientras tanto, la válvula mitral se cierra durante la contracción ventricular para evitar que la sangre fluya hacia atrás al interior de la aurícula izquierda.
- 45
- 50
- 55
- 60 Cuando el ventrículo izquierdo se contrae, la presión sanguínea en el ventrículo izquierdo aumenta sustancialmente, lo que obliga a la válvula mitral a cerrarse. Debido a la gran diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda durante este tiempo, surge una posibilidad de prolapse o eversión de las valvas de la válvula mitral hacia atrás al interior de la aurícula. Por tanto, una serie de cuerdas tendinosas conectan las valvas de la válvula mitral a los músculos papilares ubicados en las paredes del ventrículo izquierdo, donde tanto las cuerdas tendinosas como los músculos papilares se tensan durante la contracción ventricular para mantener las valvas en la posición cerrada y evitar que se extiendan hacia atrás hacia la aurícula izquierda. Esto generalmente evita el reflujo de sangre oxigenada hacia atrás al interior de la aurícula izquierda. Las cuerdas tendinosas se ilustran esquemáticamente tanto en la sección transversal del corazón de la figura 1 como en la vista superior de la válvula mitral de la figura 2.
- 65 En la figura 2, se muestra una forma general de la válvula mitral y sus valvas tal como se observa desde la aurícula izquierda. Diversas complicaciones de la válvula mitral pueden provocar potencialmente una insuficiencia cardíaca mortal. Una forma de cardiopatía valvular es la fuga de la válvula mitral o regurgitación mitral, caracterizada por una fuga anómala de sangre desde el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral hacia atrás al interior de la aurícula izquierda. Esto puede estar provocado, por ejemplo, por la dilatación del ventrículo izquierdo, que puede

provocar una coaptación incompleta de las valvas mitrales nativas dando como resultado una fuga a través de la válvula. La regurgitación de la válvula mitral también puede estar provocada por un daño a las valvas nativas. Otra forma de cardiopatía valvular es la estenosis de la válvula mitral, en la que el paso a través de la válvula mitral se estrecha debido, por ejemplo, a depósitos de calcio o calcificación alrededor del anillo de la válvula mitral, dando como resultado una reducción de la sangre desde la aurícula izquierda al interior del ventrículo durante la diástole. En estas circunstancias, puede ser deseable reparar la válvula mitral o sustituir la funcionalidad de la válvula mitral por la de una válvula cardíaca protésica, tal como una válvula cardíaca transcatéter.

Algunas válvulas cardíacas transcatéter están diseñadas para frunciérselas o comprimirse radialmente para facilitar el suministro endovascular a un sitio de implante en el corazón de un paciente. Una vez colocada en un anillo de válvula nativa, la válvula de sustitución se expande hasta a un estado operativo, por ejemplo, mediante un balón de expansión, de manera que una estructura de valvas de la válvula cardíaca protésica regule el flujo sanguíneo a través del anillo de válvula nativa. En otros casos, la válvula protésica puede expandirse mecánicamente hasta el estado operativo, o puede autoexpandirse radialmente desde un estado de suministro comprimido bajo su propia resiliencia cuando se libera de una funda de suministro. En las figuras 3 y 4 se ilustra una realización de una válvula cardíaca protésica. Una válvula cardíaca transcatéter con un perfil de válvula y una construcción similares a la válvula protésica que se muestra en las figuras 3 y 4 es la válvula SAPIEN 3™ de Edwards Lifesciences, que se describe en detalle en la publicación US n.º 2012/0123529.

La figura 3 es una vista en perspectiva superior de la válvula protésica 10 en la orientación en la que pretende implantarse en la válvula mitral, y la figura 4 es una vista en perspectiva inferior. La válvula protésica 10 en las figuras 3 y 4 presenta un extremo de entrada 12 y un extremo de salida 14, incluye un armazón o endoprótesis 16, y una estructura de valvas que comprende una pluralidad de valvas 18 soportadas dentro del armazón 16. En la realización ilustrada, la estructura de valvas incluye tres valvas 18 configuradas para plegarse en una disposición tricúspide (figura 4) similar a la válvula aórtica nativa, aunque la válvula protésica también puede incluir dos valvas configuradas para plegarse en una disposición bicúspide a la manera de la válvula mitral nativa, o más de tres valvas, tal como se desee. En algunas formas de realización, un faldón 20 puede estar unido a una superficie interna del armazón 10 para que sirva como superficie de unión para las valvas de válvula 18.

El armazón 16 puede estar formado por una pluralidad de elementos de puntal 22 en ángulo, que pueden formar una pluralidad de vértices 24 dispuestos alrededor de los extremos de entrada y salida del armazón. Más específicamente, los puntales 22 pueden formar una pluralidad de vértices de entrada 24A en el extremo de entrada 12 del armazón, y una pluralidad de vértices de salida 24B en el extremo de salida 14 del armazón. La figura 5 ilustra una parte del armazón 16 en una configuración plana con fines de ilustración. Los elementos de puntal 22 pueden estar dispuestos de extremo a extremo para formar una pluralidad de filas o peldaños de elementos de puntal que se extienden circunferencialmente alrededor del armazón 16. Por ejemplo, con referencia a la figura 5, el armazón 16 puede comprender una primera fila I de elementos de puntal en ángulo que forman el extremo de entrada 12 del armazón; una segunda fila II de elementos de puntal por debajo de la primera fila; una tercera fila III de elementos de puntal por debajo de la segunda fila; una cuarta fila IV de elementos de puntal por debajo de la tercera fila, y una quinta fila V de elementos de puntal por debajo de la cuarta fila y que forman el extremo de salida 14 del armazón.

En el extremo de salida 14 del armazón, los elementos de puntal 22 de la quinta fila V pueden estar dispuestos en ángulos alternos en un patrón en zigzag. Los elementos de puntal 22 de la quinta fila V pueden estar unidos entre sí en sus extremos distales (en relación con la dirección de implantación en la válvula mitral) para formar los vértices de salida 24B, y unidos entre sí en sus extremos proximales en las uniones 26. El armazón 16 puede comprender también una pluralidad de ventanas de comisura 28 formadas entre la cuarta fila IV y la quinta fila V de elementos de puntal 22. Las ventanas de comisura 28 pueden estar espaciadas angularmente entre sí alrededor de la circunferencia del armazón 16, y pueden estar configuradas para recibir partes (por ejemplo, lengüetas de comisura) de las valvas 18 en las mismas para permitir que las valvas 18 se coapten entre sí y formen comisuras. En determinadas formas de realización, las uniones 26 pueden formar parte de las ventanas de comisura 28. Se describen la estructura y las características adicionales de las filas I-V de elementos de puntal 22 con mayor detalle en la publicación US n.º 2012/0123529.

El armazón 16 puede estar realizado en cualquier material expandible biocompatible que permita tanto el fruncido hasta un estado radialmente plegado como la expansión de vuelta al estado funcional expandido ilustrado en las figuras 3 y 4. Por ejemplo, en formas de realización donde la válvula protésica es una válvula protésica autoexpandible que se expande hasta su tamaño funcional bajo su propia resiliencia, el armazón 16 puede estar hecho de nitinol u otro material de autoexpansión. En otras formas de realización, la válvula protésica puede ser una válvula expandible plásticamente que se expande hasta su tamaño funcional mediante un balón u otro dispositivo de expansión, en cuyo caso el armazón puede estar hecho de un material expandible plásticamente, tal como acero inoxidable o una aleación de cobalto-cromo. También pueden utilizarse otros materiales adecuados.

Las figuras 6-9 ilustran otra forma de realización de una válvula cardíaca protésica 100 que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta una configuración expandida. La válvula protésica 100 puede incluir un extremo de entrada generalmente indicado en 102, y un extremo de salida generalmente

indicado en 104. La válvula protésica puede incluir además una parte ventricular 106, una parte inferior de la cual forma parte del extremo de salida 14, y una parte auricular 108 ubicada en el extremo de entrada 102 de la válvula protésica. La parte ventricular 106 puede comprender una cubierta o faldón 114, y la parte auricular 108 puede comprender una cubierta o faldón 116. Los faldones 114 y 116 se comentan con mayor detalle a continuación con referencia a las figuras 22 y 23.

En referencia a la figura 7, en la configuración expandida, la parte ventricular 106 puede curvarse, doblarse, arquearse o abombarse radialmente hacia fuera en relación con un eje longitudinal 110 de la válvula protésica de manera que una superficie exterior 112 de la parte ventricular 106 sea convexa. Por ejemplo, en la realización ilustrada, la válvula protésica puede estar conformada como un jarrón, en donde la parte ventricular 106 presenta un diámetro  $D_1$  en el extremo de salida 14 que aumenta en una dirección hacia el extremo de entrada 102 a lo largo del eje y positivo (obsérvese que se muestran los ejes de coordenadas cartesianas) hasta un diámetro máximo  $D_2$  en un hombro 124. Continuando en una dirección a lo largo del eje y positivo, el diámetro de la parte ventricular 106 puede disminuir desde el diámetro  $D_2$  de vuelta hasta aproximadamente el diámetro  $D_1$  en una parte de cuello 126 que denota la transición desde la parte ventricular 106 hasta la parte auricular 108. En otras formas de realización, el diámetro de la parte de cuello 126 puede ser mayor o menor que el diámetro  $D_1$  en el extremo de salida 14.

La parte auricular 104 puede comprender una estructura similar a una pestaña anular que se extiende hacia arriba (por ejemplo, proximalmente) y/o radialmente hacia fuera desde la parte de cuello 126 próxima al extremo de entrada 102 de la válvula protésica. Con referencia a la figura 8, en la realización ilustrada, la parte auricular 104 puede presentar un diámetro  $D_3$  medido en puntos diametralmente opuestos en el borde del elemento de faldón auricular 116. En determinadas formas de realización, el diámetro  $D_3$  de la parte auricular 108 puede ser mayor que el diámetro  $D_2$  del hombro 124 de la parte ventricular.

La figura 10 ilustra la válvula protésica 100 con los faldones 114 y 116 retirados con fines de ilustración. Tal como se ilustra en la figura 10, la válvula protésica 100 puede comprender un armazón interno configurado como el armazón 16 de la válvula protésica 10 de las figuras 3-5. Tal como se muestra en las figuras 8 y 9, el armazón 16 puede incluir las valvas 18, el faldón 20, etc. (estos componentes se retiran del armazón en la figura 10 con fines de ilustración). En referencia de nuevo a la figura 10, la válvula protésica 100 puede comprender además un armazón externo 118 acoplado al armazón interno 16, y configurado para formar la parte ventricular 106 y la parte auricular 108. El armazón 118 puede estar configurado también para moverse entre la configuración radialmente plegada y la configuración radialmente expandida junto con el armazón interno 16.

El armazón externo 118 puede comprender una pluralidad de elementos de puntal 120 espaciados circunferencialmente entre sí alrededor del armazón interno 16. Los elementos de puntal 120 pueden estar configurados de manera que el armazón externo 118 comprenda una parte ventricular 142 correspondiente a la parte ventricular 106 de la válvula protésica 100, y una parte auricular 144 correspondiente a la parte auricular 108 de la válvula protésica 100. La figura 11A ilustra una realización representativa del armazón externo 118 en una configuración radialmente plegada, y la figura 11B ilustra a parte del armazón externo 118 de la figura 11A en una configuración plana con fines de ilustración.

En referencia a las figuras 7, 10, 11A y 11B, los elementos de puntal 120 pueden comprender una primera 122 y segunda 132 partes de extremo. Con referencia a las figuras 12A y 12B (que muestran esquemáticamente los puntales 120 acoplados al armazón interno 16 con fines de ilustración), las primeras partes de extremo 122 pueden acoplarse al quinto peldaño V de los elementos de puntal 22 del armazón interno 16 en, por ejemplo, las uniones 26 entre los vértices de salida 24B. Las segundas partes de extremo 132 pueden acoplarse al armazón interno 16 en el primer peldaño I de los elementos de puntal 22 en, por ejemplo, los vértices de entrada 24A. Con referencia a las figuras 6 y 7, en la realización ilustrada, las primeras partes de extremo 122 y las segundas partes de extremo 132 de los puntales 120 se acoplan a los puntales 22 mediante sutura, aunque los puntales también pueden acoplarse mediante soldadura, soldadura fuerte, adhesivo, cualquier combinación de los mismos, y/u otros medios de acoplamiento.

En referencia a la figura 7, en la configuración expandida, los elementos de puntal 120 pueden comprender vértices u hombros 128 correspondientes al hombro 124 de la parte ventricular 106. Las partes de los puntales 120 entre las primeras partes de extremo 122 y los vértices 128 pueden estar en ángulo lejos del eje central 110 (figura 7) de la válvula protésica de manera que los vértices 128 estén espaciados radialmente del armazón interno 16. Moviéndose en una dirección a lo largo del eje y positivo desde los vértices 128 hacia el extremo de entrada 102, los elementos de puntal 120 pueden curvarse radialmente hacia dentro hacia el armazón interno 16 hasta las segundas partes de extremo 132. Las segundas partes de extremo 132 pueden estar configuradas como vértices también, y pueden estar desviadas radialmente hacia dentro desde los vértices 128 y en una dirección hacia el extremo de entrada 102 (por ejemplo, proximalmente).

En referencia a las figuras 10, 11A y 11B, en o próximos a las segundas partes de extremo 132, cada uno de los elementos de puntal 120 puede partirse o dividirse en dos elementos de puntal 130A y 130B, que se denominan colectivamente en la presente memoria "elementos de puntal auricular". En la forma de realización ilustrada, en la

configuración expandida, los elementos de puntal auricular 130A y 130B de cada elemento de puntal 120 pueden divergir circunferencialmente entre sí comenzando en las segundas partes de extremo 132. Los elementos de puntal auricular 130A, 130B pueden entonces fusionarse con el elemento de puntal adyacente 130A o 130B del elemento de puntal adyacente 120 para formar vértices proximales 146 en el extremo de entrada 102 de la válvula protésica. En la forma de realización ilustrada en las figuras 6-12B, las segundas partes de extremo 132 de los puntales 120 están adyacentes o en contacto con el extremo de entrada 12 del armazón interno 16. En referencia a la figura 10, moviéndose en la dirección del eje y positivo (por ejemplo, en la dirección proximal o aguas arriba), los puntales 130A y 130B pueden curvarse radialmente hacia fuera desde sus orígenes en las segundas partes de extremo 132 de manera que los vértices proximales 146 estén espaciados radialmente hacia fuera desde el extremo de entrada 12 del armazón interno 16 para formar la parte auricular 108.

La figura 11A ilustra el armazón externo 118 en un estado radialmente plegado. Los elementos de puntal 120 pueden comprender una pluralidad de aberturas 136 espaciadas axialmente a lo largo de la longitud de los puntales 120. Las aberturas 136 pueden proporcionar ubicaciones para la unión de sutura entre el armazón interno 16 y el armazón externo 118, y/o entre los elementos de puntal 120 y el faldón ventricular 114. Más específicamente, las primeras partes de extremo 122 de los puntales 120 pueden comprender aberturas de sutura atraumáticas redondas o circulares 148, y los vértices 146 formados por los respectivos pares de elementos de puntal auricular 130A y 130B pueden comprender aberturas de sutura atraumáticas redondas o circulares 150.

Los elementos de puntal 120 pueden comprender también una pluralidad de elementos de enganche de tejido configurados como puntas o púas puntiagudas 138. Las púas 138 pueden estar situadas dentro de respectivas aberturas 140 definidas en los elementos de puntal 120. En determinadas formas de realización, las púas 138 pueden estar configuradas de manera que estén situadas dentro de su respectiva abertura 140 cuando el armazón externo 118 está en el estado radialmente plegado (figura 11A), y pueden apuntar hacia fuera desde las aberturas 140 cuando el armazón 118 está en el estado expandido para enganchar el tejido circundante (figuras 7 y 10). En la configuración ilustrada en las figuras 11A y 11B, el armazón comprende dos filas de púas 138 ubicadas entre las primeras partes de extremo 122 y las segundas partes de extremo 132 de los puntales 120. Sin embargo, el armazón puede comprender una única fila de púas, más de dos filas de púas (véanse las figuras 28A-28C), o ninguna púa (figura 29), dependiendo de la aplicación particular.

Los elementos de puntal ventricular 120 y/o los elementos de puntal auricular 130A, 130B del armazón externo 118 pueden acoplarse al armazón interno 16 en cualquiera de diversas ubicaciones en el armazón interno 16. Por ejemplo, las figuras 12A-12B ilustran esquemáticamente las primeras partes de extremo 122 de los elementos de puntal 120 del armazón externo 118 acopladas a las uniones 26 de la quinta fila V de los elementos de puntal 22 del armazón interno 16. En esta configuración, las segundas partes de extremo 132 de los elementos de puntal 120 pueden acoplarse a los vértices de entrada 24A y/o en la primera fila I de los elementos de puntal 22 del armazón interno 16. En las figuras 12A-12B, junto con las figuras 13A-13B y 14A-14B comentadas a continuación, los elementos de puntal auricular 130A y 130B se omiten para facilitar la ilustración, pero pueden estar presentes en cualquiera de las formas de realización divulgadas. En referencia a las figuras 13A y 13B, las primeras partes de extremo 122 de los puntales 120 pueden acoplarse también a los vértices de salida 24B del armazón interno, y las segundas partes de extremo 132 pueden acoplarse a las uniones 30 de los elementos de puntal 22 de la primera fila I opuesta a los vértices de entrada 24A. En referencia a las figuras 14A y 14B, en otra realización, las primeras partes de extremo 122 pueden acoplarse a la cuarta fila IV de los elementos de puntal 22, y las segundas partes de extremo 132 pueden acoplarse a los vértices de entrada 24A. En la configuración mostrada en las figuras 14A y 14B, los elementos de puntal 120 pueden ser más cortos que en las anteriores, aunque en otras formas de realización los puntales pueden estar configurados para extenderse hacia fuera desde el armazón en una mayor distancia que en las configuraciones mostradas en las figuras 12A-12B y 13A-13B. Variando la longitud y los puntos de unión de los elementos de puntal 120, puede variarse el tamaño y la forma de la parte ventricular resultante 106 de la válvula protésica cuando se expande la válvula protésica.

En determinadas formas de realización, el armazón externo 118 puede estar hecho de materiales de autoexpansión tales como nitinol, o de materiales expandibles plásticamente tales como acero inoxidable o una aleación de cobalto-cromo. En determinadas formas de realización, el armazón externo 118 puede cortarse con láser de un tubo de metal en un patrón similar al mostrado en la figura 11A. En otras formas de realización, los puntales del armazón externo 118 pueden formarse por separado y unirse entre sí mediante, por ejemplo, soldadura o soldadura fuerte.

En determinadas formas de realización, los elementos de puntal auricular 130A y 130B pueden conformarse para que presenten una forma curvada que se extiende hacia fuera antes del ensamblaje del armazón externo 118 sobre el armazón interno 16. La figura 15 ilustra el armazón externo 118 en el estado radialmente plegado con los elementos de puntal auricular 130A y 130B conformados de manera que se curven hacia arriba y radialmente hacia fuera desde las segundas partes de extremo 132 de los elementos de puntal ventricular 120 y formen una matriz en forma de paraguas alrededor del eje longitudinal del armazón externo 118. Partiendo desde las segundas partes de extremo 132 de los puntales 120 y moviéndose a lo largo de los puntales 130A y 130B hacia los vértices 146, los puntales 130A y 130B pueden extenderse inicialmente hacia arriba, proximalmente o aguas arriba hasta los vértices generalmente indicados en 152, antes de curvarse hacia abajo o distalmente hasta los vértices 146.

- Tal como se indicó anteriormente, en determinadas formas de realización, la parte auricular 104 puede formar una pestaña que se extiende alrededor del extremo de entrada del armazón 16. La pestaña formada por la parte auricular 104 puede ser plana o planar, o puede estar curvada con respecto a uno o más planos. Por ejemplo, la pestaña formada por la parte auricular 104 en la realización ilustrada puede comprender un borde curvo, ondulado o festoneado radialmente hacia fuera donde la cubierta 116 se coloca entre los elementos de puntal 130A y 130B. La parte auricular 104 puede estar curvada, abombada o encorvada radialmente hacia fuera y hacia el extremo de salida del armazón interno (por ejemplo, hacia abajo como en la figura 15), o puede curvarse o extenderse radialmente lejos del extremo de entrada similar a la figura 10.
- En determinadas formas de realización, la forma curvada de los puntales auriculares 130A, 130B puede obtenerse utilizando un mandril conformado correspondientemente. La figura 16 ilustra el armazón externo 118 situado en una realización representativa de un mandril 200 que puede utilizarse para conformar los elementos de puntal auricular 130A y 130B en la configuración deseada. Las figuras 17A-17C ilustran el mandril 200 con mayor detalle. El mandril 200 puede comprender una primera parte cilíndrica 202 y una segunda parte abovedada 204 que se extiende radialmente hacia fuera desde la primera parte 202 y que presenta una superficie exterior curvada 206. En referencia a la figura 17B, la primera parte 202 del mandril puede comprender un paso o luz 208 que se extiende a lo largo de la longitud de la primera parte 202 y configurado para recibir los puntales dispuestos cilíndricamente 120. En determinadas formas de realización, los puntales auriculares 130A y 130B del armazón externo 118 pueden acoplarse o sujetarse a la segunda parte 204 (por ejemplo, atándolos con alambre o sutura) de manera que los puntales 130A y 130B se adapten a la forma de la superficie 206 y adquieran una forma curvada correspondiente a la forma de la superficie 206. Por ejemplo, en la realización ilustrada, la segunda parte 204 del mandril puede comprender una serie de aberturas dispuestas circunferencialmente 210 y 212 a través de las cuales puede insertarse una sutura, bucles o un hilo para sujetar los puntales 130A, 130B al mandril. En determinadas formas de realización, el mandril 200 puede comprender un metal o aleación de metal, y/o un material polimérico de alta temperatura de manera que el armazón 118 pueda conformarse mediante la aplicación de calor.
- Las figuras 18 y 19 ilustran formas de realización adicionales de mandriles que pueden utilizarse para preparar o conformar el armazón externo 118. El mandril 220 en la figura 18 comprende una primera parte cilíndrica 222, una segunda parte cilíndrica 224 que presenta un mayor diámetro que la primera parte 222, y que comprende una superficie superior plana 226. Una luz 228 se extiende desde la superficie superior de la segunda parte 224 a través de la primera parte 222. La figura 19 ilustra otra configuración en la que la segunda parte 224 comprende un borde biselado.
- En determinadas formas de realización, los puntales 120 pueden conformarse para presentar una forma curvada, tal como mediante tratamiento térmico, opcionalmente en combinación con un mandril conformado correspondientemente.
- La figura 20 ilustra esquemáticamente el armazón 16 y el armazón 118 en la configuración plegada. En la configuración plegada, los elementos de puntal ventricular 120 del armazón 118 pueden ser rectos o casi rectos, y pueden estar situados adyacentes o contra el exterior del armazón interno 16. En la configuración plegada, el armazón 16 puede presentar una primera longitud  $L_1$ . Cuando el armazón 16 se expande hasta su tamaño funcional, el armazón 16 puede acortarse a medida que los ángulos entre los elementos de puntal aumentan y las celdas en el armazón se abren. Por tanto, con referencia a la figura 21, cuando el conjunto de armazón se expande hasta la configuración expandida, la longitud del armazón 16 puede acortarse hasta una segunda longitud  $L_2$ . La reducción en longitud del armazón 16 puede hacer que los elementos de puntal ventricular 120 del armazón 118 se doblen o se arqueen de manera que los puntales 120 se curven radialmente hacia fuera desde el armazón interno 16 para formar la parte ventricular 106 de la válvula protésica. Por tanto, en formas de realización particulares, en virtud de la unión de las partes de extremo opuestas de los puntales 120 al armazón interno 16 y el acortamiento del armazón interno, se aplican fuerzas axiales opuestas a los extremos opuestos de los puntales 120, haciendo que se comben hacia fuera y lejos del armazón interno 16. En formas de realización en las que el armazón externo 118 comprende un material de autoexpansión, el acortamiento del armazón interno 16 puede flexionar o doblar elásticamente los puntales 120. En formas de realización en las que los puntales 120 se conforman a una forma curvada, el acortamiento del armazón 16 puede permitir que los puntales retornen a la forma curvada conformada.
- La válvula protésica 100 puede ensamblarse expandiendo al menos parcialmente una válvula protésica preensamblada 10 que incluye un armazón 16 y una estructura de valvas, y expandiendo un armazón externo 118 en una cantidad correspondiente. El armazón externo 118 puede estar situado alrededor del armazón 16, y los elementos de puntal ventricular 120 pueden unirse a los elementos de puntal 22 del armazón 16, tal como se describió anteriormente. El faldón ventricular 114 puede sujetarse a los elementos de puntal ventricular 120 del armazón externo 118, y el faldón auricular 116 puede sujetarse a los elementos de puntal auricular 130A, 130B del armazón externo.
- La figura 22 ilustra el faldón ventricular 114 con mayor detalle. En la forma de realización ilustrada, el faldón ventricular 114 puede comprender una pieza rectangular de material. En determinadas formas de realización, el

- faldón ventricular 114 puede comprender, por ejemplo, cualquiera de diversos materiales textiles tejidos, tales como gasa, material textil de polí(tereftalato de etileno) (PET) (por ejemplo, Dacron), material textil de poliéster, material textil de poliamida, o cualquiera de diversos materiales textiles no tejidos, tales como fieltro. En determinadas formas de realización, el faldón ventricular puede comprender también una película que incluye cualquiera de una variedad de materiales poliméricos cristalinos o semicristalinos, tales como politetrafluoretileno (PTFE), PET, polipropileno, poliamida, polietereterceton (PEEK), etc. A medida que la válvula protésica se expande, los puntales 120 pueden tirar del faldón 114 hacia la forma de barril o convexa mostrada en las figuras 6 y 28C.
- 10 Otra forma de realización del faldón ventricular 114 se ilustra en la figura 23, en la que el faldón incluye rebajos o muescas 154. En determinadas formas de realización, las muescas 154 pueden permitir que el faldón 114 acomode los puntales 120 en sus diversas conexiones al armazón interno 16.
- 15 En utilización, la válvula protésica 100 puede fruncirse sobre un aparato de suministro para su suministro al sitio de tratamiento. La figura 24 ilustra una realización representativa de un aparato de suministro 300 que puede utilizarse para suministrar una válvula cardíaca protésica a un paciente. El aparato de suministro 300 es a modo de ejemplo solo, y puede utilizarse en combinación con cualquiera de las formas de realización de válvula cardíaca protésica descritas en la presente memoria. Asimismo, las válvulas cardíacas protésicas divulgadas en la presente memoria pueden utilizarse en combinación con cualquiera de diversos aparatos de suministro conocidos. El aparato de suministro 300 ilustrado puede incluir generalmente un catéter guía dirigible 302 y un catéter de balón 304 que se extiende a través del catéter guía 302. Un dispositivo protésico, tal como una válvula cardíaca protésica mostrada esquemáticamente en 100, puede estar situado en el extremo distal del catéter de balón 304. El catéter guía 302 y el catéter de balón 304 pueden estar adaptados para deslizarse longitudinalmente en relación entre sí para facilitar el suministro y posicionamiento de la válvula cardíaca protésica 100 en un sitio de implantación en el cuerpo de un paciente. El catéter guía 302 incluye una parte de mango 306 y un árbol o tubo guía alargad<o 308 que se extiende desde la parte de mango 306.
- 20 La figura 25 ilustra la válvula protésica 100 fruncida sobre un balón 312 en la parte de extremo distal del catéter de balón 304. Debido a la conformación del armazón externo 118, los puntales 130A y 130B de la parte auricular 108 pueden doblarse y extenderse radialmente lejos de la parte ventricular plegada 106.
- 25 La figura 26 ilustra la válvula protésica 100 encerrada dentro de una tapa, cápsula o cargador de funda 310 en el extremo distal del catéter de balón 304. El cargador 310 incluye una primera parte 314 mostrada en líneas continuas y una segunda parte 316 mostrada en líneas discontinuas. La segunda parte 316 está configurada como una funda para recibir la válvula protésica 100 fruncida alrededor del balón 312. La parte auricular 108 puede plegarse proximalmente de manera que se apoye contra el balón 312 y/o contra el catéter de balón 304, y se mantiene en su sitio mediante el cargador 310.
- 30 La válvula protésica 100 puede implantarse en la válvula mitral utilizando una técnica transeptal, que puede comprender insertar un catéter en la vena femoral derecha, hasta la vena cava inferior y dentro de la aurícula derecha. Entonces se perfora el tabique y se hace pasar el catéter al interior de la aurícula izquierda. Una vez ubicada en la válvula mitral, la válvula protésica 100 puede expandirse hasta su tamaño funcional para regular el flujo de sangre desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo izquierdo. La figura 27 ilustra la válvula protésica 100 implantada dentro de una válvula mitral nativa 400. La válvula mitral nativa 400 puede comprender una valva anterior 412 y una valva posterior 414 que se extiende desde un anillo de válvula mitral 406. La aurícula izquierda se ilustra en 402, y el ventrículo izquierdo se ilustra en 410. La válvula protésica 100 puede desplegarse en la válvula mitral 400 de manera que la parte auricular 108 esté ubicada en la aurícula izquierda 402. En determinadas formas de realización, la parte auricular 108 puede entrar en contacto con el suelo o superficie inferior 404 de la aurícula izquierda 402 alrededor del anillo mitral 406 para proporcionar estabilidad.
- 35 La válvula protésica 100 puede implantarse en la válvula mitral utilizando una técnica transeptal, que puede comprender insertar un catéter en la vena femoral derecha, hasta la vena cava inferior y dentro de la aurícula derecha. Entonces se perfora el tabique y se hace pasar el catéter al interior de la aurícula izquierda. Una vez ubicada en la válvula mitral, la válvula protésica 100 puede expandirse hasta su tamaño funcional para regular el flujo de sangre desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo izquierdo. La figura 27 ilustra la válvula protésica 100 implantada dentro de una válvula mitral nativa 400. La válvula mitral nativa 400 puede comprender una valva anterior 412 y una valva posterior 414 que se extiende desde un anillo de válvula mitral 406. La aurícula izquierda se ilustra en 402, y el ventrículo izquierdo se ilustra en 410. La válvula protésica 100 puede desplegarse en la válvula mitral 400 de manera que la parte auricular 108 esté ubicada en la aurícula izquierda 402. En determinadas formas de realización, la parte auricular 108 puede entrar en contacto con el suelo o superficie inferior 404 de la aurícula izquierda 402 alrededor del anillo mitral 406 para proporcionar estabilidad.
- 40 Mientras tanto, la parte ventricular 106 de la válvula protésica puede extenderse a través de la válvula mitral nativa entre las valvas 412 y 414 de manera que la parte ventricular 106 esté al menos parcialmente dispuesta en el ventrículo izquierdo 410. En determinadas formas de realización, el hombro 124 de la parte ventricular 106 puede ser mayor que el orificio de la válvula mitral 400 de manera que el hombro 124 enganche las valvas 412, 414 y/o las paredes del ventrículo izquierdo 410 por debajo de la válvula mitral. Esto puede ayudar a evitar que la válvula protésica 100 se desprenda (por ejemplo, dentro de la aurícula izquierda 402) durante la sístole ventricular. Adicionalmente, las valvas nativas 412 y 414 pueden apoyarse contra la superficie exterior de la parte ventricular 106, y pueden engancharse mediante los elementos de enganche de tejido 138 para ayudar en la retención de la válvula protésica 100 en su posición. En determinadas formas de realización, el armazón externo 118 puede permitir que la válvula protésica 100 se implante en el anillo de válvula mitral sin dispositivos de fijación o anclaje separados.
- 45 Las figuras 28A, 28B y 29 ilustran otras formas de realización del armazón externo 118. Las figuras 28A y 28B ilustran otra configuración del armazón externo 118. En la realización de las figuras 28A y 28B, el armazón externo 118 comprende cinco filas de elementos de enganche de tejido 138. Las primeras partes de extremo 122 de los puntales 120 también están interconectadas y espaciadas por elementos en forma de U 160. Los elementos 160
- 50
- 55
- 60
- 65

- se originan de la primera parte de extremo 122 de un puntal dado 120, se extienden hacia la segunda parte de extremo 132 en un espacio o hueco 162 entre puntales adyacentes, se curvan alrededor en un vértice y se extienden de nuevo hacia la primera parte de extremo 122 y se conectan al puntal adyacente 120. El hueco 162 puede estar encerrado por puntales auriculares 130B y 130A de puntales ventriculares adyacentes 120. Cuando se expande el armazón 118, los elementos 160 pueden extenderse o expandirse circunferencialmente entre los puntales 120 para interconectar los puntales en el extremo de salida del armazón, tal como se muestra en la figura 28C.
- La figura 29 ilustra otra realización de un armazón externo 170 que puede utilizarse en combinación con el armazón interno 16, o cualquiera de los otros armazones descritos en la presente memoria. El armazón 170 puede comprender una pluralidad de primeros elementos de puntal configurados como puntales principales o puntales ventriculares 172. Los puntales ventriculares 172 pueden comprender primeras partes de extremo 174 correspondientes al extremo de salida 14 de la válvula ensamblada (véase la figura 7), y segundas partes de extremo o uniones 176 desplazadas de las primeras partes de extremo hacia el extremo de entrada 102. Los puntales ventriculares 172 pueden ramificarse en una primera unión 178 para formar elementos curvados 180 que se extienden hacia el extremo de entrada 102 antes de doblarse hacia atrás hacia el extremo de salida 14 y conectarse a la unión 178 de un puntal adyacente 172 para interconectar los puntales 172. Cuando se expanden, los elementos 180 pueden interconectar puntales ventriculares adyacentes 172, similares a los elementos 160 anteriores. Los puntales 172 pueden dividirse o ramificarse de nuevo en las uniones 176 para formar puntales auriculares 182A y 182B. El puntal auricular 182A de un puntal ventricular dado 172 puede acoplarse al puntal auricular 182B de un puntal ventricular adyacente 172 para formar vértices 184, similar a las formas de realización descritas anteriormente. En la configuración ilustrada, el armazón externo 170 no incluye púas u otros elementos de enganche de tejido, aunque en otras formas de realización el armazón externo puede incluir cualquier número de elementos de enganche de tejido dispuestos en cualquier configuración seleccionada.
- La figura 30 ilustra otra realización de una válvula cardíaca protésica 500 que incluye una parte ventricular 502 similar a la válvula protésica 100, pero sin una parte auricular. La válvula protésica 500 puede incluir un armazón externo 504 situado en torno o alrededor del exterior de un armazón interno configurado como el armazón 16 de las figuras 3-5. El armazón externo 504 puede comprender una pluralidad de primeros elementos de puntal 506 que se extienden longitudinalmente entre un extremo de entrada 512 y un extremo de salida 514. Los elementos de puntal 506 pueden estar interconectados en sus extremos de entrada por segundos elementos de puntal que se extienden circunferencialmente en zigzag 508, y en sus extremos de salida por terceros puntales configurados de manera similar 510. La figura 31A ilustra el armazón 504 en la configuración radialmente plegada, y la figura 31B ilustra el armazón externo 504 en una configuración plana con fines de ilustración. En la configuración ilustrada, el armazón externo 504 puede comprender tres filas de púas 516, aunque el armazón puede incluir cualquier número de filas de púas, incluyendo ninguna púa. Cuando se implanta en la válvula mitral, la válvula protésica 500 puede estar ubicada al menos parcialmente dentro del ventrículo izquierdo. En determinadas formas de realización, el diámetro de la válvula protésica 500 (por ejemplo, del armazón externo 504) puede ser mayor que el orificio de la válvula mitral de manera que el armazón 504 enganche las valvas y/o las paredes del ventrículo izquierdo por debajo de la válvula mitral para mantener la válvula protésica en su sitio. Las valvas nativas de la válvula mitral pueden apoyarse también contra la superficie exterior de la parte ventricular 502, y pueden engancharse mediante las púas 516.
- Las figuras 32-34 ilustran otra realización de una válvula cardíaca protésica 600 que incluye un armazón interno configurado como el armazón 16 de la figura 3. La válvula protésica 600 se muestra configurada para su implantación en la válvula mitral, pero también puede estar configurada para su implantación en otra válvula cardíaca tal como la válvula aórtica. El extremo de entrada 12 del armazón interno 16 se muestra en la parte superior de la figura en las figuras 32 y 33, y la figura 34 ilustra una vista en planta de la válvula cardíaca protésica mirando hacia el extremo de salida 14. La válvula protésica 600 puede comprender además una pluralidad de elementos de puntal 602 dispuestos alrededor del exterior del armazón 16. Con referencia a las figuras 35A y 35B, cada uno de los elementos de puntal 602 puede comprender un cuerpo principal 604 que presenta una primera parte de extremo 606 y una segunda parte de extremo 608. El cuerpo principal 604 puede presentar una forma repetidamente curva u ondulada a la manera de una onda sinusoidal. Por ejemplo, comenzando desde la primera parte de extremo 606 y moviéndose en una dirección a lo largo del eje y positivo, el cuerpo principal 604 puede comprender un primer vértice o cresta 610 ubicado radialmente hacia fuera de la primera parte de extremo 606 (por ejemplo, espaciado de la primera parte de extremo 606 a lo largo del eje x positivo). Continuando en la dirección y positiva, el cuerpo principal 604 puede luego curvarse radialmente hacia dentro hacia un segundo vértice o canal 612, luego radialmente hacia fuera hasta un tercer vértice configurado como una cresta 614, y luego radialmente hacia dentro hasta la segunda parte de extremo 608. En la realización ilustrada, los elementos de puntal 602 pueden comprender un par de elementos de enganche de tejido configurados como púas o dientes 616 acoplados a la cresta 610 y que se extienden a lo largo del eje y positivo en la dirección del extremo de entrada de la válvula protésica 600.
- En referencia a las figuras 32 y 33, las primeras partes de extremo 606 de los elementos de puntal 602 pueden acoplarse a la cuarta fila IV de puntales 22 del armazón interno 16 (véase la figura 5), y las segundas partes de extremo 608 pueden acoplarse al primer peldaño I de puntales 22 en, por ejemplo, los vértices de entrada 24A.

Los elementos de enganche de tejido 616 de los púas 602 pueden extenderse en la dirección y positiva (por ejemplo, en la dirección proximal o aguas arriba) para enganchar el tejido circundante cuando se implanta la válvula protésica. En referencia a la figura 35A, las primeras partes de extremo 606 pueden definir aberturas 620, y las segundas partes de extremo 608 pueden definir aberturas 622. En determinadas formas de realización, los púas 602 pueden acoplarse al armazón 16 mediante suturas, bucles, elementos de sujeción u otros medios de sujeción que se extienden a través de las aberturas 620 y 622. Los púas 602 también pueden acoplarse al armazón 16 mediante adhesivo, o unión térmica tal como mediante soldadura. En aún otras formas de realización, los púas 602 pueden formarse integralmente con el armazón 16. Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "construcción unitaria" y "formado integralmente" se refieren a una construcción que no incluye ninguna costura, sutura, soldadura o unión, elemento de sujeción, u otros medios para sujetar piezas de material formadas por separado entre sí.

En referencia de nuevo a la figura 35B, la distancia radial de canal a pico  $r_1$  entre el canal 612 y la cresta 610, y la distancia radial de canal a pico  $r_2$  entre el canal 612 y la cresta 614, pueden estar configuradas cada una de manera que, cuando la válvula protésica 600 se frunce hasta la configuración plegada, el cuerpo principal 604 de cada púal se enderece y se alargue junto con el armazón 16 y se apoye plano contra el exterior del armazón 16. Cuando la válvula protésica 600 se expande hasta su tamaño funcional, cada uno de los púas 602 puede asumir la forma ondulada ilustrada en las figuras 32-35.

Los púas 602 pueden estar formados por cualquiera de diversos materiales autoexpandibles tales como nitinol, o materiales expandibles plásticamente tales como acero inoxidable o aleaciones de cobalto-cromo. En otras formas de realización, los púas 602 pueden comprender materiales poliméricos. En determinadas formas de realización, los púas 602 pueden conformarse en la configuración mostrada en las figuras 32-35B.

En otras formas de realización, los púas 602 pueden extenderse entre dos filas cualesquiera de púas del armazón interno 16, y pueden comprender cualquier número de crestas y canales, incluyendo una única cresta (por ejemplo, de manera que los púas 602 presenten forma de arco), o más de dos crestas. Tampoco es necesario que los púas 602 se acoplen a cada vértice 24A del armazón interno 16, sino que pueden estar acoplados a cada otro vértice 24A, o a vértices seleccionados 24A con un espaciado angular seleccionado (por ejemplo, tres púas 602 espaciados circunferencialmente alrededor del armazón 16 por 120°). En aún otras formas de realización, diferentes configuraciones de púas 602 que presentan formas y/o longitudes variables pueden acoplarse al armazón 16, dependiendo de la aplicación particular.

Cuando se implanta en la válvula mitral nativa, la válvula protésica 600 puede estar dispuesta al menos parcialmente en el ventrículo izquierdo. Los púas 602 y/o las púas 616 pueden enganchar el tejido circundante y mantener la válvula protésica en su sitio. En determinadas formas de realización, la válvula protésica puede estar situada en el anillo mitral de manera que el anillo mitral se reciba en los canales definidos por los segundos vértices 612 de los púas 602. De esta manera, el tejido del anillo y/o las valvas de válvula mitral pueden recibirse o engancharse entre los vértices 610 y 614, y/o engancharse mediante las púas 616.

Las figuras 36-38 ilustran otra realización de una válvula cardíaca protésica 700 que incluye un armazón interno configurado como el armazón 16 de la figura 3, y que incluye las valvas 18. La válvula protésica 700 puede comprender además una pluralidad de primeros elementos de púal 702 dispuestos alrededor del exterior del armazón 16 adyacentes o más cerca del extremo de salida 14 del armazón 16, y una pluralidad de segundos elementos de púal 704 dispuestos alrededor del exterior del armazón 16 adyacentes o más cerca del extremo de entrada 12 del armazón 16. La figura 39 ilustra los primeros elementos de púal 702 con mayor detalle. Los elementos de púal 702 pueden comprender un cuerpo principal 706 que presenta una primera parte de extremo o de salida 708 y una segunda parte de extremo o de entrada 710. La primera parte de extremo 708 puede comprender una abertura 712, y la segunda parte de extremo 710 puede comprender una abertura 714. Las aberturas 712 y 714 pueden facilitar la unión de los elementos de púal 702 al armazón 16 mediante, por ejemplo, sutura. Los primeros púas 702 pueden comprender un elemento de enganche de tejido configurado como una púa 716 acoplada al cuerpo principal 706 y desplazada circunferencialmente del cuerpo principal. En determinadas formas de realización, los cuerpos principales de los púas 702 pueden comprender una parte de anchura reducida adyacente a las púas 716, lo que puede facilitar la flexión de los púas 702 en la parte de anchura reducida. En la realización ilustrada, los primeros elementos de púal 702 pueden extenderse desde los vértices de salida 24B de la quinta fila V de púas 22 (figura 5) del armazón 16 hasta la unión entre el tercer peldaño III y el cuarto peldaño IV de púas 22. Los púas 702 pueden presentar una longitud configurada de manera que, cuando la válvula protésica 700 está en la configuración expandida, los púas 702 se arqueen hacia fuera desde el armazón 16 tal como se muestra, y puedan apoyarse planos contra el armazón 16 cuando la válvula protésica 700 está en la configuración plegada. A medida que los púas 702 se curvan hacia fuera desde el armazón 16, las púas 716 pueden formar un ángulo con los púas 702, y pueden extenderse hacia fuera o lejos de los púas 702. En otras formas de realización, las púas 716 pueden recibirse en aberturas definidas en los cuerpos principales de los púas 702, y pueden extenderse hacia fuera desde los púas (por ejemplo, en la dirección proximal) cuando se expande el armazón, similar a las púas 138 descritas anteriormente.

En referencia a la figura 40, cada segundo elemento de púal 704 puede comprender un cuerpo principal 718 que

- presenta una primera parte de extremo 720 y una segunda parte de extremo 722. Las partes de extremo primera y segunda 720 y 722 pueden comprender aberturas respectivas 724 (figura 37) y 726 para la unión al armazón 16, similar a los primeros púntales 702 descritos anteriormente. En la realización ilustrada, los segundos elementos de púntal 704 pueden extenderse entre el cuarto peldaño IV de púntales 22 del armazón 16 y los vértices de entrada 24A de los púntales del primer peldaño I (figura 5) del armazón 16 de manera que los púntales 702 y 704 estén espaciados en la dirección axial pero se superpongan al menos parcialmente en la dirección axial. Los segundos púntales 704 pueden presentar una longitud configurada de manera que, cuando la válvula protésica 700 está en la configuración expandida, los púntales 704 se arqueen hacia fuera desde el armazón 16 tal como se muestra, y se apoyen planos contra el armazón 16 cuando la válvula protésica está en la configuración plegada. Los segundos púntales 704 pueden comprender también una parte central 730 con una dimensión de anchura reducida. En determinadas formas de realización, los púntales 704 pueden inducirse a doblarse alrededor de la parte central 730 de manera que la parte central 730 defina un vértice de los púntales curvados en la configuración expandida, tal como se muestra en la figura 37. En otras formas de realización, la parte de anchura reducida puede estar ubicada en otro lugar a lo largo de la longitud del púntal 704 con el fin de inducir la flexión alrededor de otros puntos. En aún otras formas de realización, los púntales 704 pueden comprender también elementos de enganche de tejido, tales como cualquiera de las formas de realización de elemento de enganche de tejido descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, no es necesario que los púntales 702 y 704 se superpongan en la dirección axial.
- En la forma de realización ilustrada, los primeros púntales 702 y los segundos púntales 704 pueden estar dispuestos de manera alterna alrededor de la circunferencia del armazón 16 de manera que, moviéndose en una dirección circunferencial alrededor del armazón 16, cada elemento de púntal 702 esté dispuesto entre dos púntales 704 y viceversa. En otras formas de realización, los púntales 702 y 704 pueden estar dispuestos en cualquier patrón, y pueden presentar cualquier longitud. Los púntales 702 y 704 pueden extenderse también entre dos filas cualesquier de púntales I-V del armazón interno 16. Determinadas formas de realización pueden incluir también más primeros púntales 702 que segundos púntales 704, o viceversa, con cualquier espacio angular, dependiendo de la aplicación particular.
- Los púntales 702 y 704 pueden comprender cualquier material biocompatible autoexpandible o expandible plásticamente, tal como se describió anteriormente. En determinadas formas de realización, los púntales 702 y/o 704 pueden suturarse al armazón 16, pero también pueden adherirse, soldarse, etc., o cualquier combinación de los mismos. Los púntales 702 y/o los púntales 704 también pueden estar formados integralmente con el armazón 16.
- Cuando se implanta en la válvula mitral, la válvula protésica 700 puede estar situada de manera que el anillo mitral esté dispuesto en aproximadamente el nivel de la cuarta fila IV de púntales del armazón interno 16 (véase la figura 5). En otras palabras, el anillo mitral puede estar dispuesto entre, y/o enganchado por, las segundas partes de extremo 710 de los púntales 702 y las primeras partes de extremo 720 de los púntales 704. Las púas 716 pueden enganchar también las valvas nativas de la válvula mitral (por ejemplo, las superficies ventriculares de las valvas) y/o el tejido circundante del anillo de la válvula para mantener la válvula protésica 700 en su sitio.
- Las figuras 41-46B ilustran otra realización de una válvula cardíaca protésica 800 que incluye el armazón 16 de la figura 3 y las valvas 18. En la realización ilustrada, la válvula cardíaca protésica 800 está configurada para su implantación en la válvula aórtica nativa (por ejemplo, para tratar la insuficiencia aórtica), pero puede implantarse dentro de otras válvulas cardíacas nativas en otras formas de realización. Por tanto, con referencia a la figura 41, la válvula protésica 800 se muestra en una orientación adecuada para su implantación en la válvula aórtica en la que la parte inferior de la válvula protésica 800 en la figura está configurada como extremo de entrada 818 y la parte superior de la válvula está configurada como extremo de salida 820.
- La válvula protésica 800 puede comprender además una pluralidad de primeros elementos de púntal 802 y una pluralidad de segundos elementos de púntal 804 dispuestos alrededor de y acoplados al exterior del armazón 16. Las figuras 46A y 46B ilustran una realización representativa de un primer elemento de púntal 802 con mayor detalle. El elemento de púntal 802 puede comprender un cuerpo principal 806 que presenta una primera parte de extremo 808 y una segunda parte de extremo 810. La primera parte de extremo 808 puede comprender una abertura 812, y la segunda parte de extremo 810 puede comprender una abertura 814. Las aberturas 812 y 814 pueden facilitar la unión de los elementos de púntal 802 al armazón 16 mediante, por ejemplo, sutura. El primer púntal 802 puede comprender también un elemento de enganche de tejido 816 que presenta una parte de base 832 acoplada al cuerpo principal 806 y una parte de extremo libre afilada o puntiaguda 824. En la realización ilustrada, la parte de base 832 del elemento de enganche de tejido 816 está acoplada al cuerpo principal 806 en una abertura 822 definida en el cuerpo principal. El elemento de enganche de tejido 816 está configurado de manera que la parte de extremo libre puntiaguda 824 se extienda radialmente hacia fuera desde la abertura 822, y está en ángulo en la dirección del extremo de salida 820 de la válvula protésica cuando la válvula protésica está en la configuración expandida.
- Los segundos púntales 804 pueden estar configurados de manera similar a los primeros púntales 802, y pueden incluir primeras partes de extremo 826, segundas partes de extremo 828 y elementos de enganche de tejido 830

(véase la figura 43). Los elementos de enganche de tejido 830 pueden comprender partes de base 834 acopladas a los puntales 804 y partes de extremo libre 836, y pueden extenderse radialmente hacia fuera desde los puntales 804 en la dirección del extremo de entrada 818 de la válvula protésica cuando la válvula protésica está en la configuración expandida.

- 5 En la forma de realización ilustrada, los primeros elementos de puntal 802 pueden extenderse entre la primera fila I (figura 5) de puntales 22 del armazón 16 y la segunda fila II de puntales 22 (por ejemplo, la unión entre la segunda fila II y la tercera fila III). Los puntales 804 pueden extenderse entre la segunda fila II de puntales 22 (figura 5) (por ejemplo, la unión entre la segunda fila II y la tercera fila III) del armazón 16 y el cuarto peldaño IV de puntales 22.
- 10 Los puntales 802 y los puntales 804 pueden presentar longitudes respectivas configuradas de manera que, cuando la válvula protésica 800 está en la configuración expandida, los puntales 802 y los puntales 804 se arqueen radialmente hacia fuera desde el armazón 16. En el estado expandido, los elementos de enganche de tejido 816 pueden extenderse radialmente lejos de los puntales 802 en una dirección hacia el extremo de salida 820, y en un ángulo con respecto a los puntales 802. Los elementos de enganche de tejido 830 de los puntales 804 pueden extenderse radialmente lejos de los puntales 804 en una dirección hacia el extremo de entrada 818, y en un ángulo con respecto a los puntales 804. Los puntales 802 y 804 pueden acoplarse al armazón 16 mediante, por ejemplo, suturas que se extienden a través de las aberturas respectivas en las partes de extremo de los puntales, o mediante cualquier otro método de unión.
- 15
- 20 Las figuras 47A-47C ilustran la expansión de la válvula protésica 800 desde la configuración plegada en la figura 47A, a través de un estado parcialmente expandido en la figura 47B, hasta un estado completamente expandido en la figura 47C. Tal como se muestra en la figura 47A, los puntales 802 y los puntales 804 pueden estar configurados para apoyarse planos contra el armazón 16 cuando la válvula protésica 800 está en la configuración plegada. En la configuración expandida, los puntales 802 y 804 pueden estar configurados para expandirse dentro de los senos de Valsava la raíz aórtica para evitar que la válvula protésica se desprenda durante el funcionamiento de la válvula. Los elementos de enganche de tejido 816 y 830 pueden enganchar también el tejido de la raíz aórtica. Al expandirse dentro de la raíz aórtica y enganchar el tejido circundante, los puntales 802 y 804 pueden ser especialmente ventajosos en el tratamiento de la insuficiencia aórtica en pacientes donde no hay una calcificación significativa de la válvula aórtica nativa contra la cual anclar una válvula cardíaca transcatéter tradicional, y/o pacientes en los que la raíz aórtica está dilatada.
- 25
- 30
- 35 En la realización ilustrada, los primeros puntales 802 y los segundos puntales 804 pueden emparejarse entre sí en la misma ubicación circumferencial en el armazón 16 (por ejemplo, alineados con los vértices de salida del armazón 16). En otras palabras, las segundas partes de extremo 810 de los primeros puntales 802 y las primeras partes de extremo 826 de los segundos puntales 804 pueden alinearse entre sí, y pueden acoplarse al armazón 16 en la misma ubicación circumferencial en el armazón 16. En otras formas de realización, los puntales 802 y los puntales 804 pueden estar circumferencialmente desplazados entre sí alrededor del armazón 16, y/o el número de puntales 802 puede diferir del número de puntales 804, dependiendo de las características particulares deseadas.
- 40
- 45
- 50
- 55 La válvula protésica puede incluir además un segundo elemento de faldón anular 842 dispuesto alrededor del armazón 16 y acoplado a los segundos puntales 804. El segundo faldón 842 puede estar dispuesto sobre y/o acoplado a las superficies exteriores de los puntales 804 entre las bases 834 (figura 43) de los elementos de enganche de tejido 830 y las primeras partes de extremo 826 de los segundos puntales 804. El faldón 842 puede extenderse radialmente hacia fuera desde el armazón 16 y en un ángulo con respecto al armazón 16 de manera que una superficie externa 844 del faldón 842 esté orientada distalmente o en la dirección aguas arriba hacia el extremo de entrada 818 de la válvula protésica en la configuración expandida, y en ángulo hacia la superficie 840 del faldón 838. Por ejemplo, el faldón 842 puede estar orientado en sustancialmente el mismo ángulo con respecto al armazón 16 que el faldón 838, pero en la dirección opuesta hacia el extremo de entrada 818. Los faldones 838 y 842 pueden ayudar a sellar contra el tejido circundante para reducir o prevenir la fuga perivalvular alrededor de la válvula protésica. En otras formas de realización, el faldón 838 y/o el faldón 842 pueden extenderse sobre o cubrir los vértices de los respectivos puntales 802 y 804. En aún otras formas de realización, la válvula cardíaca protésica 800 puede comprender un elemento de sellado tal como un faldón que cubre ambos conjuntos de
- 60
- 65

puntales 802 y 804, y que puede empujarse hacia fuera en una forma curvada por los puntales cuando se expande el armazón.

En la forma de realización ilustrada, los faldones 838 y 842 pueden estar configurados como tiras de material. Los faldones 838 y 842 pueden comprender un material textil tejido, un material textil no tejido tal como un material textil de punto o material de fieltro, y/o una película o sustrato polimérico. En algunas formas de realización, el faldón 838 puede estar configurado de manera diferente al faldón 842, y/o puede comprender materiales diferentes. Los faldones pueden presentar también tamaños y/o formas diferentes, dependiendo de los requisitos particulares del sistema. Un único elemento de sellado puede estar situado también entre los puntales 802 y 804 y unido a los puntales 802, 804 de manera que el elemento de sellado se pliegue alrededor de su línea media circunferencial a medida que los puntales 802 y 804 se mueven hacia la forma curvada.

En algunas formas de realización, las formas de realización de válvula protésica descritas en la presente memoria pueden utilizarse en combinación con cualquiera de una variedad de conductos o injertos de conducto, tales como injertos endovasculares, injertos de endoprótesis, etc., por ejemplo, para reparar un vaso sanguíneo aguas abajo de la válvula protésica. Una realización representativa de un dispositivo protésico que comprende una válvula protésica 800 y un conducto 900 se ilustra en la figura 48. En realizaciones particulares, la válvula protésica 800 está configurada para implantarse dentro de o adyacente a la válvula aórtica nativa y el conducto 900 está configurado para implantarse en la aorta ascendente.

El conducto 900 puede comprender un cuerpo principal tubular 902 que presenta una primera parte de extremo (por ejemplo, de entrada) 904 y una segunda parte de extremo (por ejemplo, de salida) 906. En la realización de la figura 48, el cuerpo principal 902 puede comprender un armazón de endoprótesis 908 y una cubierta textil tubular 912. En determinadas formas de realización, el armazón de endoprótesis y, por tanto, el cuerpo principal 902, pueden ser móviles entre una configuración de suministro plegada y una configuración funcional expandida. En el estado expandido, el cuerpo principal 902 puede presentar un diámetro  $D_1$ . La segunda parte de extremo 906 puede comprender un armazón de endoprótesis 910, que puede presentar un diámetro  $D_2$  que es mayor que el diámetro  $D_1$  del cuerpo principal 902 cuando el conducto está en el estado expandido para ayudar en el anclaje del conducto en un vaso sanguíneo, tal como se describe adicionalmente a continuación.

La primera parte de extremo 904 puede estar configurada para interactuar con el extremo de salida 820 de la válvula protésica 800 de manera que la válvula protésica y el conducto estén en comunicación de fluidos entre sí. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, el extremo de salida 820 de la válvula protésica 800 puede acoplarse a la primera parte de extremo 904 del conducto 900 mediante, por ejemplo, sutura, bucles o partes de extensión que se extienden a través de los puntales de la válvula protésica 800, mediante cualquiera de diversos acoplamientos mecánicos tales como anillos de bloqueo, o mediante cualquier otro medio de acoplamiento. En determinadas realizaciones, la válvula protésica 800 puede recibirse al menos parcialmente dentro de la luz del conducto 900. El conducto 900 puede comprender una característica de sellado o elemento de sellado generalmente indicado en 914. La característica de sellado 914 puede estar dispuesta circunferencialmente alrededor del cuerpo principal 902, aunque solo se muestra una parte de la característica de sellado 914 en la figura 48. En determinadas formas de realización, el elemento de sellado 914 puede estar situado aguas abajo de la válvula protésica 800. La característica de sellado 914 puede estar configurada para formar un sello con las paredes de un vaso en el que se implanta el conducto 900 (por ejemplo, la raíz aórtica o la aorta ascendente). La característica de sellado 914 puede comprender, por ejemplo, materiales textiles voluminosos tales como terciopelo, uno o más faldones de material textil, una endoprótesis o armazón (por ejemplo, que comprende una cubierta de material textil), o combinaciones de los mismos.

La figura 49 ilustra otra forma de realización de un conducto 1000 que puede utilizarse en combinación con las válvulas protésicas descritas en la presente memoria, tales como la válvula protésica 800. El cuerpo principal 1002 puede comprender corrugaciones o rebordes 1004 que aumentan la flexibilidad del conducto y permiten que el conducto aumente o disminuya de longitud. El conducto 1000 puede comprender también una característica de sellado 1006 en o cerca del extremo de entrada 1008 del conducto. La característica de sellado 1006 puede estar configurada de manera similar a cualquiera de las características de sellado descritas anteriormente con referencia a la figura 48. El extremo de salida 1010 del conducto puede comprender también un armazón o parte 1012 que presenta un diámetro mayor que el diámetro del cuerpo principal del conducto para facilitar el anclaje del extremo de salida 1010 en una luz corporal. En determinadas formas de realización, la parte de salida 1010 puede comprender una característica de sellado similar al sellado 1006 en lugar de, o además de, el armazón 1012.

La figura 50 ilustra la válvula protésica 800 y el conducto 900 acoplados entre sí e implantados dentro de la aorta ascendente 1102 para aislar y derivar un aneurisma 1104 de la aorta ascendente. En la configuración ilustrada, los puntales 802 y 804 (figura 43) pueden arquearse, curvarse o extenderse radialmente hacia fuera desde el armazón 16 para anclar la válvula protésica 800 en la raíz aórtica 1106. En determinadas formas de realización, la válvula protésica 800 puede estar dispuesta en el anillo aórtico 1116 de manera que el anillo aórtico esté situado entre los faldones 838 y 842. En determinadas formas de realización, la válvula protésica 800 puede presionar las valvas nativas hacia o contra las paredes de la raíz aórtica 1106, tal como las paredes de los senos de Valsava. Mientras tanto, el armazón 910 del conducto 900 puede anclar el extremo de salida 906 del conducto en el arco

aórtico 1108 en una ubicación, por ejemplo, próxima a la arteria braquiocefálica 1110. La característica de sellado 914 puede formar un sello entre el cuerpo principal 902 del conducto 900 y las paredes de la aorta para aislar el aneurisma 1104. El armazón de endoprótesis 910 en el extremo proximal del conducto 900 puede formar también un sello con la pared aórtica para aislar el aneurisma 1104. En determinadas formas de realización, la parte de extremo de salida 906 puede incluir una característica de sellado similar a la característica de sellado 914.

En determinadas formas de realización, una parte de la sangre que fluye a través de la válvula protésica 800 puede fluir a través del conducto 900 hasta el arco aórtico, y una parte de la sangre puede fluir al interior de la raíz aórtica 1106 (por ejemplo, a través de aberturas entre los puentes de armazón de la válvula protésica o aberturas a lo largo de la primera parte de extremo 904 del conducto) para perfundir las arterias coronarias 1112 y 1114. En otras formas de realización, el conducto 900 y/o la válvula protésica 800 pueden incluir conductos o endoprótesis (no mostrados) que se extienden al menos parcialmente dentro de las arterias coronarias 1112 y 1114, y/o que están anastomosadas a las arterias coronarias. En aún otras formas de realización, la característica de sellado 914 puede estar configurada como un armazón de endoprótesis similar al armazón 910, y/o el armazón 910 puede estar configurado como un material textil voluminoso y/o como un faldón.

Las figuras 51A y 51B ilustran otra forma de realización de un dispositivo protésico que comprende una válvula protésica 800 acoplada a un conducto 1200, que puede estar configurada para su implantación dentro de la válvula aórtica nativa y la aorta ascendente. El conducto 1200 puede comprender un cuerpo principal tubular 1202 que presenta una primera parte de extremo (por ejemplo, de entrada) 1204 y una segunda parte de extremo (por ejemplo, de salida) 1206. El cuerpo principal 1202 puede comprender un armazón de endoprótesis 1208 que incluye uno o más elementos de puntales 1218 curvados para comprender una pluralidad de picos 1219 y valles 1220 espaciados axialmente a la manera de una curva sinusoidal. Los valles 1220 pueden estar ubicados en un extremo de entrada 1222 del armazón 1208, y los picos 1218 pueden estar ubicados en un extremo de salida 1224 del armazón. En determinadas formas de realización, el armazón de endoprótesis 1208 y, por tanto, el cuerpo principal 1202, pueden ser móviles entre una configuración de suministro plegada y una configuración funcional expandida, similar a la válvula protésica 800. El armazón de endoprótesis 1208 puede comprender cualquiera de los materiales de autoexpansión o expandibles plásticamente descritos en la presente memoria.

El conducto 1200 puede incluir además una o más cubiertas textiles 1210 dispuestas alrededor del armazón 1208 (por ejemplo, en el interior y/o el exterior del armazón). El conducto 1200 ilustrado en las figuras 51A y 51B es más corto que el conducto 900 de la figura 48, pero puede presentar cualquier longitud y/o curvatura adecuada dependiendo de la luz corporal y/o especie particular en la que se pretende implantar el dispositivo. Por ejemplo, múltiples conductos 1200 pueden estar acoplados entre sí en serie de manera que definan una luz común con el fin de proporcionar un implante con una longitud especificada.

El conducto 1200 puede incluir una primera característica de sellado o elemento de sellado configurado como un faldón 1212 dispuesto circunferencialmente alrededor de la parte de entrada 1204. El conducto puede incluir además una segunda característica de sellado o elemento de sellado configurado como un faldón 1214 dispuesto circunferencialmente alrededor de la parte de extremo de salida 1206. Cuando se implantan en la aorta, los faldones 1212 y 1214 pueden estar configurados para formar un sello con las paredes de la aorta para aislar y derivar una parte de la aorta, tal como un aneurisma similar al aneurisma mostrado en la figura 50. En algunas formas de realización, los faldones 1212 y 1214 pueden formarse integralmente con la cubierta 1210, o pueden formarse por separado y sujetarse a la cubierta 1210 (por ejemplo, mediante cosido o sutura). Por ejemplo, en la realización ilustrada, los faldones 1212 y 1214 se suturan a la cubierta 1210 a lo largo de un borde circunferencial, y están libres en el otro borde circunferencial de modo que los faldones pueden extenderse radialmente hacia fuera desde el conducto 1200 para enganchar y formar un sello con las paredes de la aorta. En determinadas formas de realización, la cubierta 1210 y los faldones 1212, 1214 pueden comprender un material textil tejido, tal como un material textil de PET tejido.

El conducto 1200 puede acoplarse a la válvula protésica 800 mediante cualquiera de diversos medios de acoplamiento incluyendo suturas, extensiones en bucle a través de los puentes de armazón de la válvula protésica 800, etc. En determinadas formas de realización, el conducto 1200 puede acoplarse de manera flexible a la válvula protésica 800. Por ejemplo, en la realización ilustrada, el extremo de entrada 1222 del armazón 1208 puede estar espaciado axialmente en la dirección aguas abajo desde el extremo de salida 14 del armazón 16 de la válvula protésica 800 de manera que los dos armazones estén separados por una distancia  $D$ . La cubierta 1210 puede extenderse a través de la distancia  $D$  entre el armazón 1208 y el armazón 16. Esto puede permitir que los armazones 16 y 1208 se fruncen y/o se expandan independientemente entre sí, tal como se ilustra en la figura 51B.

En determinadas formas de realización, la configuración del armazón 1208 ilustrado en las figuras 51A y 51B puede ser particularmente idónea para su fabricación a partir de níquel u otro material de autoexpansión, aunque también pueden utilizarse materiales expandibles plásticamente. La figura 52 ilustra el dispositivo protésico 800 y el conducto 1200 fruncido sobre el balón 312 en el extremo distal del catéter de balón 304 del aparato de suministro de la figura 24. En formas de realización en las que el conducto 1200 está hecho de un material autoexpandible, el conducto 1200 puede estar encapsulado en una cápsula o cubierta polimérica 1216 que retiene el conducto

1200 en la configuración de suministro plegada. Cuando se despliega el dispositivo, la cápsula 1216 puede abrirse, extraerse o retirarse de encima del conducto 1200, permitiendo que el conducto 1200 se expanda hasta su tamaño funcional.

- 5 La figura 53 ilustra otra realización de un dispositivo protésico que incluye un conducto 1300 acoplado a una válvula protésica 800. El conducto 1300 puede comprender un cuerpo principal tubular que presenta una primera parte de extremo (por ejemplo, de entrada) 1318 en comunicación de fluidos con el extremo de salida 820 de la válvula protésica 800, y una segunda parte de extremo (por ejemplo, de salida) 1320 opuesta a la parte de extremo de entrada 1318. El conducto 1300 puede incluir un armazón 1302 que comprende una pluralidad de elementos de puntal interconectados en ángulo 1304, y que presentan un extremo de entrada 1306 y un extremo de salida 1308. En el ejemplo ilustrado, el extremo de entrada 1306 del armazón 1302 puede estar espaciado axialmente del extremo de salida 14 del armazón 16 de la válvula protésica 800 en una dirección aguas abajo, similar al conducto 1200 anterior.
- 10 Una cubierta 1310 puede extenderse alrededor del exterior del armazón 1302, y entre el extremo de entrada 1306 del armazón 1302 y el extremo de salida 14 del armazón 16. En determinadas formas de realización, la cubierta 1310 puede suturarse a los elementos de puntal 22 del armazón 16 de la válvula protésica 800 para acoplar el conducto 1300 y la válvula protésica 800 entre sí. En otras formas de realización, la cubierta 1310 puede comprender bucles (por ejemplo, bucles de material textil o sutura) u otros medios de sujeción para acoplar el conducto 1300 al armazón 16. Características de sellado configuradas como faldones 1312 y 1314 pueden extenderse circunferencialmente alrededor del conducto 1300. El faldón 1312 puede estar ubicado en el extremo de entrada 1318 del conducto 1300 (por ejemplo, adyacente al extremo de entrada 1306 del armazón 1302), y el faldón 1314 puede estar ubicado en el extremo de salida 1308 del armazón 1302. En la configuración ilustrada, los faldones 1312 y 1314 se suturan a la cubierta 1310 a lo largo de un borde circunferencial, y están libres en el borde circunferencial de modo que los faldones puedan extenderse radialmente hacia fuera desde el conducto 1300 para enganchar y formar un sello con las paredes de la aorta.
- 15

La configuración del armazón 1302 ilustrado en la figura 53 puede ser particularmente idónea para su fabricación a partir de materiales expandibles plásticamente tales como cobalto-cromo o acero inoxidable, aunque también pueden utilizarse materiales de autoexpansión. En formas de realización donde el armazón 1302 está hecho de un material expandible plásticamente, el conducto 1300 puede expandirse hasta su tamaño funcional mediante un balón u otro dispositivo de expansión. Por ejemplo, en ciertas configuraciones, la válvula protésica 800 y el conducto 1300 pueden fruncirse sobre el balón 312 del catéter de balón 304 de la figura 24, y puede utilizarse el balón 312 para expandir tanto la válvula protésica 800 como el conducto 1300. En formas de realización donde el armazón 1302 comprende un material expandible plásticamente, la válvula protésica 800 y el conducto 1300 pueden estar encerrado en un cargador o recipiente similar al cargador 310 de la figura 26 para su inserción en el cuerpo a través de una funda introductora.

20 La figura 54 ilustra otra realización de un dispositivo protésico que incluye una válvula cardíaca protésica configurada como la válvula cardíaca protésica 800, y un conducto radialmente expandible y plegable 1400 que comprende una pluralidad de armazones 1402 dispuestos coaxialmente entre sí, y con la válvula protésica 800. En la realización ilustrada, el conducto 1400 comprende dos armazones 1402A y 1402B. Sin embargo, el conducto 1400 puede comprender cualquier número de armazones 1402, tal como un único armazón, o más de dos armazones, dependiendo de la longitud particular deseada.

25 La figura 55 ilustra un armazón representativo 1402 con mayor detalle. El armazón 1402 puede presentar una forma cilíndrica, y puede comprender una pluralidad de elementos de puntal en ángulo interconectados 1404. El armazón 1402 puede presentar un extremo de entrada 1406 y un extremo de salida 1408. Los puentes 1404 pueden definir una pluralidad de vértices 1410 en el extremo de entrada 1406 donde se unen respectivos elementos de puntal, y pueden definir una pluralidad de vértices 1412 en el extremo de salida 1408 donde se unen respectivos puentes. El armazón 1402 puede comprender además una pluralidad de elementos de puntal 1414 dispuestos circunferencialmente alrededor del extremo de entrada 1406 del armazón, y una pluralidad de elementos de puntal 1416 dispuestos circunferencialmente alrededor del extremo de salida 1408 del armazón. En la realización ilustrada, los ejes longitudinales 1418 de los elementos de puntal 1414 y 1416 están orientados en paralelo al eje longitudinal 1420 del armazón 1402. Los puentes 1414 pueden estar acoplados a los vértices 1410 en un extremo, pueden extenderse axialmente a lo largo del armazón 1402 a través de una o más aberturas de armazón 1426 definidas por los puentes 1404, y pueden estar acoplados a uniones de puntal 1422 en un extremo. Los puentes 1416 pueden estar acoplados a los vértices 1412 en un extremo, pueden extenderse axialmente a lo largo del armazón 1402 a través de una o más aberturas de armazón 1426, y pueden estar acoplados a uniones de puntal 1424 en el extremo opuesto. En determinadas formas de realización, los puentes 1414 y 1416 pueden formarse integralmente con el armazón 1402 (por ejemplo, mediante corte con láser del armazón 1402 a partir de un tubo), o pueden formarse por separado y sujetarse al armazón 1402.

30 La figura 56A ilustra el armazón 1402 en la configuración plegada. Los puentes 1414 y 1416 pueden presentar longitudes configuradas de manera que, cuando el armazón 1402 está en la configuración plegada, los puentes 1414 y 1416 sean rectos, o sustancialmente rectos, y puedan estar en proximidad estrecha a los puentes 1404.

Cuando se expande, el armazón 1402 puede acortarse, lo que puede hacer que los puntales 1414 y 1416 se abomben, se arqueen o se curven radialmente hacia fuera desde el armazón 1402, tal como se ilustra en las figuras 56B y 56C.

- 5 En otras formas de realización, los puntales 1414, los puntales 1416, o combinaciones de los mismos pueden estar orientados en un ángulo con respecto al eje longitudinal 1420 del armazón. Por ejemplo, uno o ambos conjuntos de puntales 1414 y/o 1416 pueden estar orientados de manera que los puntales se extiendan circunferencialmente alrededor del armazón 1402 (por ejemplo, en un ángulo de 90° con respecto al eje longitudinal 1420). En determinadas formas de realización, la orientación de los puntales 1414 y/o la orientación de los puntales 1416 pueden variar o alternarse en una base de puntal a puntal alrededor de la circunferencia del armazón. Por ejemplo, un puntal 1414 puede estar orientado longitudinalmente, seguido por un puntal 1414 orientado circunferencialmente, seguido por un puntal 1414 orientado longitudinalmente, etc. Cualquiera de los puntales 1414 y/o 1416 puede extenderse también a través de las aberturas 1426 diagonalmente, o en cualquier ángulo. El armazón 1402 puede incluir también más o menos puntales 1414 y/o 1416 de los mostrados. El armazón 1402 puede incluir también filas adicionales de puntales configurados para arquearse o curvarse radialmente hacia fuera a medida que el armazón se acorta durante la expansión. Por ejemplo, cada fila de aberturas de armazón 1426 puede comprender puntales correspondientes configurados para curvarse radialmente hacia fuera en la configuración expandida. Cualquiera de las configuraciones de armazón descritas en la presente memoria pueden comprender también puntales orientados en ángulos diferentes y configurados para doblarse, arquearse o expandirse radialmente hacia fuera desde el armazón.

Volviendo a la figura 55, el armazón 1402 puede incluir una cubierta exterior ilustrada esquemáticamente en 1428. La cubierta 1428 puede extenderse sobre los puntales 1414 y 1416. Cuando se expande el armazón 1402, los puntales 1414, 1416, y la cubierta 1428, pueden entrar en contacto con las paredes de la aorta para formar un sello, y pueden ayudar a mantener el conducto en su sitio. En determinadas formas de realización, la cubierta 1428 puede comprender un material textil tejido o no tejido, un recubrimiento polimérico aplicado por electrohilado o recubrimiento por inmersión, o cualquier otro material adecuado. Cuando un conducto 1400 incluye múltiples unidades de armazón 1402, la cubierta 1428 puede estar dimensionada para cubrir todos los armazones 1402, o cada armazón puede comprender una cubierta separada, dependiendo de las características particulares deseadas.

El armazón 1402 puede incluir también una cubierta interna tubular ilustrada esquemáticamente en 1430. La cubierta 1430 puede estar configurada para promover un flujo sanguíneo laminar a través del armazón 1402, y puede comprender un material textil tejido o no tejido, una capa polimérica electrohilada o recubierta por inmersión, etc. Cuando un conducto 1400 incluye múltiples unidades de armazón 1402, la cubierta 1430 puede estar dimensionada para extenderse entre todos los armazones 1402, o cada armazón puede comprender una cubierta separada.

Volviendo a la figura 54, la válvula protésica 800 y el primer armazón 1402A pueden estar acoplados o interconectados por medios de acoplamiento flexibles, tales como una capa de material textil o de polímero flexible generalmente indicada en 1432A. Los armazones 1402A y 1402B pueden acoplarse entre sí mediante un acoplamiento similar 1432B. En determinadas formas de realización, los acoplamientos 1432A y 1432B pueden ser partes de la cubierta exterior 1428 y/o la cubierta interior 1430 que se extienden entre los armazones 1402A y 1402B, y/o entre el armazón 1402A y la válvula protésica 800. En otras formas de realización, el acoplamiento 1432A y/o el acoplamiento 1432B pueden ser una pieza separada de material.

Los acoplamientos flexibles 1432A y 1432B pueden permitir que la válvula protésica 800, el armazón 1402A y el armazón 1402B se expandan y/o se plieguen independientemente entre sí, similar a la realización de las figuras 51A, 51B y 53 anteriores. Por ejemplo, las figuras 57A-57E ilustran la implantación de un dispositivo protésico similar al dispositivo de la figura 54 en una aorta porcina 1434 durante un ensayo con animales porcinos. El dispositivo protésico de las figuras 57A-57E incluye una válvula protésica 800 y un conducto 1400 que incluye un único armazón 1402 dimensionado para su implantación en una aorta porcina. En otras formas de realización, incluyendo formas de realización para su utilización en pacientes humanos, el conducto puede incluir más de un armazón.

En la figura 57A, la válvula protésica 800 y el armazón 1402 se muestran plegados sobre un catéter de balón 304, con la válvula protésica 800 ubicada en el anillo aórtico generalmente indicado en 1436, y el armazón 1402 ubicado en la aorta ascendente. La figura 57B ilustra la expansión de la válvula protésica 800 con un balón 312. A medida que la válvula protésica 800 se expande, los puntales 802 y 804 (figura 41) pueden curvarse radialmente hacia fuera desde el armazón 16 para anclar la válvula protésica contra el tejido circundante. En la realización ilustrada, el inflado del balón 312 para expandir la válvula protésica 800 puede provocar también la expansión parcial de la parte de extremo de entrada del armazón 1402. La figura 57C ilustra el desinflado del balón 312, y la retracción proximal del catéter de balón 304 para colocar el balón 312 dentro del armazón 1402. La figura 57D ilustra el inflado del balón 312 una segunda vez para expandir el armazón 1402 en la aorta ascendente. La expansión del armazón 1402 puede provocar el movimiento correspondiente de los puntales 1414 y 1416 en la forma curvada. La figura 57E ilustra la válvula protésica 800 y el conducto 1400 completamente desplegados. Cuando se despliegan

completamente, la válvula protésica 800 puede regular el flujo sanguíneo dentro de la aorta desde el ventrículo izquierdo. En referencia a la figura 57E, una parte del flujo sanguíneo a través de la válvula protésica 800 puede fluir a través de las aberturas en el armazón de la válvula protésica para perfundir las arterias coronarias 1438, y una parte del flujo sanguíneo puede fluir a través del conducto 1400 para derivar al menos una parte de la aorta ascendente. Para conductos que incluyen más de un armazón, el balón 312 puede desinflarse, recolocarse proximal o distalmente y volverse a inflar para expandir los armazones de la válvula protésica y/o del conducto en cualquier orden.

En determinadas formas de realización, los elementos de puntal configurados para curvarse radialmente hacia fuera desde el armazón de cualquiera de las formas de realización de armazón descritas en la presente memoria pueden comprender mecanismos o medios para inducir la flexión en ubicaciones o regiones seleccionadas a lo largo de las longitudes de los puentes. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, los puentes pueden comprender bisagras vivas alrededor de las cuales pueden doblarse los puentes a medida que el armazón se acorta. En determinadas formas de realización, los puentes pueden comprender áreas de grosor reducido para inducir la flexión en esa ubicación. En otras formas de realización, los puentes pueden comprender cualquiera de una variedad de juntas, bisagras o conexiones pivotantes alrededor de las cuales pueden doblarse los puentes en la forma curvada. Aunque las formas de realización de armazón de válvula cardíaca protésica descritas en la presente memoria se presentan en el contexto de válvulas expandibles plásticamente, debe entenderse que las formas de realización de armazón divulgadas pueden implementarse también con otros diversos tipos de válvulas cardíacas protésicas tales como válvulas autoexpandibles y válvulas expandibles mecánicamente. Pueden encontrarse ejemplos de válvulas cardíacas protésicas autoexpandibles en la patente US n.º 8,652,202, la patente US n.º 9,155,619 y la patente US n.º 9,867,700. Pueden encontrarse ejemplos de válvulas cardíacas protésicas expandibles mecánicamente en la publicación US n.º 2018/0153689 y la publicación US n.º 2019/0105153. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de válvulas cardíacas protésicas expandibles plásticamente en la patente US n.º 9,393,110 y la publicación US n.º 2018/0028310. Las formas de realización de armazón descritas en la presente memoria pueden utilizarse también en válvulas destinadas para su implantación en cualquiera de los anillos nativos del corazón (por ejemplo, los anillos aórtico, pulmonar, mitral y tricúspide), y pueden configurarse para su implantación dentro de válvulas protésicas existentes (denominados procedimientos de "válvula en válvula"). Las formas de realización de armazón pueden utilizarse también en combinación con otros tipos de dispositivos implantables dentro de otras luces corporales fuera del corazón, o válvulas cardíacas que pueden implantarse dentro del corazón en ubicaciones distintas de las válvulas nativas, tales como válvulas de tabique transatriales o transventriculares, injertos de endoprótesis, etc.

### **Consideraciones generales**

Para los fines de esta descripción, se describen en la presente memoria ciertos aspectos, ventajas y características novedosas de las formas de realización de esta divulgación. Los métodos, aparatos y sistemas dados a conocer no deben interpretarse como limitativos de ningún modo. En su lugar, la presente divulgación está dirigida a todas las características y aspectos novedosos y no obvios de las diversas formas de realización divulgadas, solas y en diversas combinaciones y subcombinaciones entre sí. Los métodos, aparatos y sistemas no se limitan a ningún aspecto o característica específica o combinación de los mismos, ni las formas de realización divulgadas requieren que estén presentes una o más ventajas específicas o que se resuelvan los problemas.

Aunque las operaciones de algunas de las formas de realización divulgadas se describen en un orden secuencial particular para facilitar su presentación, debe entenderse que esta forma de descripción abarca la reorganización, a menos que el lenguaje específico que se expone a continuación requiera una ordenación particular. Por ejemplo, las operaciones descritas secuencialmente pueden, en algunos casos, reorganizarse o realizarse simultáneamente. Además, en aras de la simplicidad, las figuras adjuntas pueden no mostrar las diversas formas en que los métodos dados a conocer pueden utilizarse junto con otros métodos. Adicionalmente, la descripción utiliza a veces términos como "proporcionar" o "lograr" para describir los métodos dados a conocer. Estos términos son abstracciones de alto nivel de las operaciones reales que se realizan. Las operaciones reales que corresponden a estos términos pueden variar dependiendo de la implementación particular y son fácilmente discernibles por un experto habitual en la materia.

Tal como se utilizan en esta solicitud y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, el término "incluye" significa "comprende". Además, los términos "acoplado" y "asociado" generalmente significan acoplado o unido eléctrica, electromagnética y/o físicamente (por ejemplo, mecánica o químicamente) y no excluyen la presencia de elementos intermedios entre los artículos acoplados o asociados salvo disposición contraria.

En el contexto de la presente solicitud, los términos "inferior" y "superior" se utilizan indistintamente con los términos "entrada" y "salida", respectivamente. Así, por ejemplo, la válvula protésica ilustrada en la figura 3 se muestra en la orientación asociada con su implantación en la válvula mitral y, por tanto, el extremo superior de la válvula es su extremo de entrada y el extremo inferior de la válvula es su extremo de salida.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "proximal" se refiere a una posición, dirección o parte de un

dispositivo que está más cerca del usuario y más lejos del sitio de implantación. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "distal" se refiere a una posición, dirección o parte de un dispositivo que está más lejos del usuario y más cerca del sitio de implantación. Así, por ejemplo, el movimiento proximal de un dispositivo es el movimiento del dispositivo hacia el usuario, mientras que el movimiento distal del dispositivo es el movimiento del dispositivo lejos del usuario. Los términos "longitudinal" y "axial" se refieren a un eje que se extiende en las direcciones proximal y distal, a menos que se defina expresamente lo contrario.

En vista de las muchas formas de realización posibles a las que pueden aplicarse los principios de la tecnología divulgada, debe reconocerse que las formas de realización ilustradas son solo ejemplos preferidos y no deben tomarse como limitativas. El alcance de la invención está definido por las siguientes reivindicaciones. Por tanto, se reivindica todo lo que esté dentro del alcance de estas reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Válvula cardíaca protésica (100) que es radialmente plegable hasta una configuración plegada y radialmente expandible hasta configuración expandida, que comprende:
  - 5 un armazón interno (16) anular que comprende una pluralidad de primeros elementos de puntal (22) en ángulo, estando el armazón interno (16) configurado para acortarse desde una primera longitud ( $L_1$ ) correspondiente a la configuración plegada hasta una segunda longitud ( $L_2$ ) correspondiente a la configuración expandida cuando la válvula cardíaca protésica (10) se expande hasta la configuración expandida;
  - 10 una estructura de valvas situada por lo menos parcialmente dentro del armazón interno (16); y
  - 15 un armazón externo (118) dispuesto radialmente hacia fuera del armazón interno (16) y acoplado al armazón interno (16), estando el armazón externo (118) configurado para plegarse con el armazón interno (16) hasta la configuración plegada y expandirse con el armazón interno (16) hasta la configuración expandida, comprendiendo el armazón externo (118) una pluralidad de segundos elementos de puntal (120);
  - 20 en la que por lo menos unas respectivas partes de los segundos elementos de puntal (120) están configuradas para doblarse radialmente hacia fuera en una forma curvada a medida que el armazón interno (16) y el armazón externo (118) se mueven desde la configuración plegada hasta la configuración expandida;
  - 25 en la que cada uno de los segundos elementos de puntal (120) comprende una primera (122) y segunda (132) partes extremo; y
  - 30 2. Válvula cardíaca protésica según la reivindicación 1, en la que:
    - el armazón interno (16) comprende un extremo de entrada (12) y un extremo de salida (14); y
    - 35 los segundos elementos de puntal (120) se extienden desde el extremo de entrada (12) del armazón interno (16) hasta el extremo de salida (14) del armazón interno (16).
  3. Válvula cardíaca protésica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el armazón externo (118) comprende además unos elementos de puntal (508) que se extienden circunferencialmente que interconectan los segundos elementos de puntal (120).
  - 40 4. Válvula cardíaca protésica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que:
    - el armazón interno (16) comprende un extremo de entrada (12) y un extremo de salida (14); y
    - 45 los segundos elementos de puntal (120) están situados alrededor del armazón interno (16), y cada uno de los segundos elementos de puntal (120) se ramifica en dos terceros elementos de puntal (130A, 130B) adyacentes al extremo de entrada (12) del armazón interno (16).
  - 50 5. Válvula cardíaca protésica según la reivindicación 4, en la que los terceros elementos de puntal (130A, 130B) que se extienden desde un segundo elemento de puntal dado (120) se curvan radialmente lejos del armazón interno (16) y están acoplados a unos terceros elementos de puntal (130A, 130B) de unos segundos elementos de puntal (120) adyacentes.
  - 55 6. Válvula cardíaca protésica según la reivindicación 5, en la que cuando la válvula cardíaca protésica está en la configuración expandida, los segundos elementos de puntal (120) forman una primera parte (106) del armazón externo (118) que presenta una superficie exterior convexa, y los terceros elementos de puntal (130A, 130B) forman una segunda parte (104) del armazón externo (118) que comprende una pestaña anular.
  - 60 7. Válvula cardíaca protésica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los segundos elementos de puntal (120) comprenden unos elementos de enganche de tejido (138) configurados para extenderse radialmente hacia fuera desde los segundos elementos de puntal (120) cuando los segundos elementos de puntal (120) están en la forma curvada.

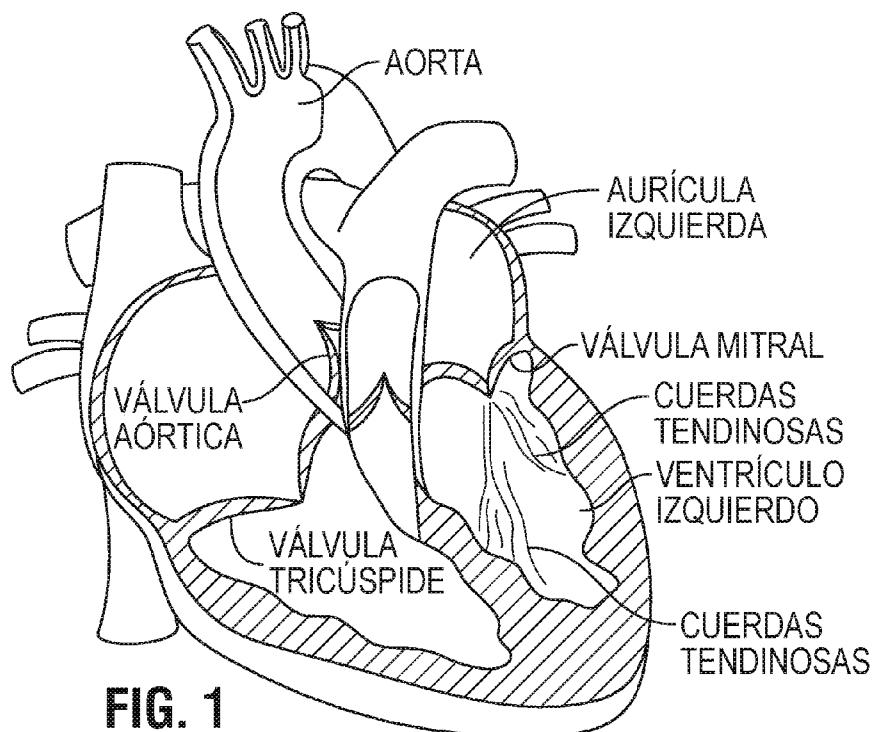


FIG. 1

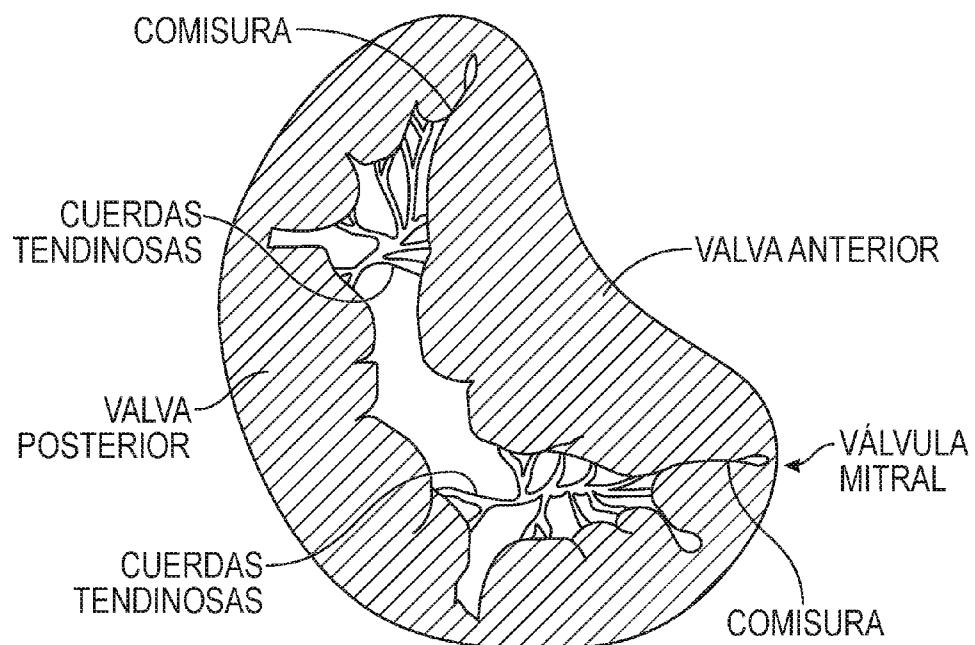
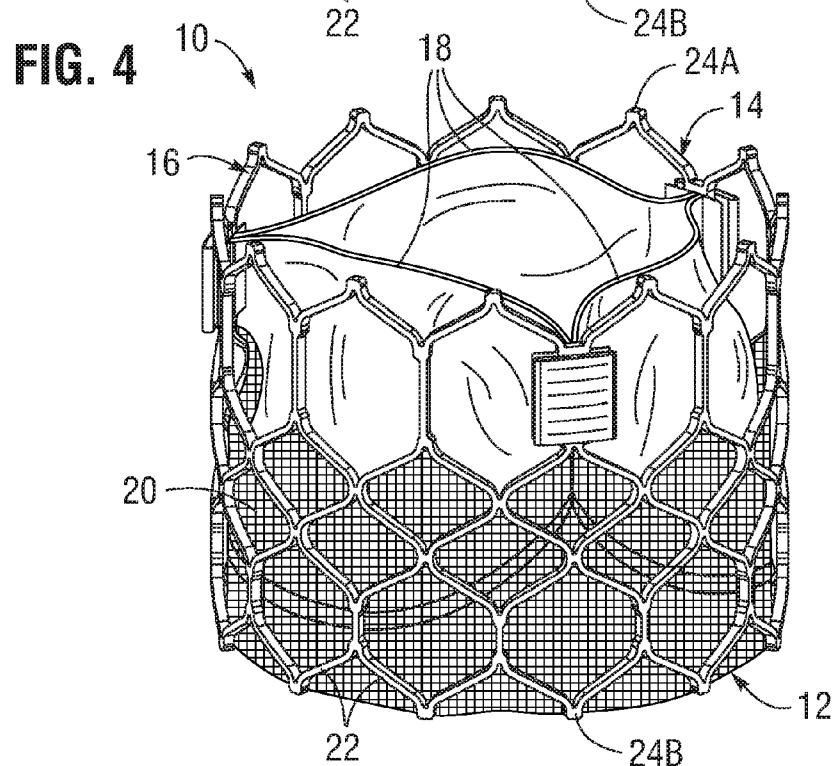
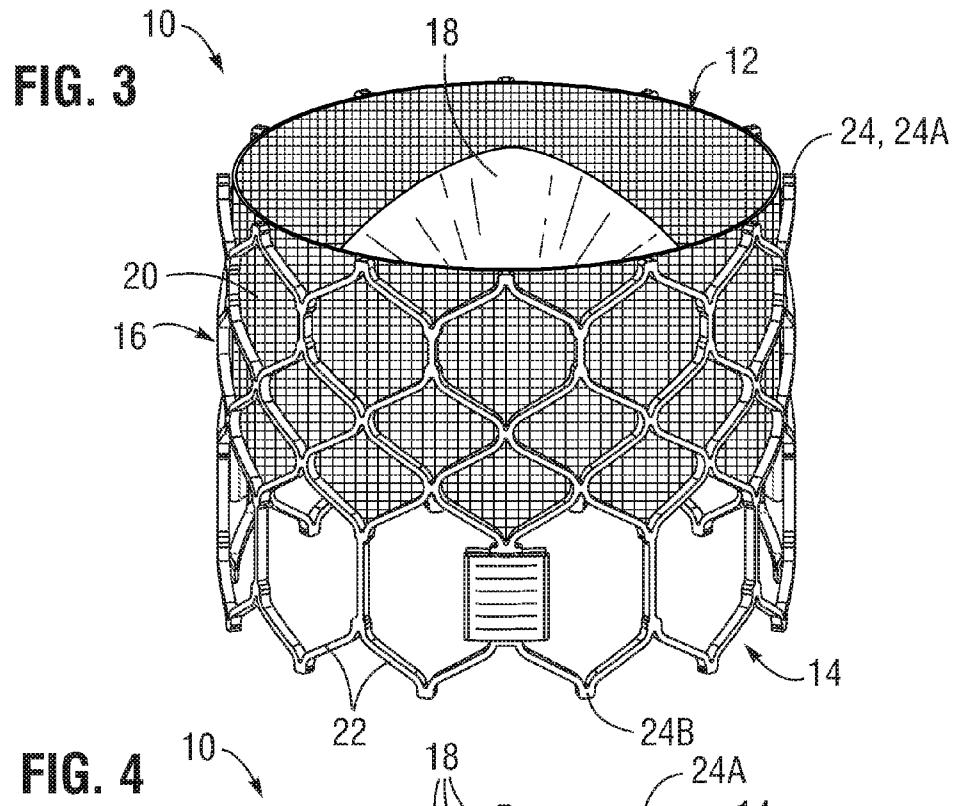
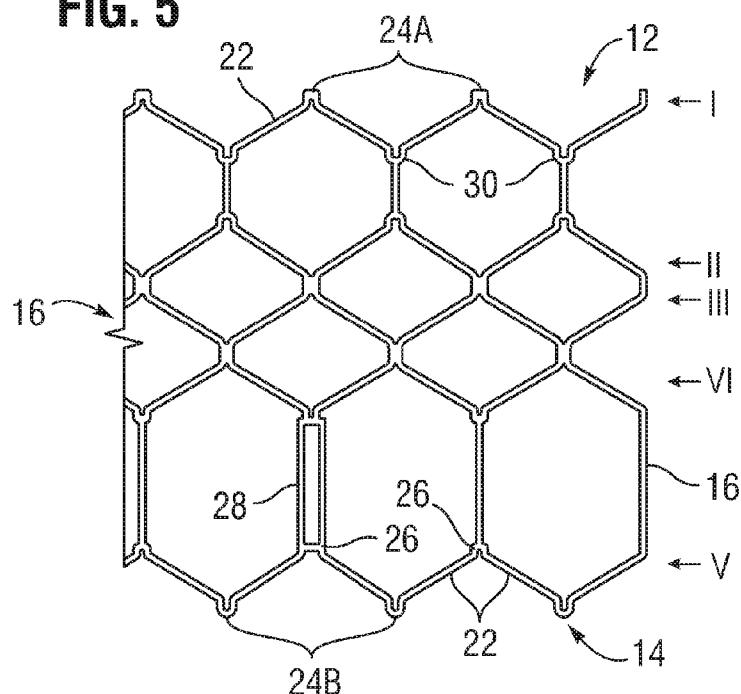


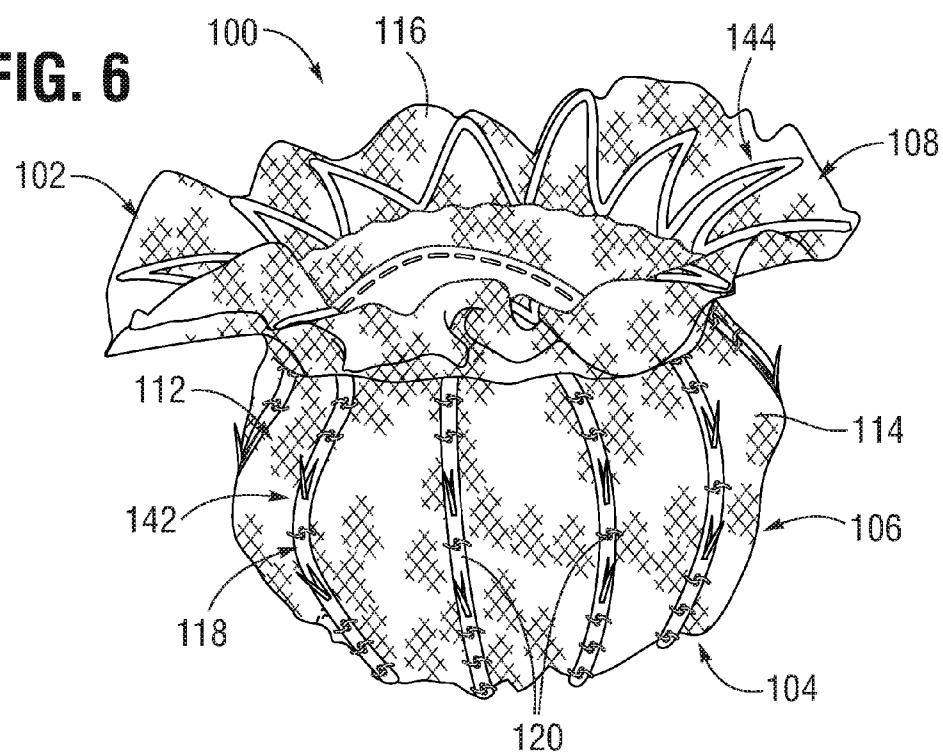
FIG. 2

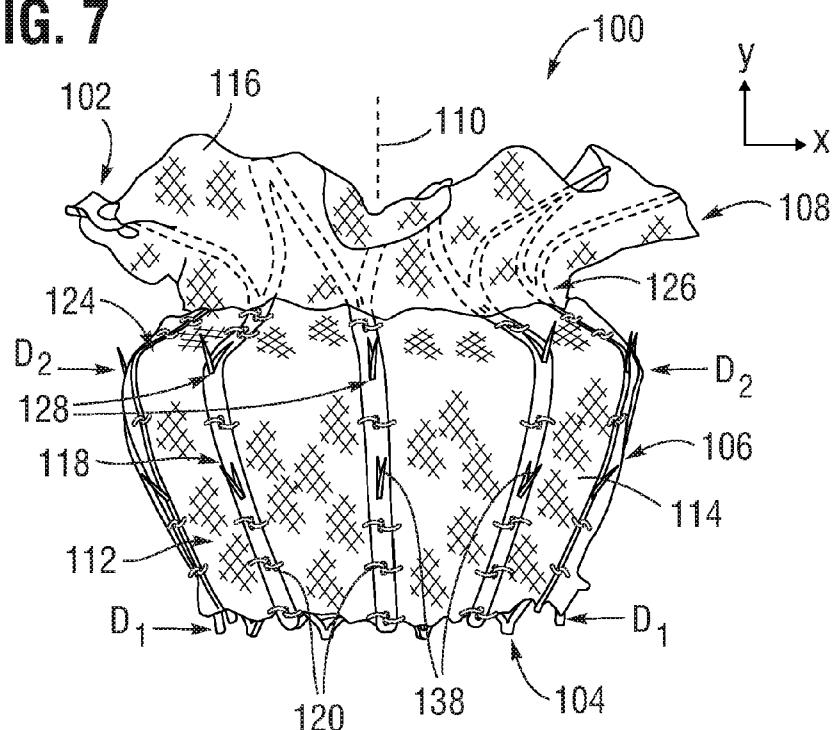
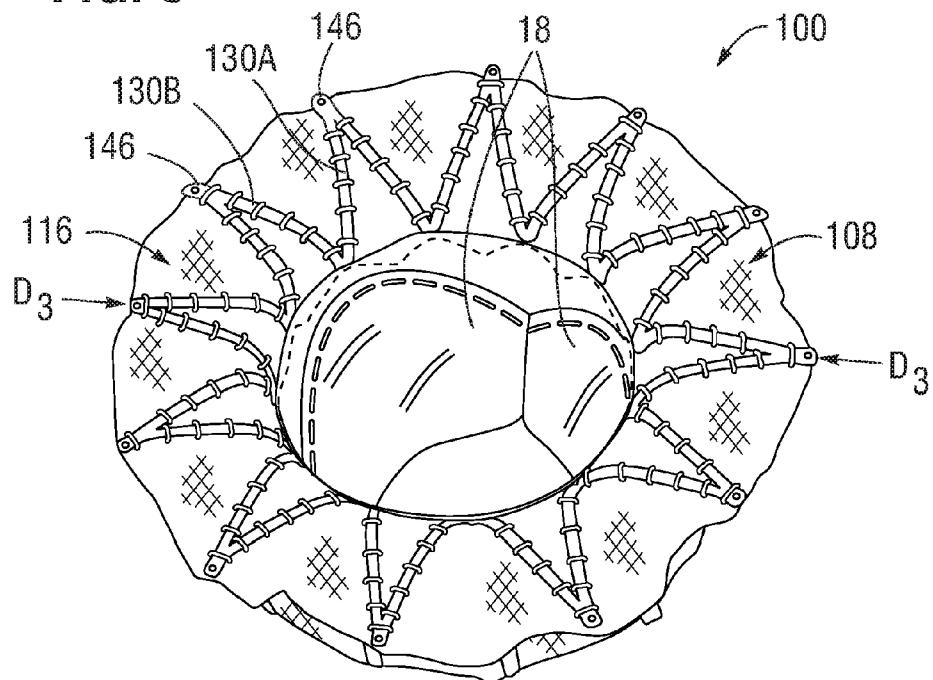


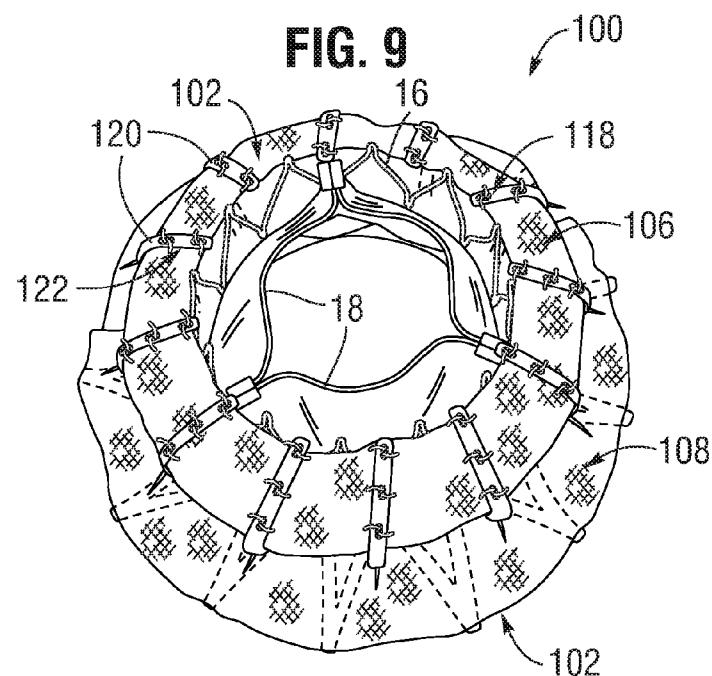
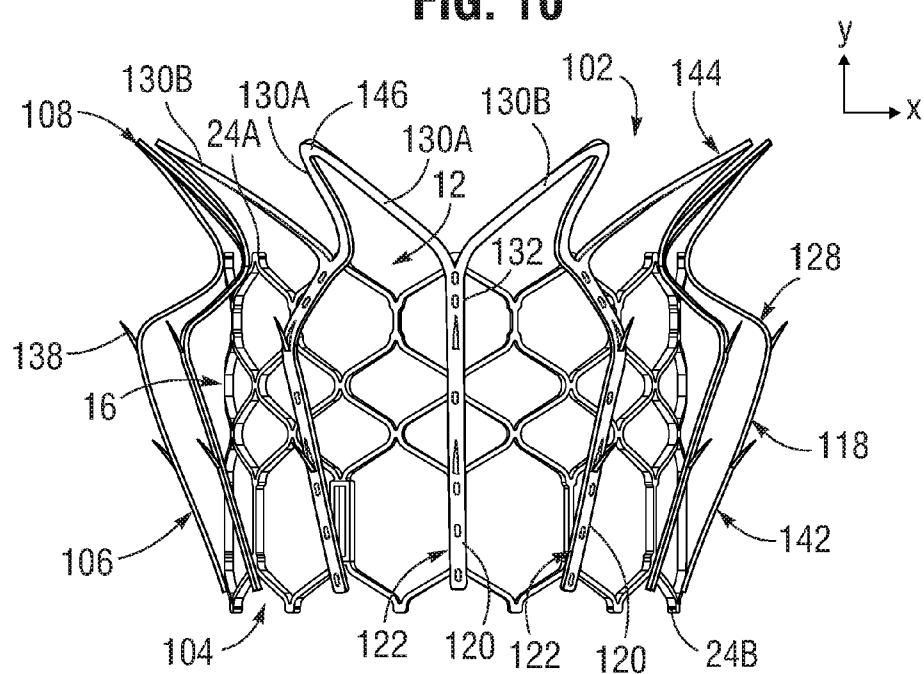
**FIG. 5**

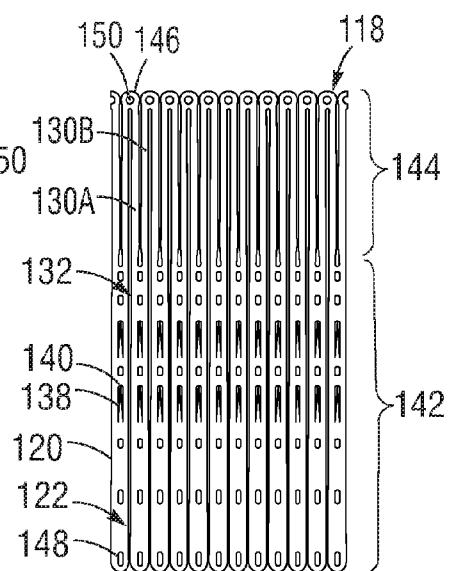
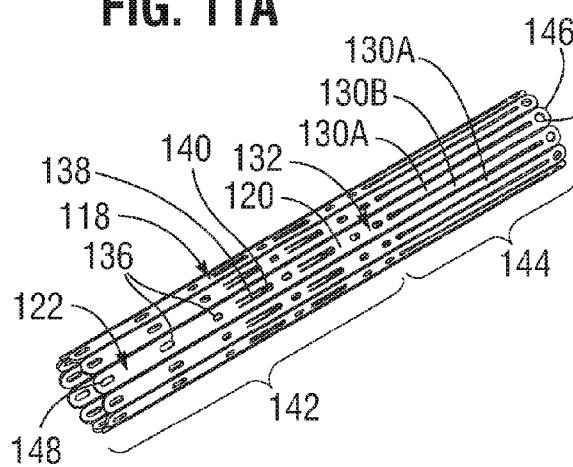
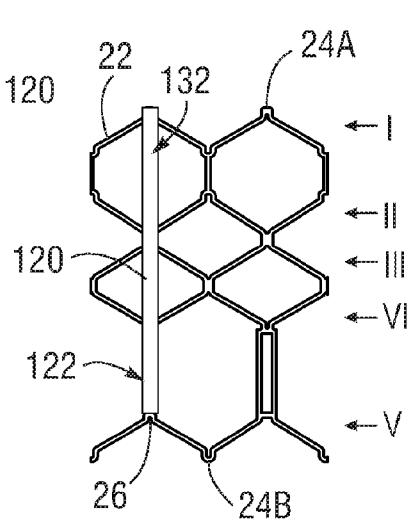
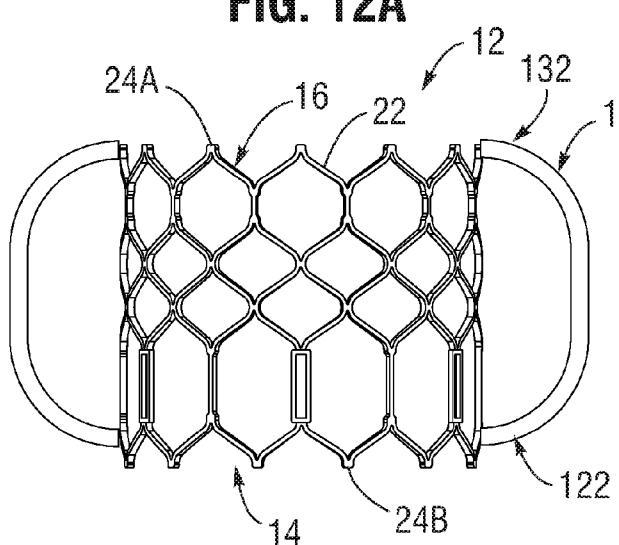


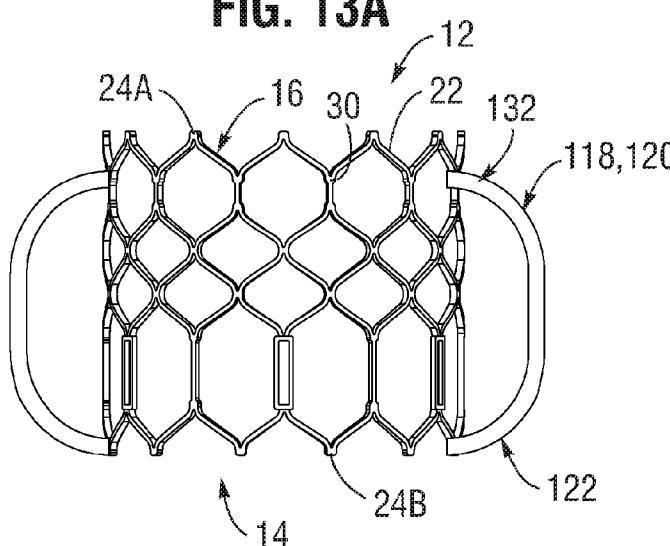
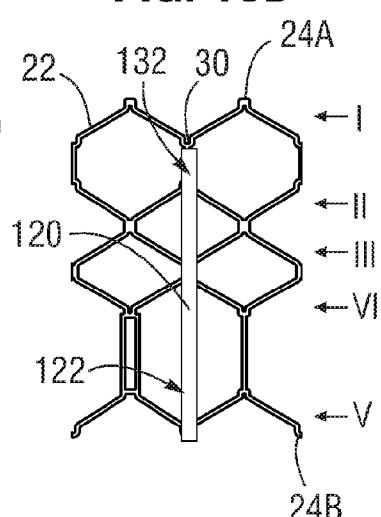
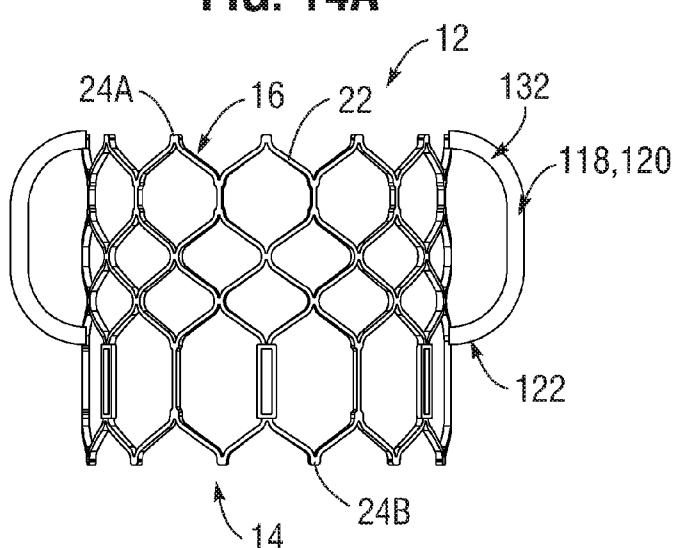
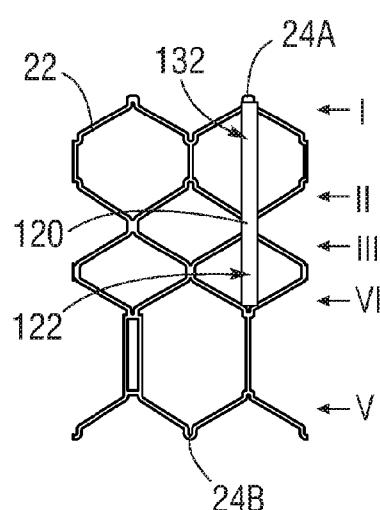
**FIG. 6**



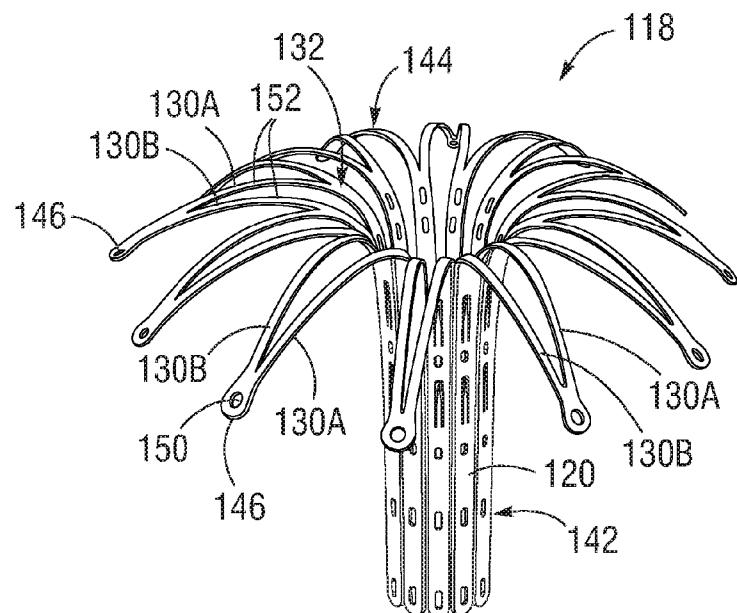
**FIG. 7****FIG. 8**

**FIG. 9****FIG. 10**

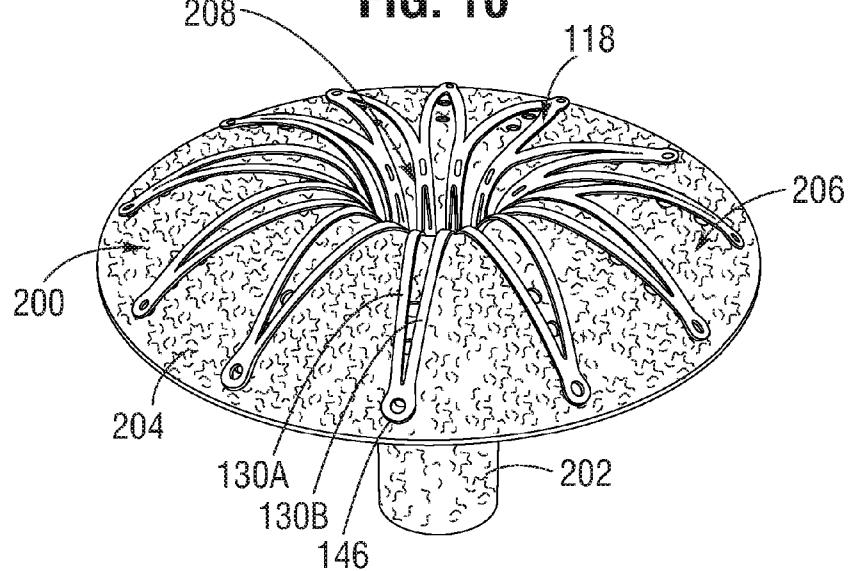
**FIG. 11B****FIG. 11A****FIG. 12B****FIG. 12A**

**FIG. 13A****FIG. 13B****FIG. 14A****FIG. 14B**

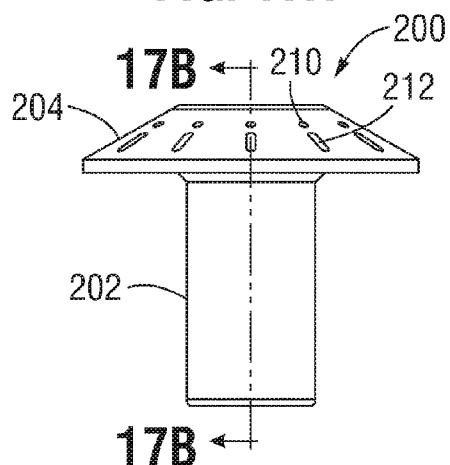
**FIG. 15**



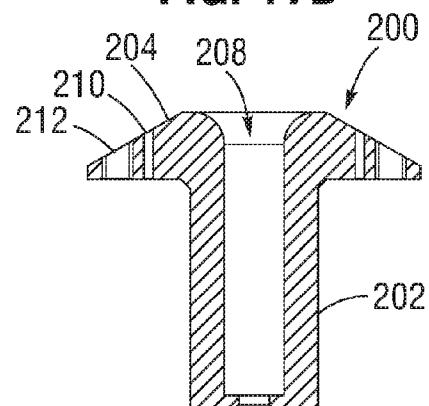
**FIG. 16**



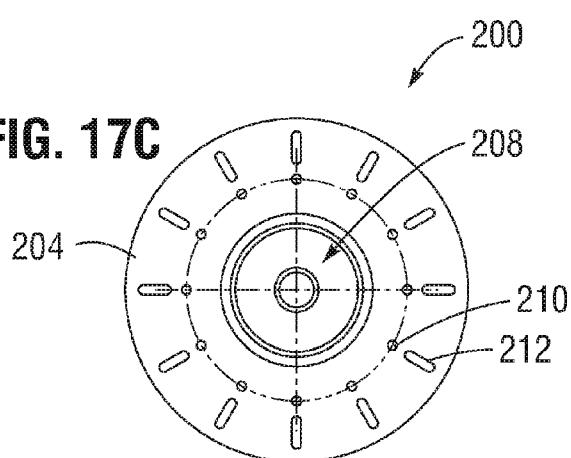
**FIG. 17A**



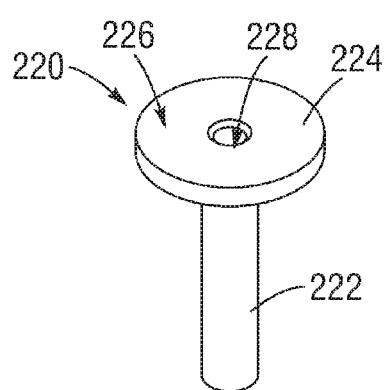
**FIG. 17B**



**FIG. 17C**



**FIG. 18**



**FIG. 19**

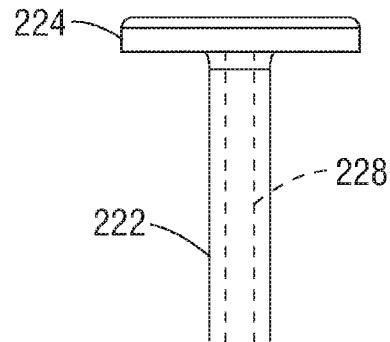


FIG. 20

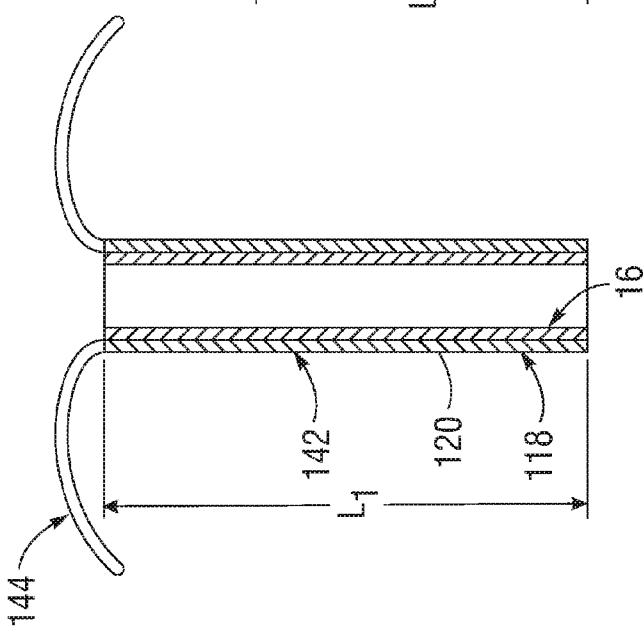
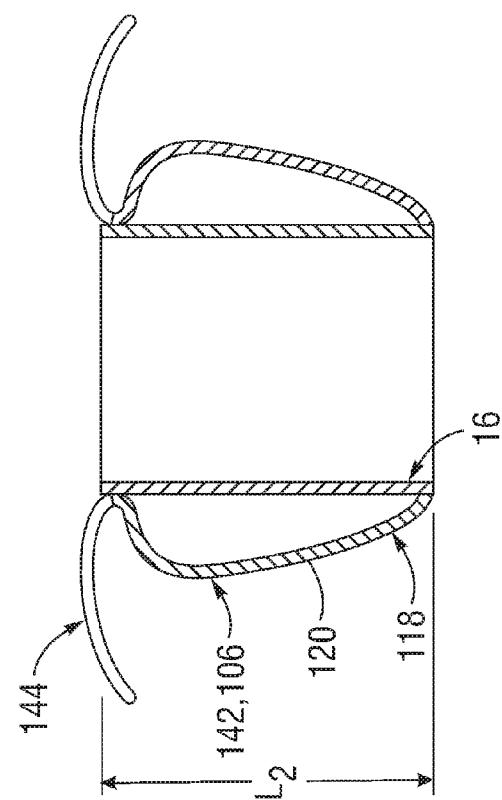
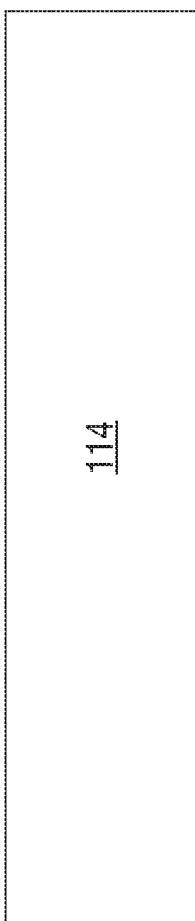


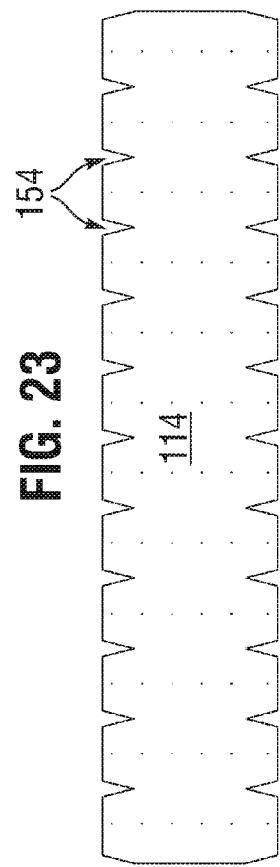
FIG. 21



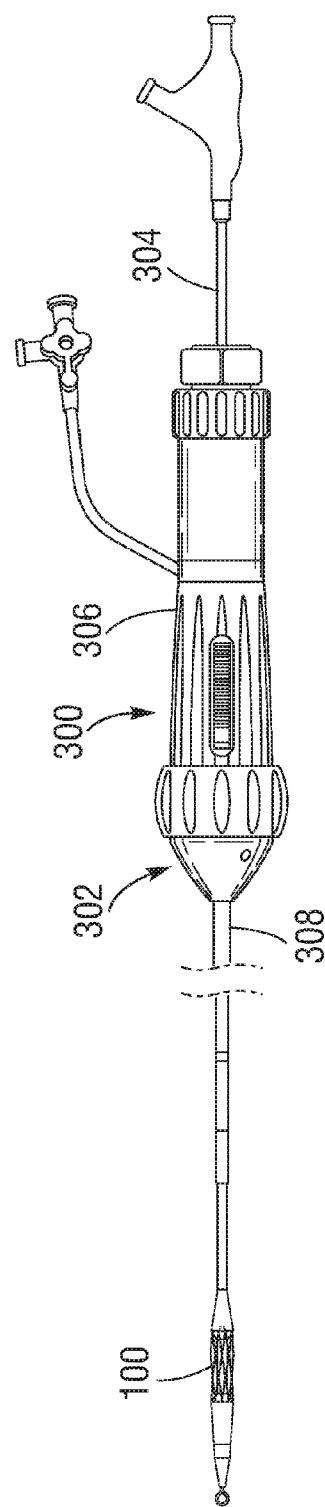
**FIG. 22**



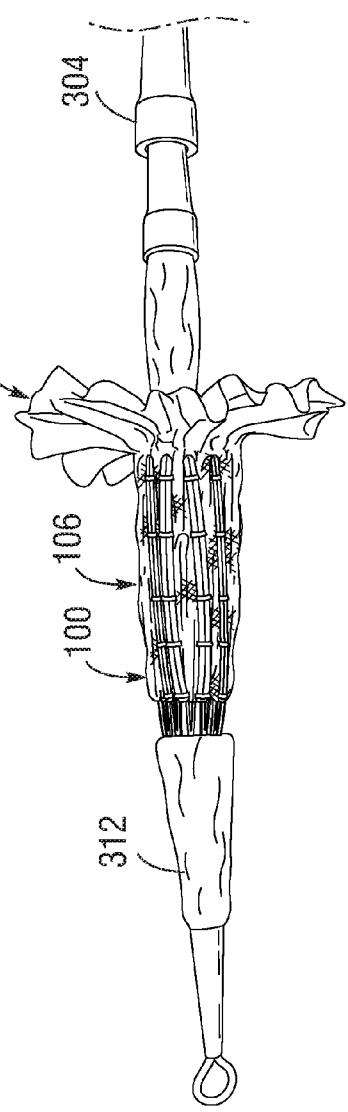
**FIG. 23**



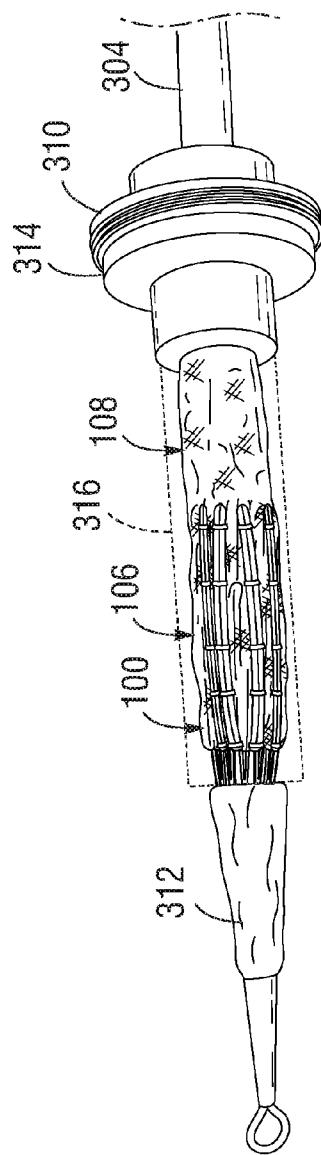
**FIG. 24**



**FIG. 25**



**FIG. 26**



**FIG. 27**

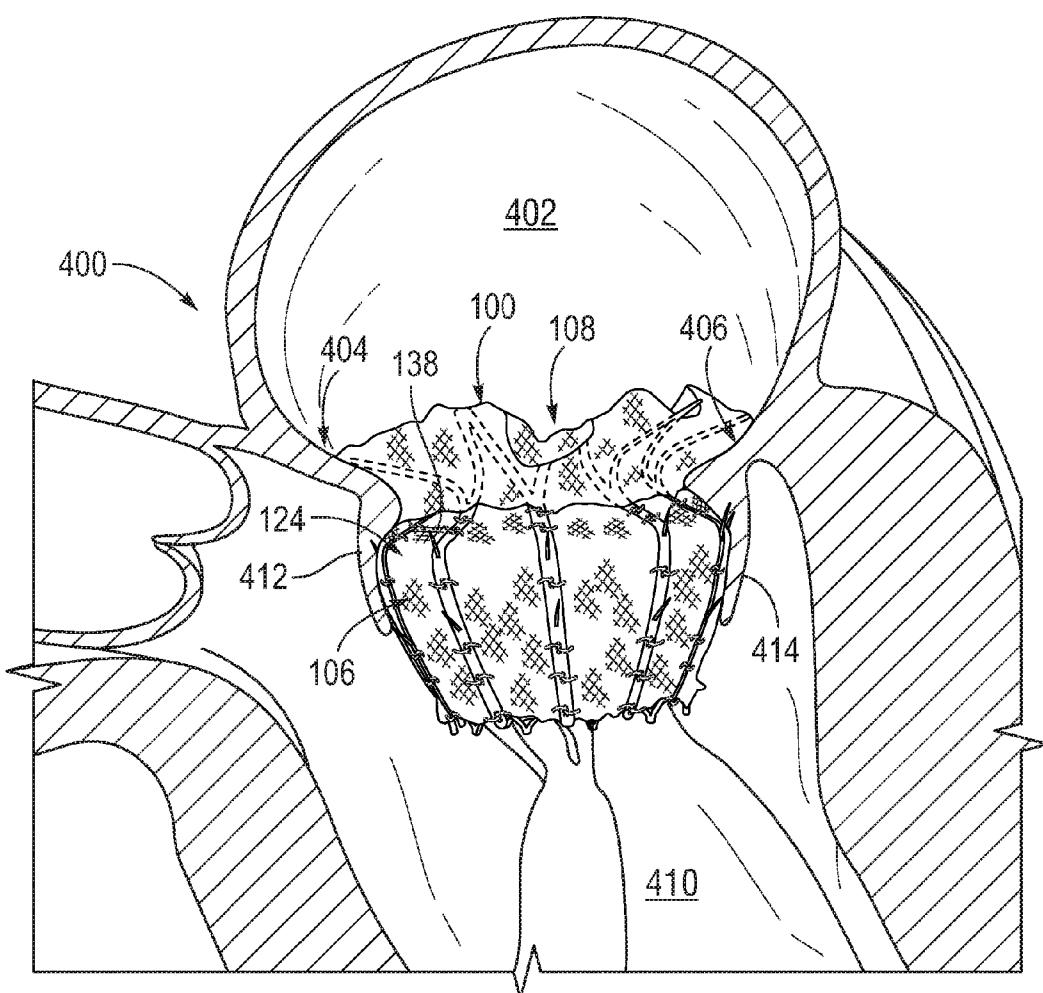


FIG. 28B

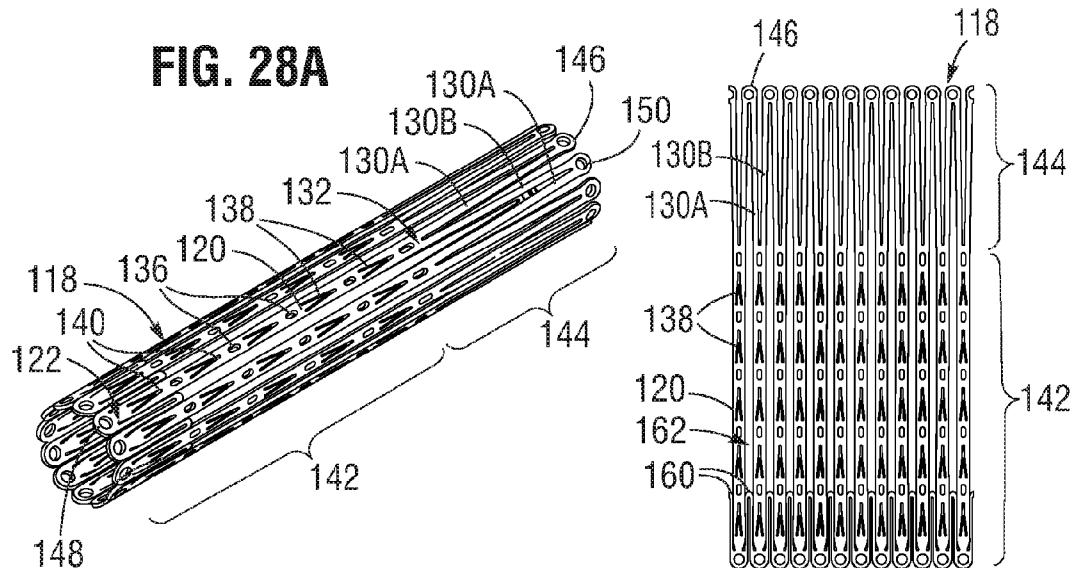
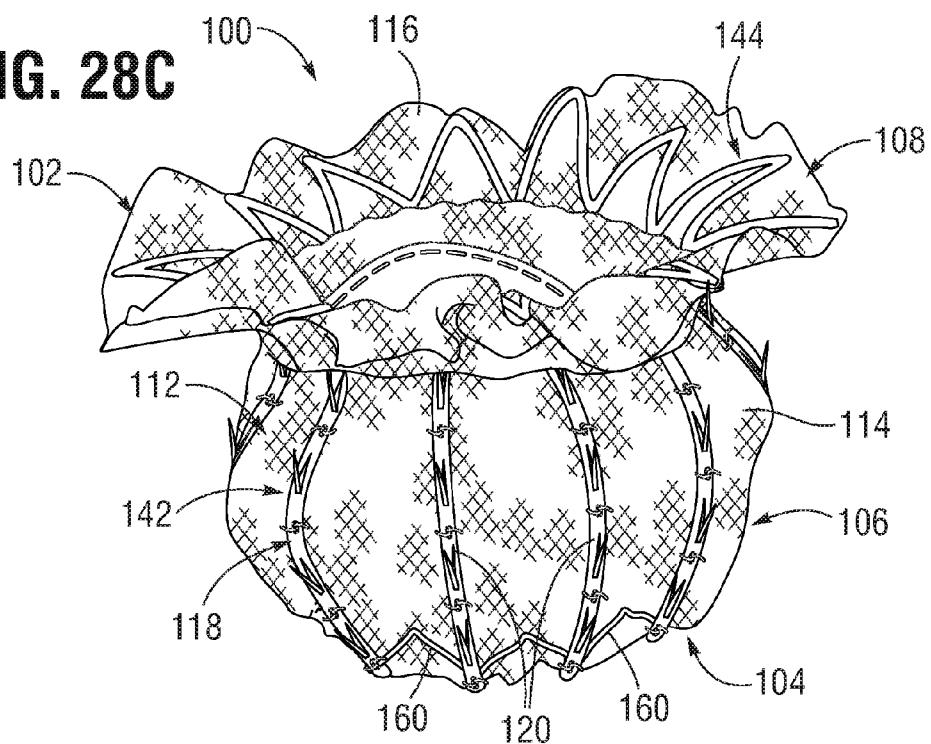
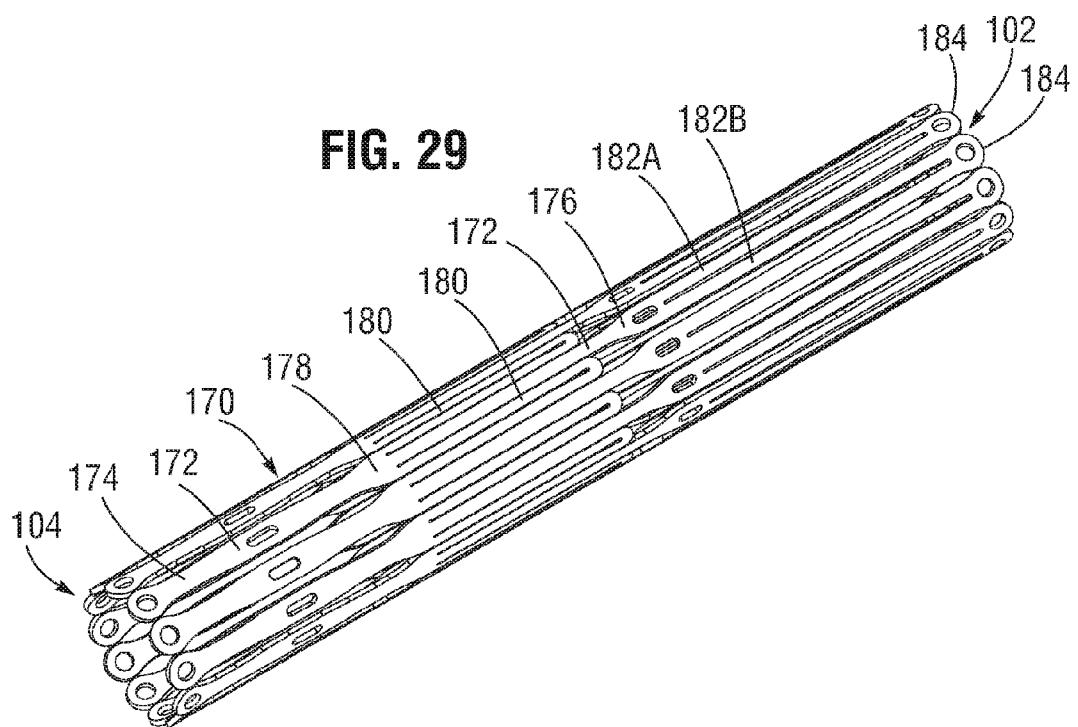
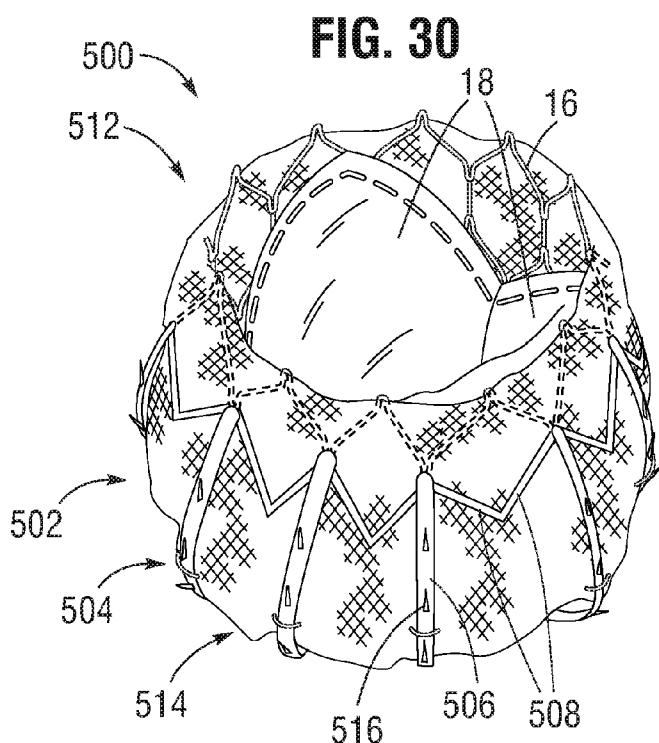


FIG. 28C

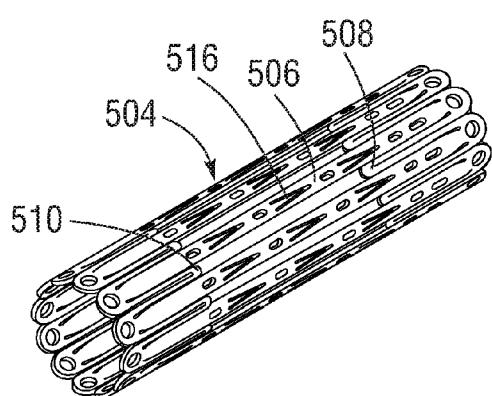


**FIG. 29**

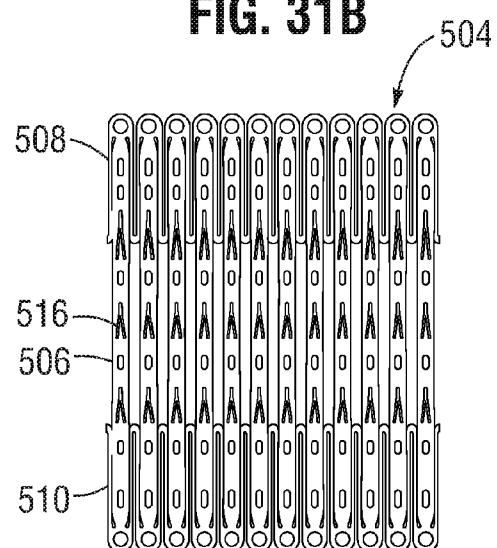




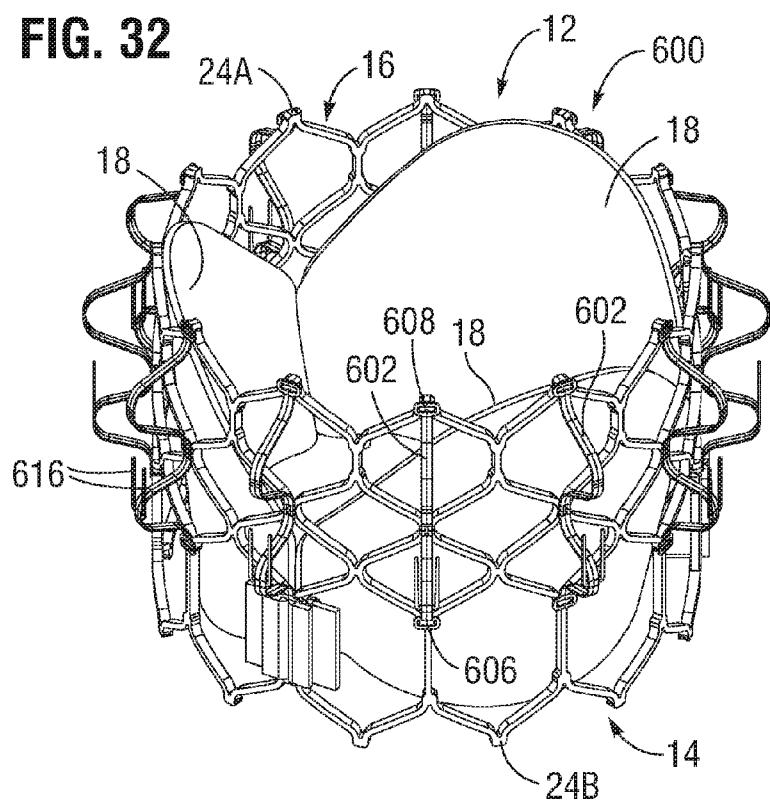
**FIG. 31A**



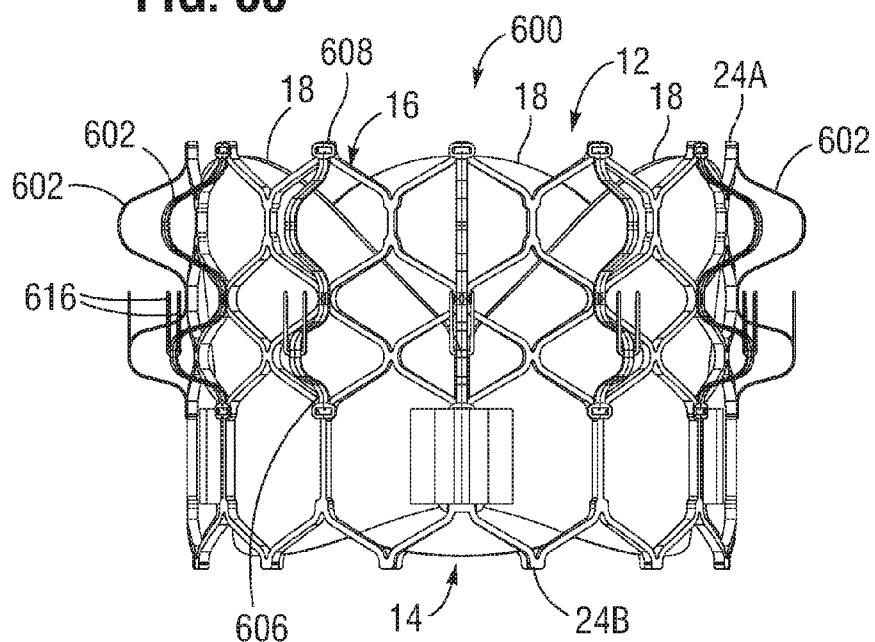
**FIG. 31B**

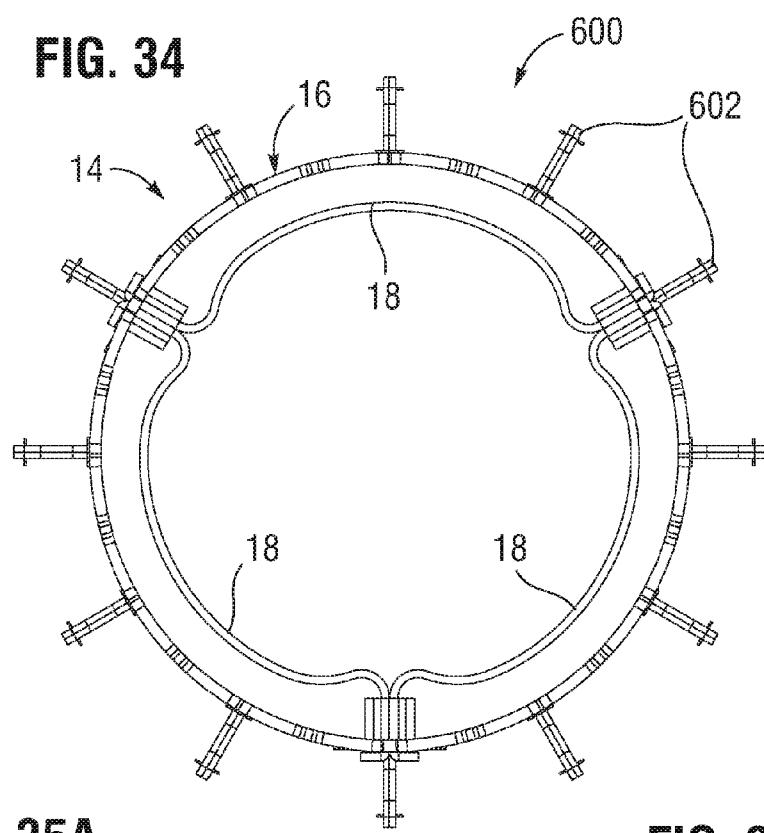
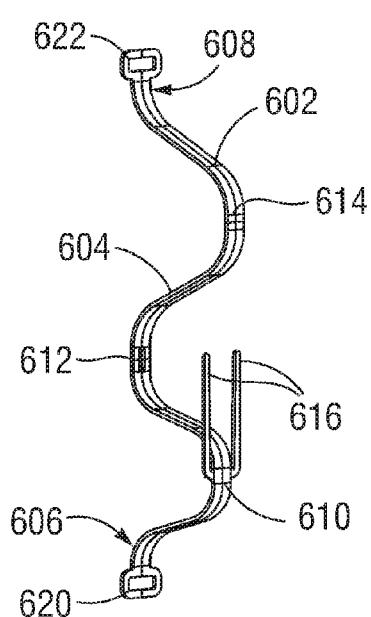
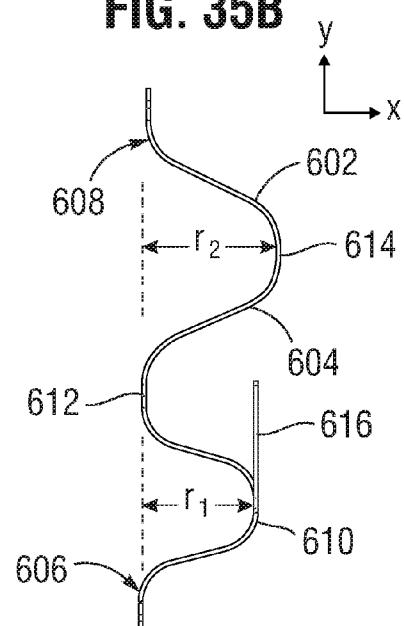


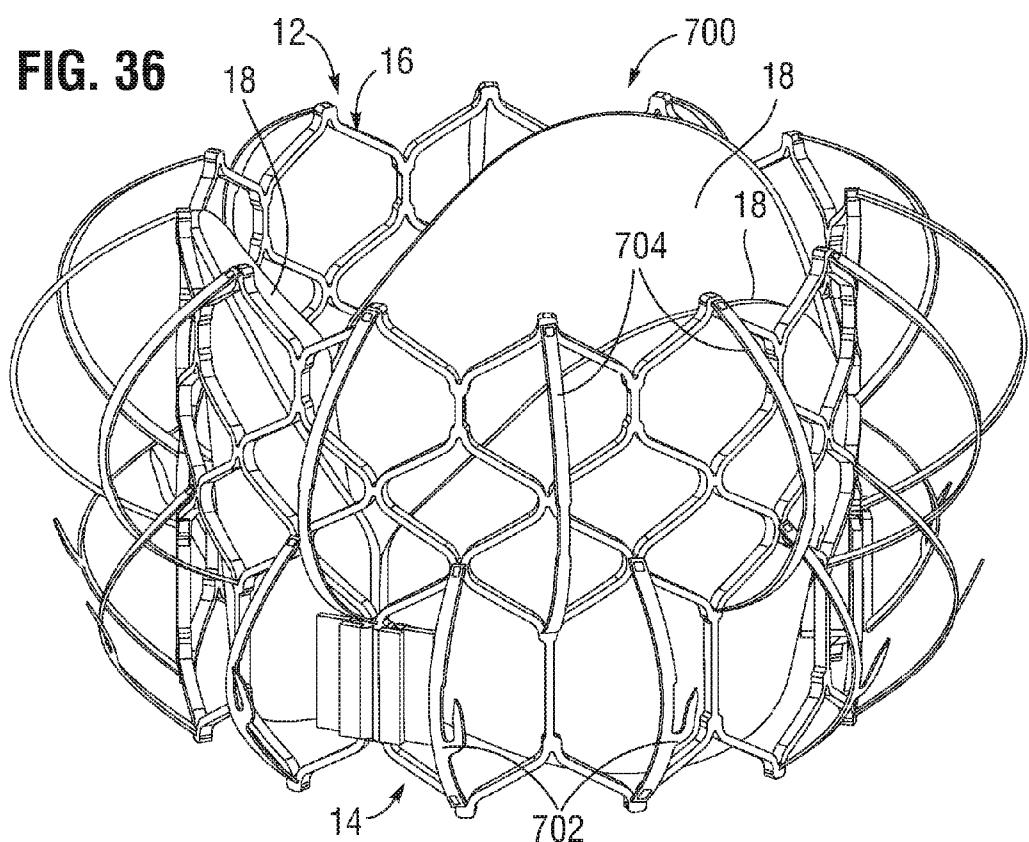
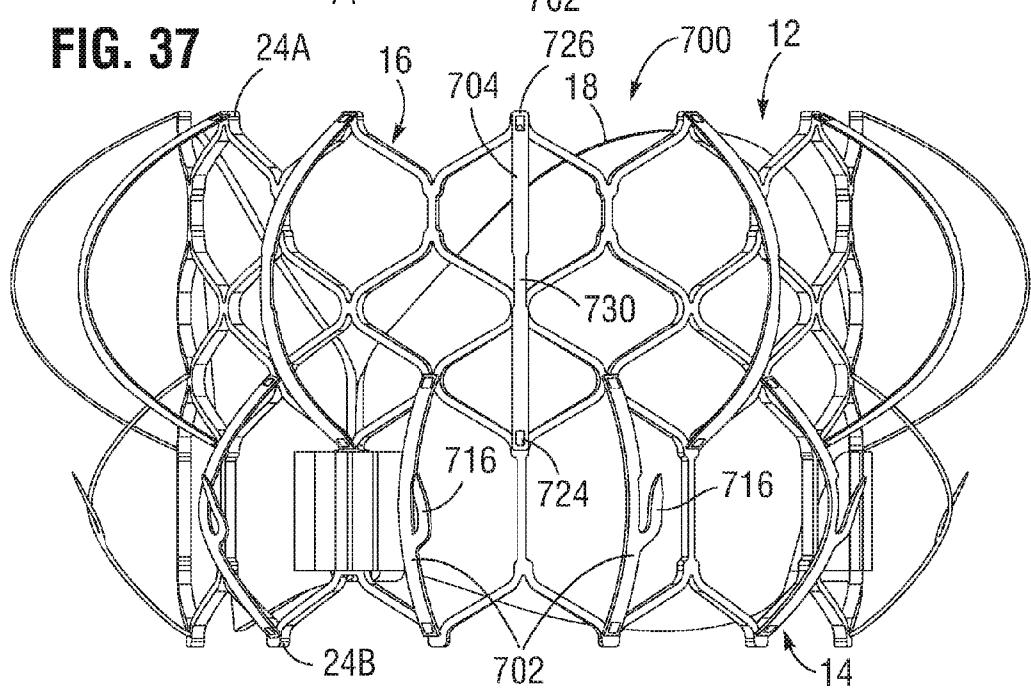
**FIG. 32**

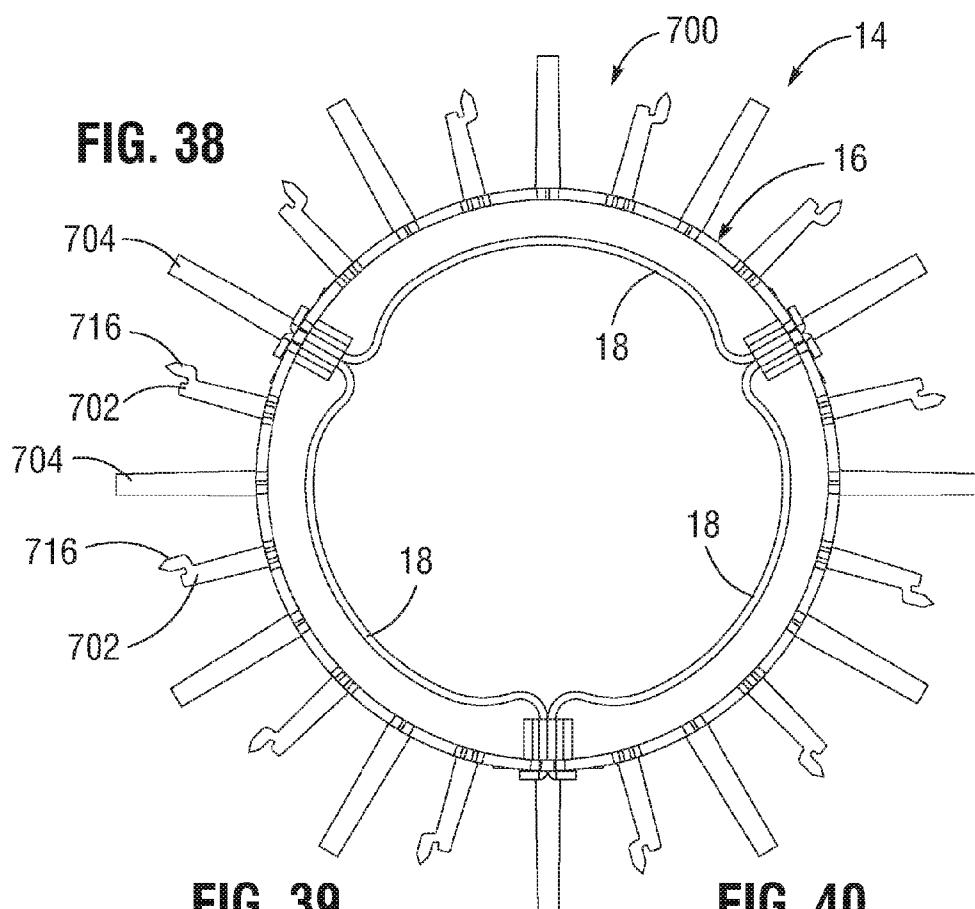
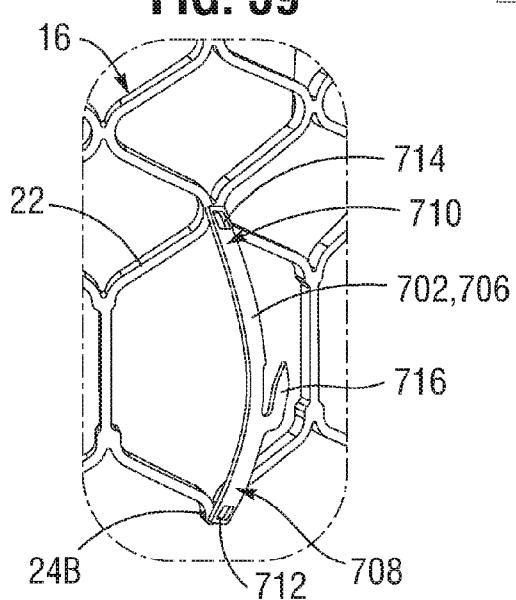
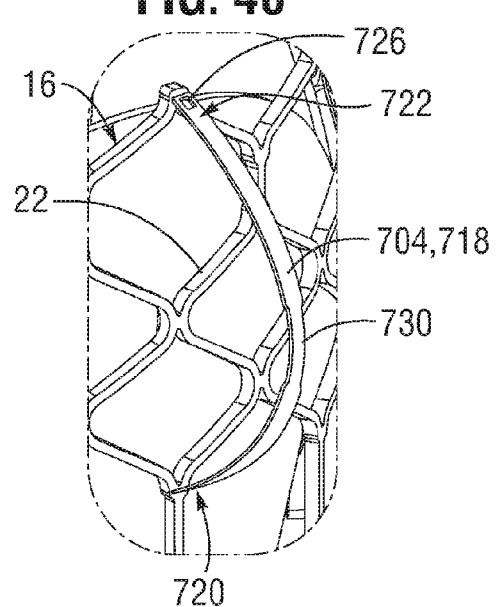


**FIG. 33**

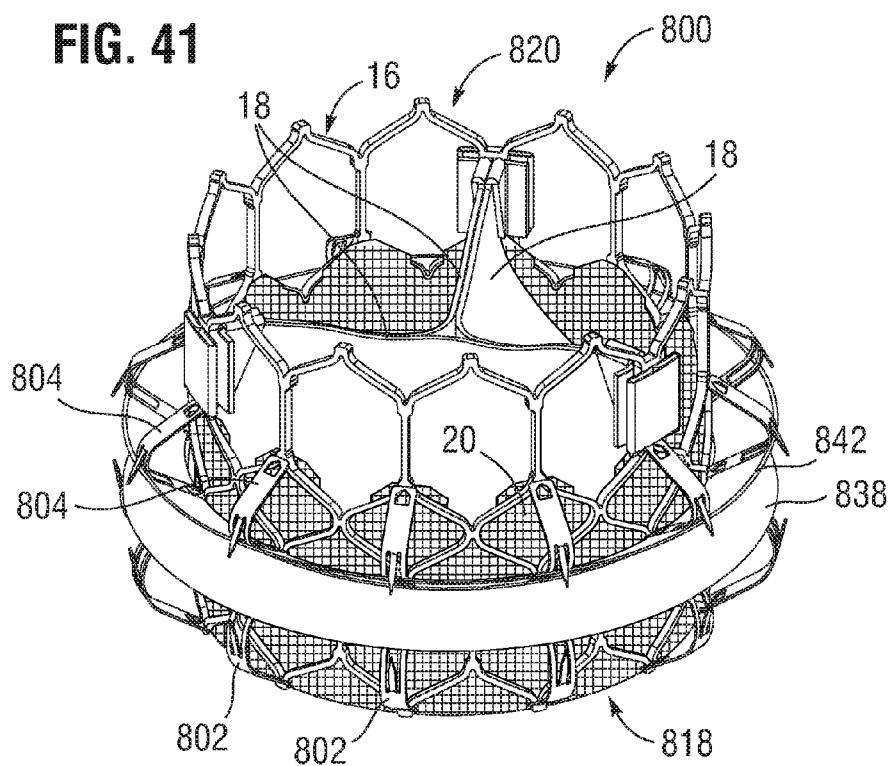


**FIG. 34****FIG. 35A****FIG. 35B**

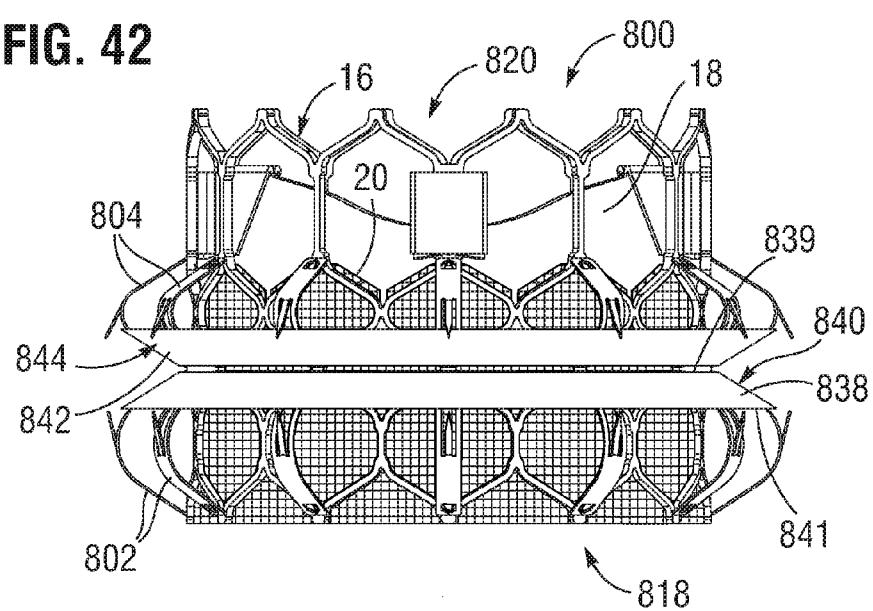
**FIG. 36****FIG. 37**

**FIG. 38****FIG. 39****FIG. 40**

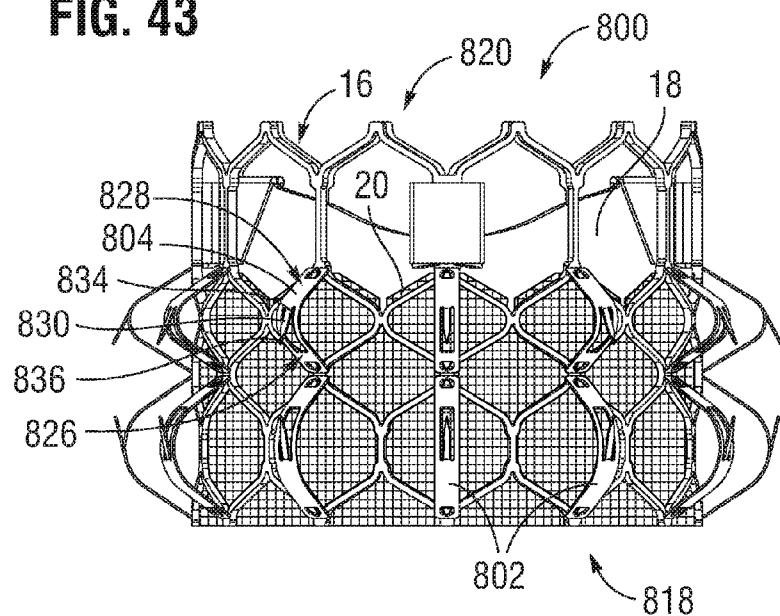
**FIG. 41**



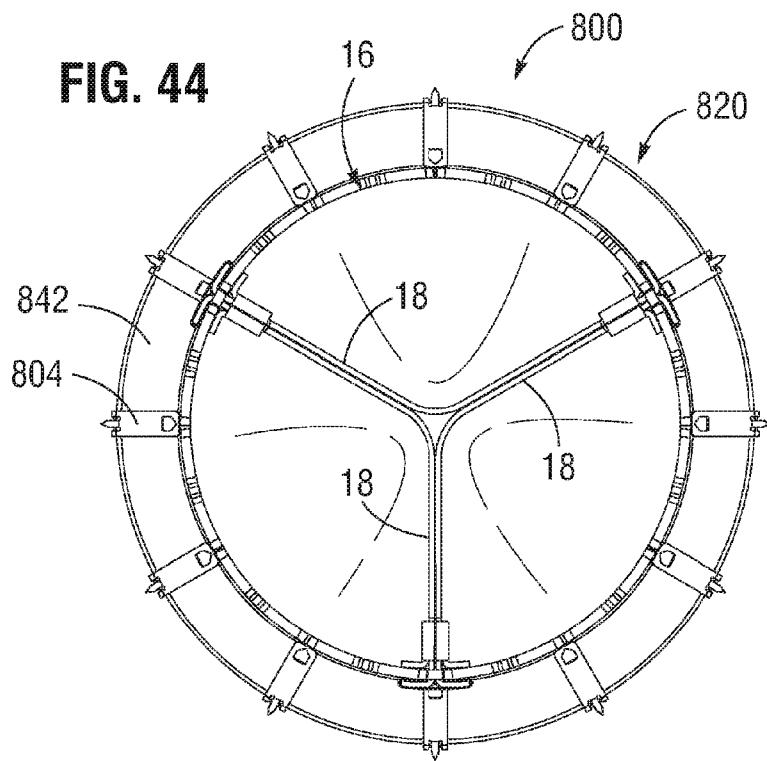
**FIG. 42**



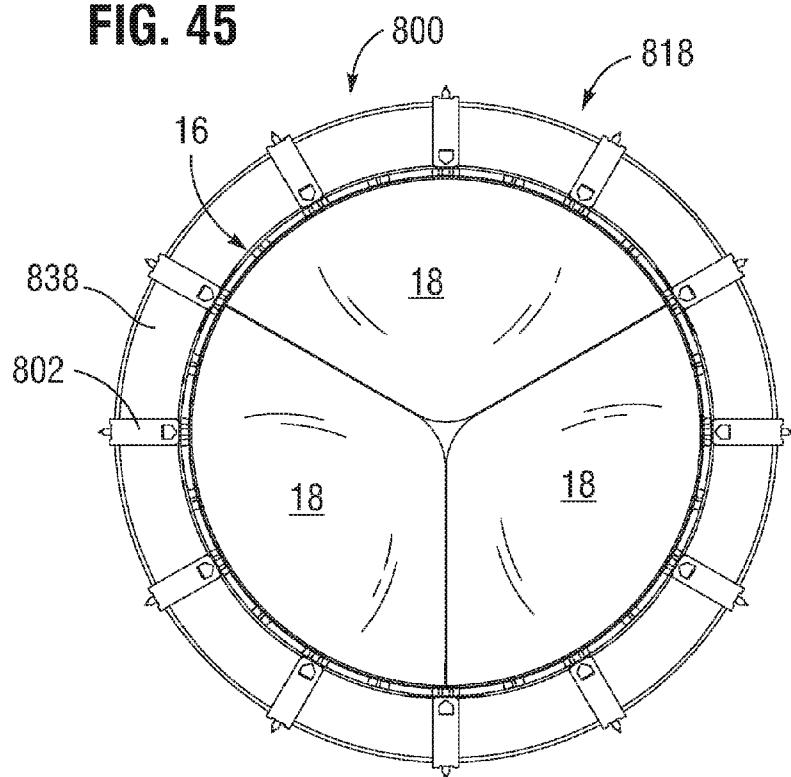
**FIG. 43**



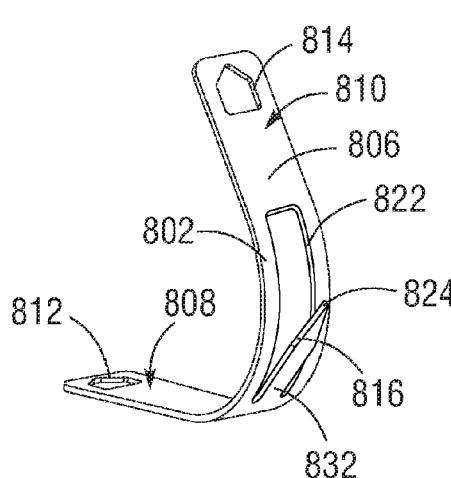
**FIG. 44**



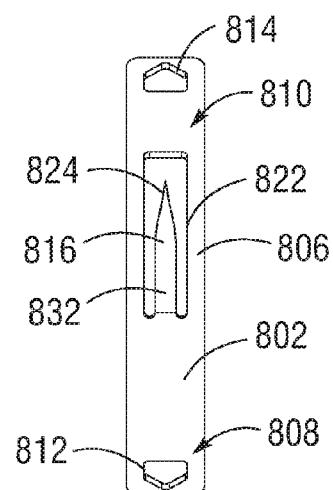
**FIG. 45**

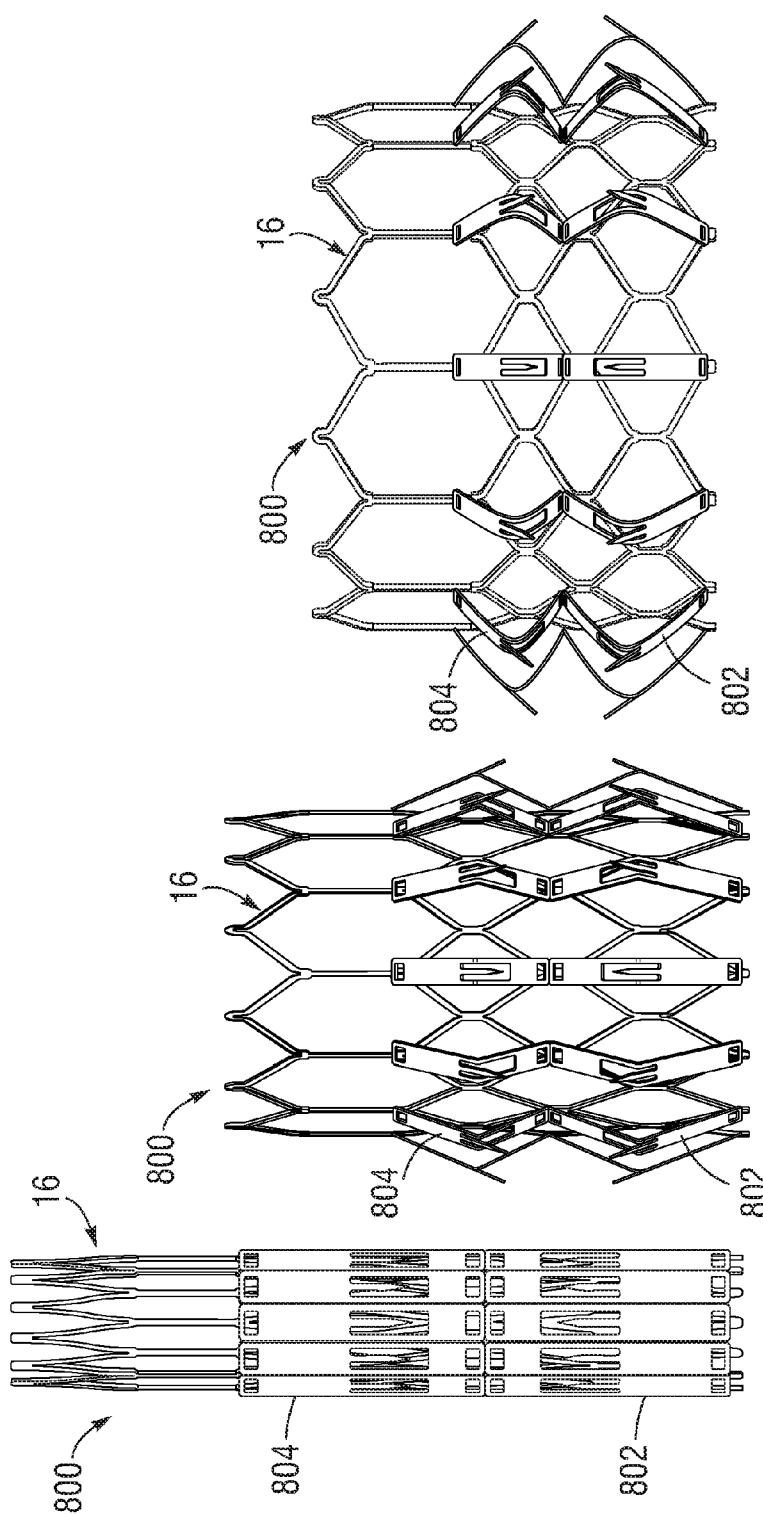


**FIG. 46A**



**FIG. 46B**





**FIG. 47A**

**FIG. 47C**

**FIG. 47B**

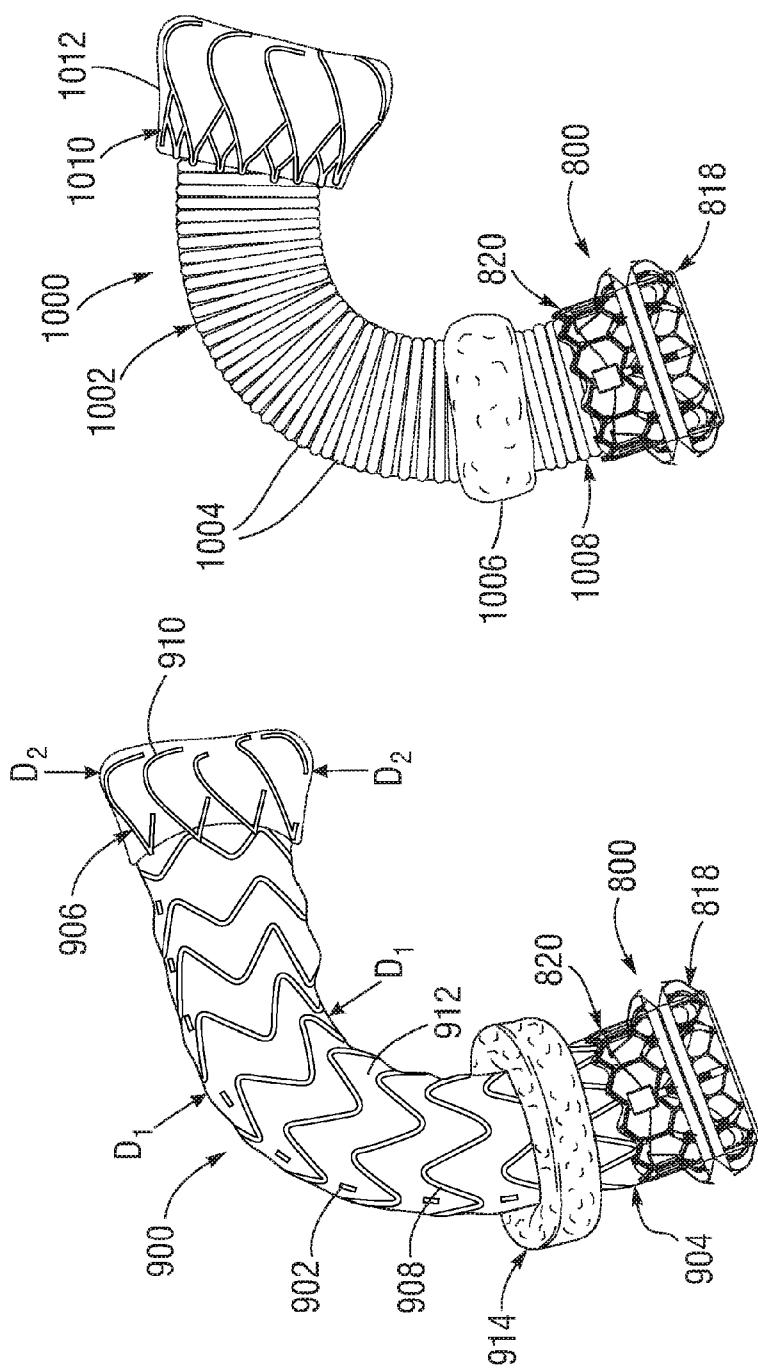
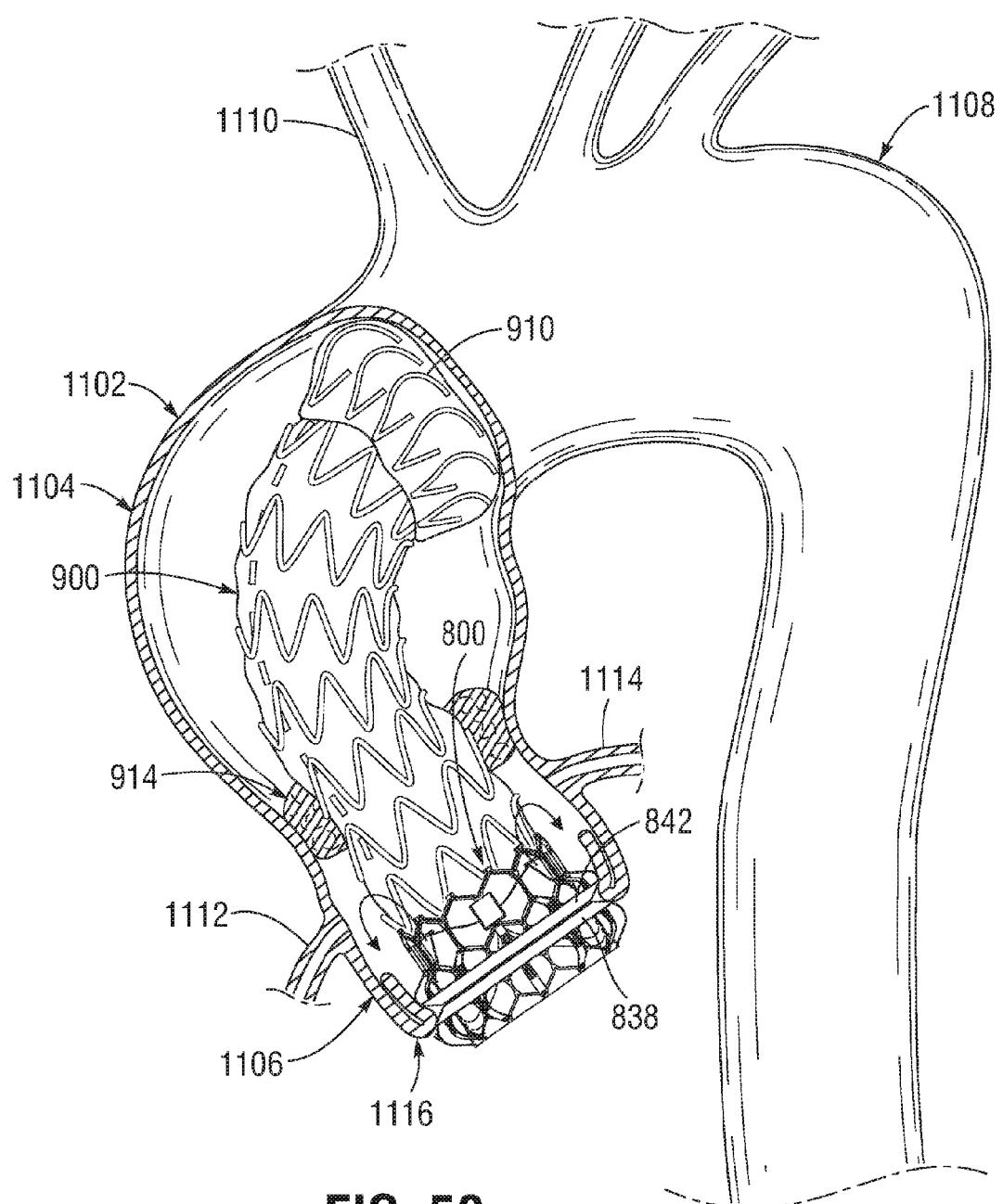
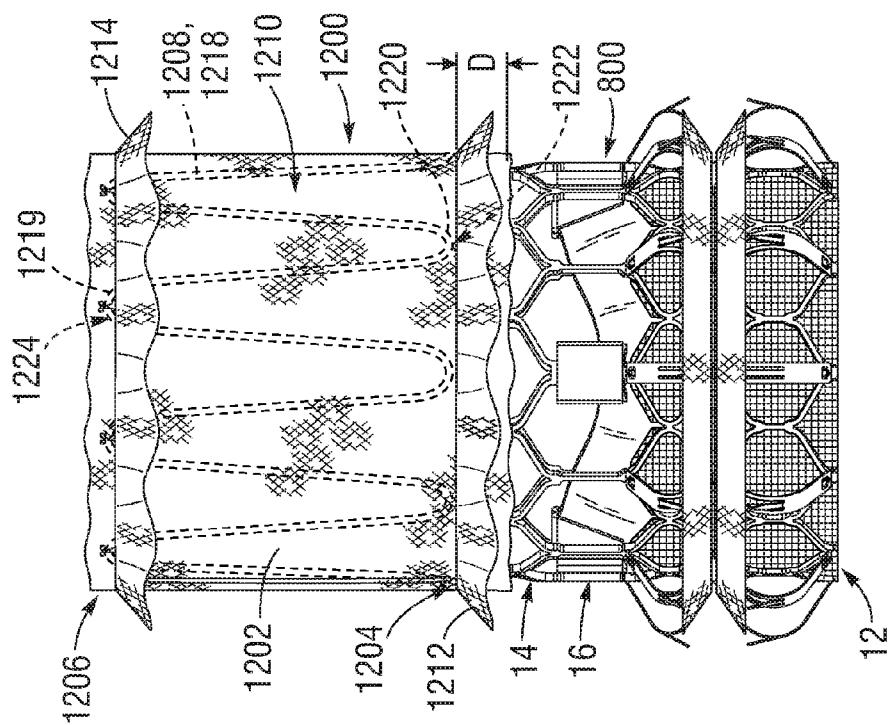
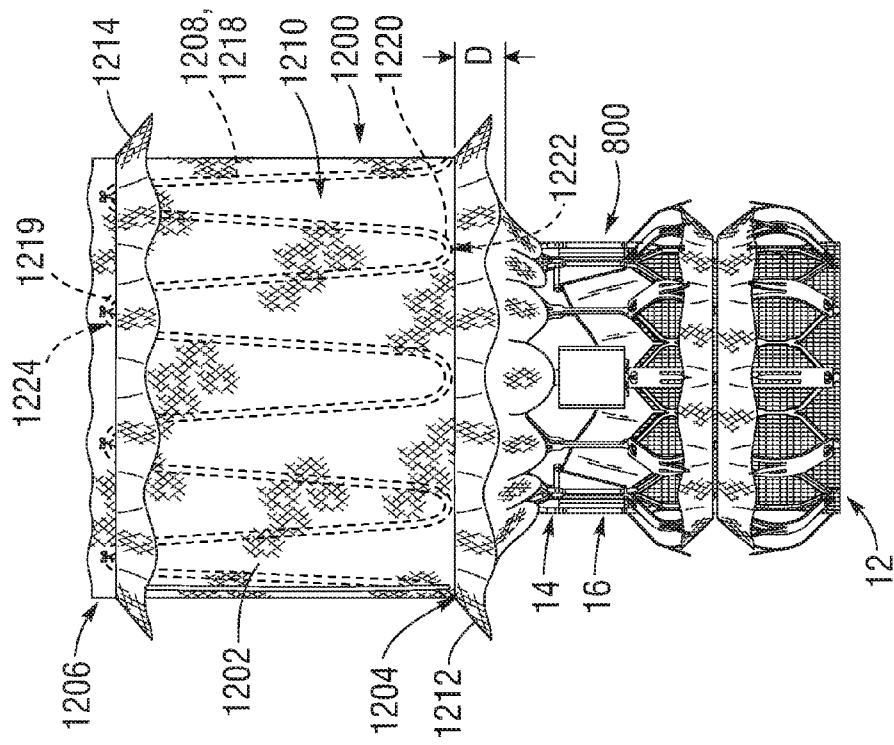


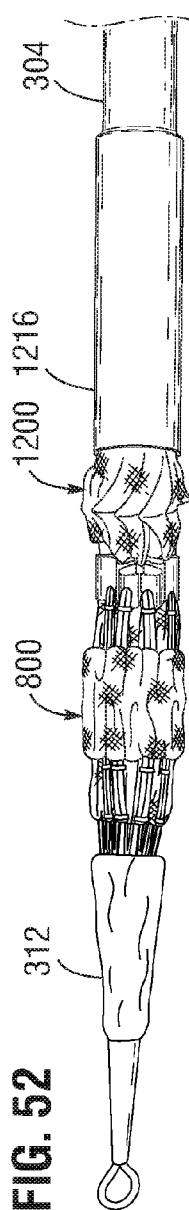
FIG. 48

FIG. 49

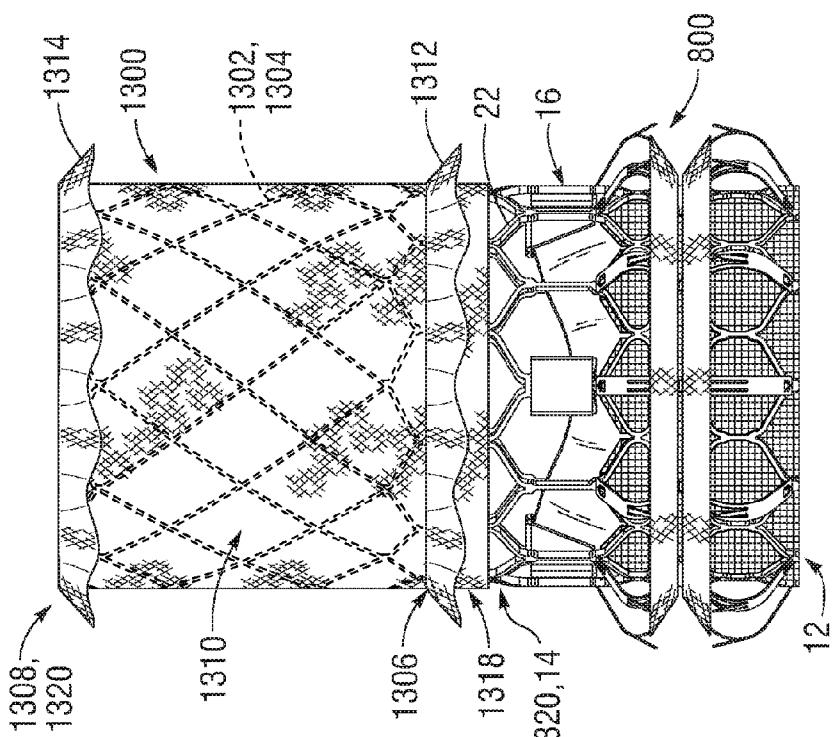


**FIG. 50**

**FIG. 51A****FIG. 51B**

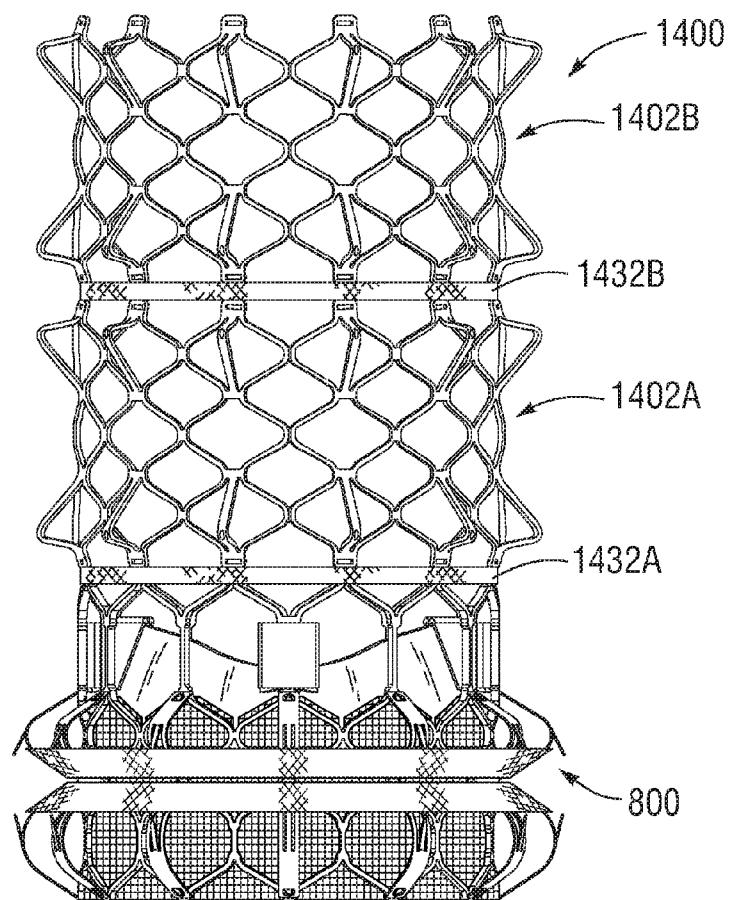


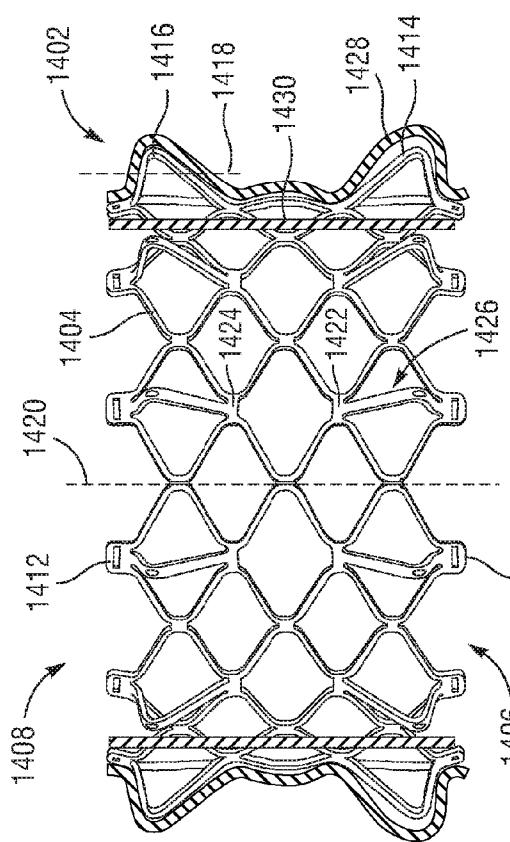
**FIG. 52**



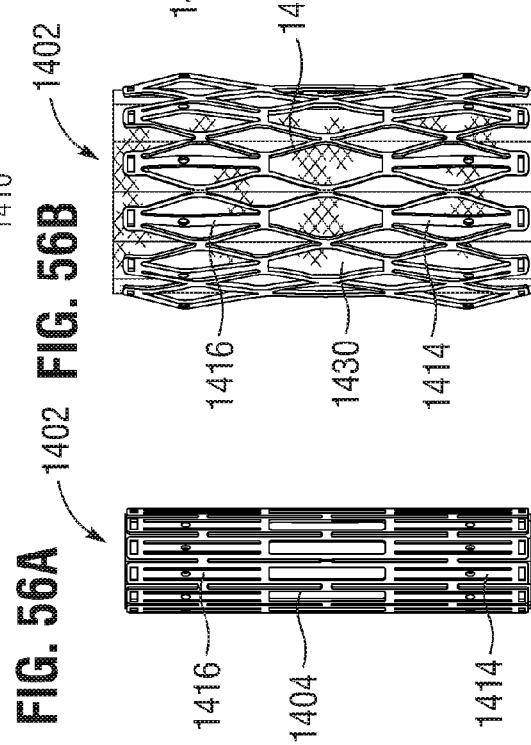
**FIG. 53**

**FIG. 54**

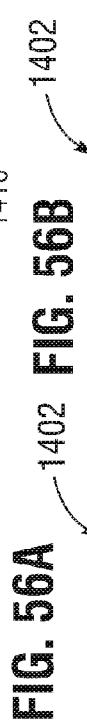




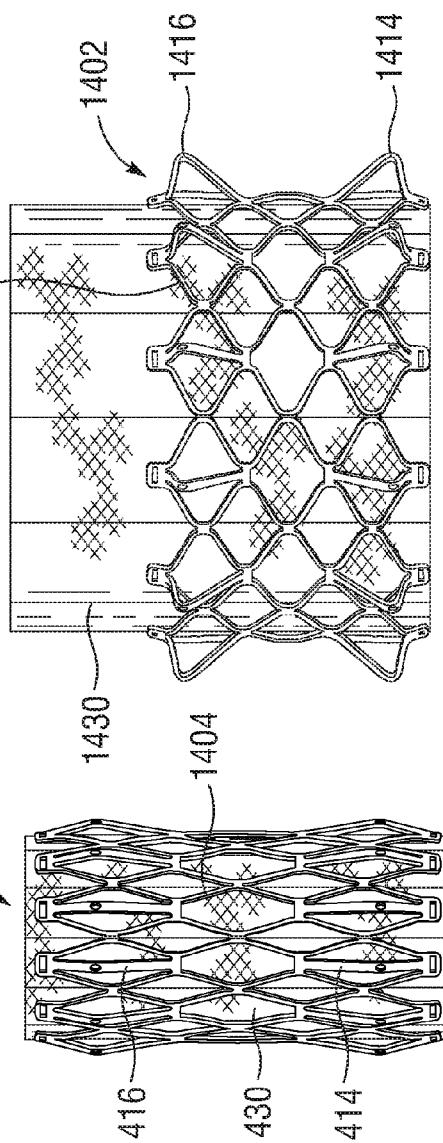
**FIG. 55**



**FIG. 56A**

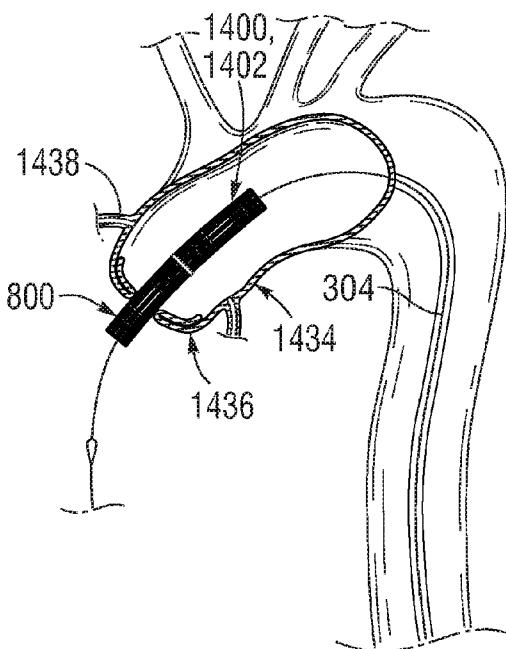


**FIG. 56B**

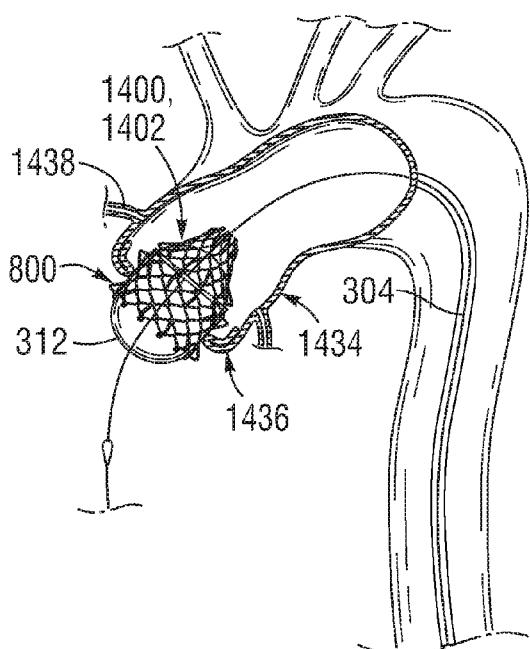


**FIG. 56C**

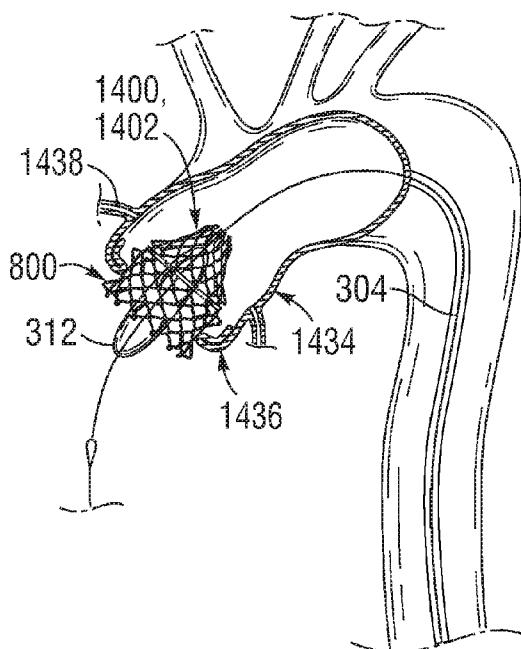
**FIG. 57A**



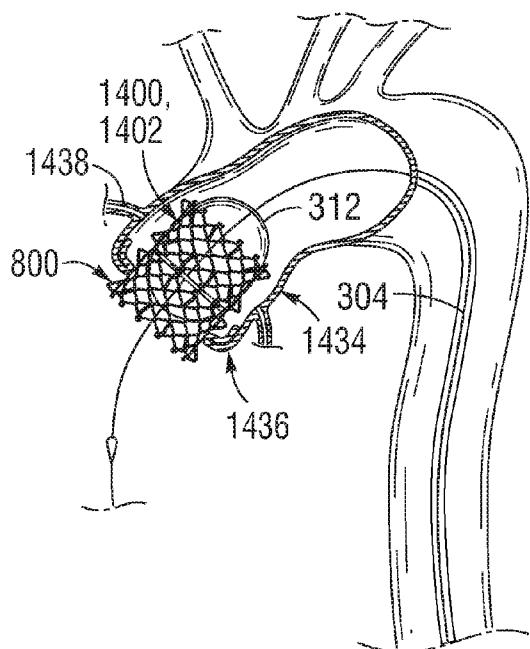
**FIG. 57B**



**FIG. 57C**



**FIG. 57D**



**FIG. 57E**

