

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 328**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2014** **E 18192192 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020** **EP 3459498**

54 Título: **Válvula cardíaca protésica que comprende compuestos polímeros duraderos de elevada resistencia adecuados para implantar**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201313798595

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

11.01.2021

73 Titular/es:

W. L. GORE & ASSOCIATES INC (100.0%)
555 Paper Mill Road
Newark DE 19711, US

72 Inventor/es:

BRUCHMAN, WILLIAM C.;
GASSLER, PAUL D.;
HARTMAN, CODY L.;
WALSH, PETER J. y
WHITE, CHARLES F.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 801 328 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

Válvula cardíaca protésica que comprende compuestos polímeros duraderos de elevada resistencia adecuados para implantar

CAMPO

- 5 La invención se refiere a materiales utilizados en implantes médicos. Más particularmente, la invención se refiere a un material biocompatible adecuado para utilizar en aplicaciones de flexión de ciclo elevado que incluyen válvulas cardíacas artificiales.

ANTECEDENTES

- 10 Las válvulas cardíacas artificiales deberían durar al menos diez años in vivo. Para que duren tanto, las válvulas cardíacas artificiales deberían exhibir suficiente durabilidad durante al menos cuatrocientos millones de ciclos o más. Las válvulas, y más específicamente las valvas de válvula cardíaca, deben resistir la degradación estructural que incluye la formación de agujeros, desgarros, y similares, así como las consecuencias biológicas adversas que incluyen calcificación y trombosis.

- 15 Se han empleado previamente una variedad de materiales poliméricos como valvas de válvula cardíaca protésica. El fallo de estas valvas debido a la rigidización y la formación de agujeros ha ocurrido dentro de los dos años posteriores al implante. Los esfuerzos para mejorar la durabilidad de las valvas engrosando las válvulas dieron como resultado un rendimiento hemodinámico inaceptable de las válvulas, es decir, la caída de presión a través de la válvula abierta era demasiado elevada.

- 20 Como tal, sigue siendo deseable proporcionar un diseño de válvula cardíaca artificial biocompatible que dure más allá de diez años in vivo exhibiendo una durabilidad suficiente durante al menos aproximadamente cuatrocientos millones de ciclos de flexión o más.

- 25 El documento WO 2011/065809 describe materiales compuestos de matriz polimérica con agentes de refuerzo tales como sulfato de bario. El documento US 2012/253453 describe un material compuesto, delgado, biocompatible, de elevada resistencia mecánica para utilizar en varias configuraciones implantadas, que incluye una membrana de fluoropolímero expandido poroso y un elastómero. El documento EP 1.977.719 describe una válvula protésica que se puede implantar. El documento US 2012/290082 describe una válvula cardíaca flexible hecha de material compuesto que contiene tela tejida que está embebida en una matriz elástica y reforzada localmente por fibras.

RESUMEN

- 30 La invención es según la reivindicación 1. Se han expuesto características adicionales seleccionadas en las reivindicaciones dependientes. Se ha descrito en este documento una válvula para regular la dirección del flujo sanguíneo. En una realización, la válvula incluye una valva que comprende un material compuesto con un material de elastómero y al menos una membrana de polímero sintético que comprende fibras en donde un diámetro de la mayoría de las fibras es menor que 1 μm , y/o el tamaño de poro que es menor que 5 μm , definiendo los poros el espacio entre las fibras, estando dispuesto el material de elastómero sustancialmente en todos los poros.

- 35 También se ha descrito una válvula que incluye una estructura de soporte y al menos una valva que está soportada sobre la estructura de soporte y se puede mover entre las posiciones abierta y cerrada. Cada valva incluye un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético y un elastómero. La al menos una membrana de polímero sintético comprende fibras en donde un diámetro de la mayoría de las fibras es menor que 1 μm . El espacio entre las fibras define los poros. El elastómero está dispuesto sustancialmente en todos los poros.

- 40 Además, se ha descrito una válvula que incluye una estructura de soporte y al menos una valva soportada sobre la estructura de soporte y se puede mover entre las posiciones abierta y cerrada. Cada valva incluye un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético y un elastómero. La al menos una membrana de polímero sintético comprende poros con el elastómero presente sustancialmente en todos los poros. El material compuesto comprende una membrana de polímero sintético en peso en el intervalo del 10% al 90%.

- 45 También se ha descrito una válvula que incluye una estructura de soporte y al menos una valva soportada sobre la estructura de soporte y que se puede mover entre las posiciones abierta y cerrada. Cada valva incluye un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético y un elastómero. La al menos una membrana de polímero sintético comprende poros que tienen un tamaño de poro menor que 5 μm con el elastómero presente sustancialmente en todos los poros.

- 50 Se ha descrito en este documento un método para formar una valva de una válvula cardíaca protésica. El método comprende proporcionar un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético y un elastómero, la al menos una membrana de polímero sintético que comprende fibras en donde un diámetro de la mayoría de las fibras es menor que 1 μm , definiendo los poros el espacio entre las fibras, estando dispuesto el elastómero

sustancialmente en todos los poros; llevar más de una capa del material compuesto a contacto con capas adicionales del material compuesto; y unir las capas de material compuesto juntas.

También se ha descrito un método para formar una válvula cardíaca protésica que incluye valvas que comprende: proporcionar una estructura de soporte generalmente anular; proporcionar un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético y un elastómero, comprendiendo al menos una membrana de polímero sintético fibras en donde un diámetro de la mayoría de las fibras es menor que 1 μm , definiendo los poros el espacio entre las fibras, estando dispuesto el elastómero sustancialmente en todos los poros; envolver el material compuesto alrededor de la estructura de soporte llevando más de una capa del material compuesto a contacto con capas adicionales del material compuesto; y unir las capas de material compuesto a sí mismas y a la estructura de soporte.

Otro método para formar una válvula de una válvula cardíaca protésica comprende proporcionar un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético y un elastómero, comprendiendo fibras la al menos una membrana de polímero sintético, comprendiendo poros el espacio entre las fibras que tienen un tamaño de poro de menos de 5 μm , estando dispuesto el elastómero sustancialmente en todos los poros; llevando más de una capa del material compuesto a contacto con capas adicionales del material compuesto; y uniendo las capas de material compuesto juntas.

En otra realización, se ha proporcionado un método para formar una válvula cardíaca protésica que incluye valvas. El método comprende: proporcionar una estructura de soporte generalmente anular; proporcionar un material compuesto que comprende al menos una membrana de polímero sintético; y un elastómero, comprendiendo fibras la al menos una membrana de polímero sintético, definiendo poros el espacio entre las fibras que tienen un tamaño de poro de menos de 5 μm , estando dispuesto el elastómero sustancialmente en todos los poros; envolver el material compuesto alrededor de la estructura de soporte llevando más de una capa del material compuesto a contacto con capas adicionales del material compuesto; y unir las capas de material compuesto a sí mismas y a la estructura de soporte.

En otra realización, la válvula incluye una estructura de soporte con forma generalmente anular que tiene un primer extremo y un segundo extremo opuesto al primer extremo. El segundo extremo comprende una pluralidad de salientes que se extienden longitudinalmente desde el mismo. Una lámina de material compuesto se extiende de saliente a saliente en donde las valvas están definidas por el material compuesto que está entre los salientes. En una realización, un miembro de cojín está acoplado al saliente y proporciona un cojín entre el saliente y las valvas para minimizar la tensión y el desgaste en las valvas cuando las valvas siguen un ciclo entre las posiciones abierta y cerrada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos están incluidos para proporcionar una comprensión adicional de la invención y están incorporados en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención, y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención.

Las figuras. 1A, 1B, 1C, y 1D son vistas en alzado frontal, lateral y superior, y una vista en perspectiva, respectivamente, de una herramienta para formar una válvula de válvula cardíaca;

La figura 2A es una vista en perspectiva de una almohadilla de cojín que es estirada sobre una herramienta de valva;

La figura 2B es una vista en perspectiva de una capa de liberación que es estirada sobre la herramienta de valva cubierta por la almohadilla de cojín en la figura 2A;

Las figuras 3A, 3B y 3C son vistas en alzado superior, lateral y frontal, respectivamente, que ilustran una operación en la formación de una válvula de válvula, en la que la herramienta de valva cubierta por la almohadilla de cojín y la capa de liberación (mostrada en las figuras. 2A y 2B, respectivamente) es posicionada sobre un material compuesto para cortar y además ensamblar;

La figura 4 es una vista en alzado superior de un conjunto de tres valvas antes de cortar el exceso de material de valva;

La figura 5A es una vista en perspectiva del conjunto de tres valvas y una herramienta de base;

La figura 5B es una vista en perspectiva del conjunto de tres valvas y la herramienta de base alineados y ensamblados para formar un conjunto de herramienta de base;

La figura 6A es una vista plana aplanada de una estructura de bastidor o soporte de stent;

La figura 6B es una vista plana aplanada de la estructura de soporte cubierta en un revestimiento de polímero;

Las figuras. 7A, 7B y 7C son imágenes por microfotografía electrónica de escaneado de membranas de fluoropolímero expandido utilizadas para formar las valvas de la válvula;

La figura 8 es una vista en perspectiva de un conjunto de válvula;

Las figuras. 9A y 9B son vistas en alzado superior del conjunto de válvula cardíaca de la figura 8 mostrado de manera ilustrativa en las posiciones cerrada y abierta, respectivamente;

La figura 10 es un gráfico de las salidas medidas de un sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco utilizado para medir el rendimiento de los conjuntos de válvula descritos en este documento;

- 5 Las figuras. 11A y 11B son un gráfico y un diagrama de datos, respectivamente, de las salidas medidas de un probador de fatiga de tasa elevada utilizado para medir el rendimiento de los conjuntos de válvula realizados como se ha descrito en este documento;

- 10 Las figuras. 12A y 12B son gráficos de las salidas medidas del sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco tomadas mientras se prueban los conjuntos de válvula en ciclos cero y después de aproximadamente 207 millones de ciclos, respectivamente;

Las figuras. 13A y 13B son gráficos de las salidas medidas del sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco tomadas mientras se prueban los conjuntos de válvula en aproximadamente 79 millones de ciclos y después de aproximadamente 198 millones de ciclos, respectivamente;

La figura 14 es una vista en perspectiva de un mandril para fabricar un conjunto de válvula cardíaca;

- 15 La figura 15 es una vista en perspectiva de un bastidor de válvula para una válvula cardíaca;

La figura 16 es una vista en perspectiva del bastidor de válvula de la figura 15 anidado junto con el mandril de la figura 14;

La figura 17 es una vista en perspectiva de una válvula moldeada;

La figura 18 es una vista en perspectiva de una válvula moldeada, que muestra un miembro de unión para reforzar una unión ente valvas de válvula adyacentes y un saliente de un bastidor de válvula;

- 20 La figura 19 es una vista en perspectiva de un bastidor de válvula;

La figura 20 es una vista en perspectiva del bastidor de válvula de la figura 19 con salientes que están envueltos en cojines;

La figura 21 es una vista en perspectiva de un mandril formado por estereolitografía;

La figura 22 es una vista en perspectiva del bastidor de válvula envuelto en cojín de la figura 20 montado sobre el mandril de la figura 21; y

- 25 La figura 23 es una vista en perspectiva de una válvula que tiene valvas de válvula acopladas a y soportadas en el bastidor de válvula envuelto en cojín de la figura 20;

La figura 24 es una vista en perspectiva de un bastidor de válvula;

La figura 25 es una vista en perspectiva de un bastidor de válvula con una capa de cojín;

La figura 26 es una vista en perspectiva de un mandril;

- 30 La figura 27 es una vista en perspectiva de un conjunto de válvula;

La figura 28 es una vista en perspectiva de un mandril;

La figura 29 es una vista en perspectiva de una válvula;

La figura 30A es una imagen por microfotografía electrónica de escaneado de la superficie de la membrana de polietileno microporoso utilizada para formar las valvas de la válvula, de acuerdo con una realización;

- 35 La figura 30B es una imagen por microfotografía electrónica de escaneado de una sección transversal de la membrana de polietileno microporoso de la figura 30B, de acuerdo con una realización;

La figura 31A es una imagen por microfotografía electrónica de escaneado de la membrana estirada de polietileno microporoso utilizada para formar las valvas de la válvula, de acuerdo con una realización; y

- 40 La figura 31B es una imagen por microfotografía electrónica de escaneado de una sección transversal de la membrana de polietileno microporoso de la figura 31B, de acuerdo con una realización.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se harán referencias ahora a las realizaciones ilustradas en los dibujos y al lenguaje específico que se utilizará para describir las mismas. Sin embargo, se entenderá que no se pretende de este modo ninguna limitación del alcance de la invención, tales alteraciones y modificaciones adicionales en los métodos y el aparato ilustrados, como tales aplicaciones

adicionales de los principios de la invención se han ilustrado en ella como estando contempladas como ocurriría normalmente para un experto en la técnica al que se refiere la invención, como se ha definido en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier descripción adicional que no forme parte del marco reivindicado es solo pretendida con propósito ilustrativo.

- 5 Las definiciones para algunos términos utilizados en este documento se proporcionan a continuación en el Apéndice.

La presente descripción aborda una necesidad sentida desde hace mucho tiempo de un material que cumple los requisitos de durabilidad y bio-compatibilidad de aplicaciones de implante de flexión de ciclo elevado, tales como las valvas de válvula cardíaca. Se ha observado que las valvas de válvula cardíaca formadas a partir de materiales porosos de fluoropolímero o, más particularmente, a partir de ePTFE que no contiene elastómero sufren rigidización en pruebas de flexión de ciclo

- 10 elevado e implantación animal.
- Como se ha descrito en mayor detalle a continuación, la durabilidad de flexión de valvas de válvula cardíaca de polímero poroso aumentó significativamente añadiendo un porcentaje relativamente elevado de elastómero de resistencia mecánica relativamente inferior a los poros. Opcionalmente, se pueden añadir capas adicionales del elastómero entre las capas de compuesto. Sorprendentemente, donde las membranas de polímero poroso son impregnadas con elastómero la presencia del elastómero aumentó el grosor total de la valva, el grosor aumentado resultante de los miembros de polímero debido a la adición del elastómero no dificultó o disminuyó la durabilidad de flexión. Además, después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, se encontró que los miembros de fluoropolímero funcionaban mejor con porcentajes crecientes de elastómero que daban como resultado ciclos de vida significativamente aumentados sobrepasando los 40 millones de ciclos in vitro, así como no mostrando signos de calcificación bajo ciertas condiciones de laboratorio controladas.

- 20 Un material que no está de acuerdo con la invención incluye un material compuesto que comprende una membrana de fluoropolímero expandido y un material de elastómero. Debería apreciarse fácilmente que se pueden combinar múltiples tipos de membranas de fluoropolímero y múltiples tipos de materiales de elastómero. Debería apreciarse fácilmente también que el material de elastómero puede incluir múltiples elastómeros, múltiples tipos de componentes no elastómeros, tales como cargas inorgánicas, agentes terapéuticos, marcadores radiopacos, y similares.

El material compuesto puede incluir un material de fluoropolímero expandido hecho a partir de membrana de ePTFE poroso, por ejemplo como se ha descrito generalmente en la Patente de los EE.UU. N° 7.306.729. En realizaciones de la invención, el material compuesto incluye un material de polietileno hecho a partir de una membrana de polietileno poroso.

- 30 El fluoropolímero expansible, utilizado para formar el material de fluoropolímero expandido descrito en este documento, puede comprender homopolímero de PTFE. En ejemplos alternativos (que no están de acuerdo con la invención), se pueden utilizar mezclas de PTFE, PTFE modificado expansible y/o copolímeros expandidos de PTFE. Se han descrito ejemplos no limitativos de materiales de fluoropolímero adecuados, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N° 5.708.044, de Branca, la Patente de los EE.UU. N° 6.541.589, de Baillie, la Patente de los EE.UU. N° 7.531.611, de Sabol et al., la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 11/906.877, de Ford, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 12/410.050, de Xu et al.

- 35 El fluoropolímero expandido puede comprender cualquier microestructura adecuada para conseguir el rendimiento de valva deseado. El fluoropolímero expandido puede comprender una microestructura de nodos interconectados por fibrillas, tal como se describe en la Patente de los EE.UU. N° 3.953.566 de Gore. La microestructura de una membrana de fluoropolímero expandido comprende nodos interconectados por fibrillas como se ha mostrado en la imagen de microfotografía electrónica de escaneado en la figura 7A. Las fibrillas se extienden desde los nodos en una pluralidad de direcciones, y la membrana tiene una estructura generalmente homogénea. Las membranas que tienen esta microestructura pueden exhibir una relación de resistencia mecánica a la tracción matricial en dos direcciones ortogonales de menos de aproximadamente 2, y posiblemente menos de aproximadamente 1,5.

- 40 El fluoropolímero expandido puede tener una microestructura sustancialmente solo de fibrillas, tal como por ejemplo, se ha representado en las figuras. 7B y 7C, como se ha enseñado generalmente por la Patente de los EE.UU. N° 7.306.729, de Bacino. La figura 7C es una ampliación superior de la membrana de fluoropolímero expandido mostrada en la figura 7B, y muestra más claramente la microestructura homogénea que tiene sustancialmente solo fibrillas. La membrana de fluoropolímero expandido que tiene sustancialmente solo fibrillas como se ha representado en las figuras. 7B y 7C, puede poseer un área elevada, tal como mayor de aproximadamente 20 m²/g, o mayor de aproximadamente 25 m²/g, y puede proporcionar un material de resistencia mecánica muy equilibrado que tiene un producto de resistencias mecánicas a la tracción matriciales en dos direcciones ortogonales de al menos 1,5 x 10⁵ MPa², y/o una relación de resistencias mecánicas a la tracción matriciales en dos direcciones ortogonales de menos de 2, y posiblemente de menos de 1,5. Se ha anticipado que la membrana de fluoropolímero expandido puede tener un tamaño medio de poro de flujo de menos de aproximadamente 5 µm, menos de aproximadamente 1 µm, y menos de aproximadamente 0,10 µm, de acuerdo con las realizaciones.

Se puede personalizar el fluoropolímero expandido para tener cualquier grosor y masa adecuados para conseguir el rendimiento de valva deseado. En algunos casos, puede ser deseable utilizar una membrana de fluoropolímero expandido

muy delgada que tiene un grosor de menos de aproximadamente 1,0 μm . Puede ser deseable utilizar una membrana de fluoropolímero expandido que tiene un grosor mayor de aproximadamente 0,1 μm y de menos de aproximadamente 20 μm . Las membranas de fluoropolímero expandido pueden poseer una masa específica de menos de aproximadamente 1 g/m^2 a mayor de aproximadamente 50 g/m^2 .

- 5 Las membranas que comprenden fluoropolímero expandido pueden tener resistencias mecánicas a la tracción matriciales que oscilan desde aproximadamente 50 MPa a aproximadamente 400 MPa o mayor, basadas en una densidad de aproximadamente 2,2 g/cm^3 para PTFE.

Se pueden incorporar materiales adicionales en los poros o dentro del material de las membranas o entre las capas de las membranas para mejorar las propiedades deseadas de la valva. Compuestos que no están de acuerdo con la invención pueden incluir membranas de fluoropolímero que tienen grosores que oscilan desde aproximadamente 500 μm a menos de aproximadamente 0,3 μm .

- 15 La membrana de fluoropolímero expandido combinada con elastómero proporciona atributos de rendimiento requeridos para utilizar en aplicaciones de implante de flexión de ciclo elevado, tales como valvas de válvula cardíaca, en al menos varias formas significativas. Por ejemplo, la adición del elastómero mejora en el rendimiento a la fatiga de la valva eliminando o reduciendo la rigidización observada con material solo de ePTFE. Además, reduce la probabilidad de que el material sufra una deformación de conjunto permanente, tal como arrugas o pliegues, lo que podría dar como resultado un rendimiento comprometido. En un ejemplo, el elastómero ocupa sustancialmente todo el volumen o el espacio del poro dentro de la estructura porosa de la membrana de fluoropolímero expandido. En otro ejemplo el elastómero está presente sustancialmente en todos los poros de al menos una capa de fluoropolímero. Tener el elastómero que llena el volumen del poro o que está presente sustancialmente en todos los poros reduce el espacio en el que los materiales extraños pueden ser incorporados indeseablemente al compuesto. Un ejemplo de tal material extraño es calcio. Si el calcio resulta incorporado al material compuesto, como se utiliza en una valva de válvula cardíaca, por ejemplo, puede ocurrir daño mecánico durante el ciclo, conduciendo así a la formación de agujeros en la valva y a degradación en hemodinámica.

- 25 En un ejemplo, el elastómero que es combinado con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), tal como se describe en la Patente de los EE.UU. N° 7.462.675. Como se ha tratado anteriormente, el elastómero es combinado con la membrana de fluoropolímero expandido de tal manera que el elastómero ocupa sustancialmente todo el espacio o los poros vacíos dentro de la membrana de fluoropolímero expandido. Este llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido con elastómero puede ser realizado por una variedad de métodos. En una realización, un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las operaciones de disolver el elastómero en un disolvente adecuado para crear una solución con una viscosidad y una tensión superficial que es apropiada para fluir parcial o completamente a los poros de la membrana de fluoropolímero expandido y permitir que el disolvente se evapore, dejando el relleno detrás.

- 35 Un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las operaciones de entregar el relleno a través de una dispersión para llenar parcial o completamente los poros de la membrana de fluoropolímero expandido;

Un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las operaciones de poner la membrana de fluoropolímero expandido en contacto con una lámina del elastómero bajo condiciones de calor y/o presión que permiten al elastómero fluir a los poros de la membrana de fluoropolímero expandido.

- 40 Un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las operaciones de polimerizar el elastómero dentro de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido llenando en primer lugar los poros con un prepolímero del elastómero y luego curando al menos parcialmente el elastómero.

- 45 Después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, las valvas construidas a partir de materiales de fluoropolímero o de ePTFE rinden generalmente mejor con porcentajes crecientes de elastómero dando como resultado vidas de ciclo significativamente aumentadas. En una realización, el elastómero combinado con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluorometil vinil éter, tal como se describe en la Patente de los EE.UU. n° 7.462.675, y otras referencias que serían conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en otra realización mostrada en el Ejemplo 1, se formó una valva a partir de un compuesto de 53% en peso de elastómero a ePTFE y se sometió a un ensayo de ciclo. Se observó una cierta rigidización en alrededor de 200 millones de ciclos de prueba, aunque con solo un efecto moderado sobre la hidrodinámica. Cuando el porcentaje en peso de elastómero se elevó a aproximadamente el 83% en peso, como en la realización del Ejemplo 2, no se observaron rigidización o cambios negativos en la hidrodinámica en aproximadamente 200 millones de ciclos. Por el contrario, con valvas no compuestas, es decir todo el ePTFE sin elastómero, como en el Ejemplo Comparativo B, se evidenció una rigidización severa en 40 millones de ciclos de prueba. Como se demuestra por estos ejemplos, se pueden aumentar significativamente la durabilidad de miembros porosos de fluoropolímero añadiendo un porcentaje relativamente alto de elastómero de resistencia mecánica relativamente inferior a los poros de los miembros de fluoropolímero. La elevada resistencia mecánica del material de las membranas de fluoropolímero también permite que las configuraciones específicas sean muy delgadas.

Otros polímeros biocompatibles que pueden ser adecuados para utilizar pueden incluir, pero no estar limitados a, los grupos de uretanos, siliconas (organopolisiloxanos), copolímeros de silicona-uretano, copolímeros de estireno/isobutileno, poliisobutileno, polietileno-co-poli(acetato de vinilo), copolímeros de poliéster, copolímeros de nailon, polímero y copolímeros de hidrocarburos fluorados o mezclas de cada uno de los anteriores.

- 5 Además del fluoropolímero expandido, otros polímeros sintéticos biocompatibles pueden ser adecuados para utilizar como una membrana porosa. Como se proporciona más adelante, realizaciones según la invención que comprenden polietileno microporoso se han proporcionado como un polímero biocompatible adecuado para el propósito particular.

10 Una realización de una membrana de polietileno microporoso incluye una lámina de material que comprende sustancialmente todas las fibras que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 1 μm . En otra realización de una membrana de polietileno microporoso se incluye una lámina de material no tejido que comprende sustancialmente todas las fibras que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 1 μm . En algunos casos, puede ser deseable utilizar una membrana de polietileno microporoso muy delgada que tiene un grosor menor que aproximadamente 10,0 μm . En otras realizaciones, puede ser deseable utilizar una membrana de polietileno microporoso que tiene un grosor menor que aproximadamente 0,6 μm .

15 Se ha apreciado que la estructura de las membranas microporosas descritas en las realizaciones proporcionadas en este documento, puede diferenciarse de otras estructuras tales como arrollamientos de tejidos, tejidos de punto y fibra, mirando al área específica del material. Las realizaciones de membranas microporosas proporcionadas en este documento tienen un área específica de más de aproximadamente 4,0 m^2/cc . De acuerdo con otras realizaciones de membranas microporosas proporcionadas en esta descripción, tienen un área específica de la superficie mayor que 10,0 m^2/cc . Las realizaciones proporcionadas en este documento aprecian que una membrana que tiene un área específica de más de aproximadamente 4,0 a más de aproximadamente 60 m^2/cc proporciona una mejora significativa de, al menos, pero no limitada a, la durabilidad y la vida útil de la válvula cardíaca cuando es utilizada como material de valva.

25 Se ha apreciado que las membranas microporosas descritas en las realizaciones proporcionadas en este documento puede diferenciarse alternativamente de otras estructuras tales como arrollamientos de tejidos, tejidos de punto y fibra, mirando al diámetro de fibra del material. Las realizaciones de membranas microporosas proporcionadas en este documento contienen una mayoría de fibras que tienen un diámetro que es menor que aproximadamente 1 μm . Otras realizaciones de membranas microporosas proporcionadas en este documento contienen una mayoría de fibras que tienen un diámetro que es menor que aproximadamente 0,1 μm . Las realizaciones proporcionadas en este documento reconocen que una membrana que comprende fibras la mayoría de las cuales son menores que aproximadamente 1 a por encima de menos de aproximadamente 0,1 μm proporcionan una mejora significativa de, al menos, pero no limitada a, la durabilidad y la vida útil de la válvula cardíaca cuando es utilizada como material de valva.

30 Las membranas de polímero microporoso de realizaciones pueden comprender cualquier microestructura adecuada y polímero para conseguir el rendimiento de valva deseado. En algunas realizaciones, la membrana de polímero microporoso es polietileno poroso que tiene una microestructura sustancialmente de solo fibras, tal como, por ejemplo, la representada en las figuras 30A y 30B para el material incluido en el Ejemplo 4 y las figuras 31A y 31B para el material incluido en el Ejemplo 5. La figura 30 muestra una microestructura sustancialmente homogénea de la membrana de polietileno microporoso que tiene sustancialmente solo fibras que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 1 μm . La membrana de polietileno poroso tenía un grosor de 0,010 mm, una porosidad del 31,7%, una masa/área de 6,42 g/m^2 , y un área específica de 28,7 m^2/cc .

40 Las figuras. 31A y 31B, una vista superficial y en sección transversal, respectivamente, es la misma membrana de polietileno poroso mostrada en la figura 30A y 30B, una vista superficial y en sección transversal, respectivamente, que ha sido estirada de acuerdo con un proceso descrito a continuación para el Ejemplo 5. La membrana de polietileno estirado retiene una microestructura sustancialmente homogénea que tiene sustancialmente solo fibras que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 1 μm . La membrana de polietileno estirado tenía un grosor de 0,006 mm, una porosidad del 44,3%, una masa/área de 3,14 g/m^2 , y un área específica de 18,3 m^2/cc . Se ha anticipado que la membrana de polietileno microporoso puede tener unos tamaños medios de poro de flujo de menos de aproximadamente 5 μm , menos de aproximadamente 1 μm , y menos de aproximadamente 0,10 μm , de acuerdo con las realizaciones.

Los siguientes ejemplos no limitativos son proporcionados para ilustrar adicionalmente diferentes realizaciones.

Ejemplo 1 de Referencia

50 Se formaron valvas de válvula cardíaca a partir de un material compuesto que tiene una membrana de fluoropolímero expandido y un material de elastómero y se unieron a un stent expandible de balón metálico, como se ha descrito por la siguiente realización de un proceso:

55 Se formó una almohadilla o capa de cojín de herramienta sacrificial, gruesa plegando una capa de ePTFE sobre sí misma para crear un total de cuatro capas. La capa de ePTFE era de aproximadamente 5 cm (2") de anchura, de aproximadamente 0,5 mm (0,02") de grosor y tenía un alto grado de compresibilidad, formando una almohadilla de cojín. Con referencia a las figuras. 1 y 2, la almohadilla 200 de cojín se estiró entonces (Figura 2) sobre una herramienta de valva, indicada generalmente en 100. La herramienta 100 de valva tiene una parte 102 de valva, una parte 104 de cuerpo y un

extremo inferior 106. La parte 102 de valva de la herramienta 100 de valva tiene una superficie 103 de extremo que tiene una forma convexa, generalmente arqueada. La almohadilla 200 de cojín se estiró y alisó sobre la superficie 103 de extremo de la parte 102 de valva de la herramienta 100 de valva forzando la herramienta 100 de valva en la dirección representada por la flecha (Figura 2A). Un borde 202 periférico de la almohadilla 200 de cojín se estiró sobre el extremo inferior 106 de la herramienta 100 de valva y se retorció para mantener la almohadilla 200 de cojín en su sitio (Figura 2B).

Con referencia a la figura 2B, se estiró entonces una capa de liberación 204 sobre la parte 102 de valva de la herramienta 100 de valva que en la operación anterior se cubrió con la almohadilla 200 de cojín. En un ejemplo, la capa de liberación 204 se hizo a partir de un ePTFE sustancialmente no poroso que tiene una capa de etileno propileno fluorado (FEP) dispuesta a lo largo de una superficie o lado exterior de la misma. La capa de liberación 204 se estiró sobre la herramienta 100 de valva de tal manera que la capa de FEP miraba hacia la almohadilla 200 de cojín y el ePTFE sustancialmente no poroso miraba hacia afuera o lejos de la almohadilla 200 de cojín. La capa de liberación era de aproximadamente 25 µm de grosor y de longitud y anchura suficientes para permitir que la capa de liberación 204 se estirara sobre el extremo inferior 106 de la herramienta 100 de valva. Como con la almohadilla 200 de cojín en la operación anterior, se estiró de un borde periférico 206 de la capa de liberación 204 hacia el extremo inferior 106 de la herramienta 100 de valva y luego se retorció sobre el extremo inferior 106 de la herramienta 100 de valva para retener o mantener la capa de liberación 204 en su sitio. La capa de FEP de la capa de liberación 204 se fundió por puntos entonces y de este modo se aseguró de forma fija a la almohadilla 200 de cojín, cuando se requirió, por la utilización de un soldador caliente.

Se repitieron los procesos de las Operaciones 1) y 2) para preparar tres herramientas de valva separadas, teniendo cada una de ellas una almohadilla de cojín cubierta por una capa de liberación.

Se formó un material de valva a partir de un material compuesto que comprende una membrana de ePTFE impregnado con un fluoroelastómero. Se envolvió una pieza del material compuesto de aproximadamente 10 cm de anchura sobre un mandril circular para formar un tubo. El material compuesto constaba de tres capas: dos capas exteriores de ePTFE y una capa interior de un fluoroelastómero dispuesto entre ellas. Se fabricó la membrana de ePTFE de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la Patente de los EE.UU N° 7.306.729. Se formuló el fluoroelastómero de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la Patente de los EE.UU N° 7.462.675. Fluoroelastómeros adicionales pueden ser adecuados y se han descrito en la Publicación de los EE.UU N° 2004/0024448.

La membrana de ePTFE tenía las siguientes propiedades: grosor = aproximadamente 15 µm; MTS en la dirección de resistencia mecánica más elevada = aproximadamente 400 MPa; resistencia mecánica de MTS en la dirección ortogonal = aproximadamente 250 MPa; Densidad = aproximadamente 0,34 g/cm³; IBP = aproximadamente 660 KPa.

El copolímero consiste esencialmente en entre aproximadamente el 65 y el 70 por ciento en peso de perfluorometil vinil éter y de forma complementaria aproximadamente el 35 y el 30 por ciento en peso de tetrafluoroetileno.

El porcentaje en peso del fluoroelastómero en relación con el ePTFE era aproximadamente del 53%.

El compuesto de múltiples capas tenía las siguientes propiedades: grosor de aproximadamente 40 µm; densidad de aproximadamente 1,2 g/cm³; fuerza para rotura/anchura en la dirección de resistencia mecánica más elevada = aproximadamente 0,953 kg/cm, resistencia mecánica a la tracción en la dirección de resistencia mecánica más elevada = aproximadamente 23,5 MPa (3.400 psi); fuerza para rotura/anchura en la dirección ortogonal = aproximadamente 0,87 kg/cm; resistencia mecánica a la tracción en la dirección ortogonal = aproximadamente 21,4 MPa (3100 psi), punto de burbuja IPA mayor de aproximadamente 12,3 MPa, Número Gurley mayor de aproximadamente 1.800 segundos, y masa/área = aproximadamente 14 g/m².

Se utilizaron los siguientes métodos de prueba para caracterizar las capas de ePTFE y el compuesto de múltiples capas.

Se midió el grosor con un Snap Gage Absolut (Medidor de Fijación por Salto Elástico Absoluto) Mutitoyo, con un pie de diámetro de 12,7 mm (0,50"), Modelo ID-C112E, Serie # 10299, fabricado en Japón. Se determinó la densidad mediante un cálculo de peso/volumen utilizando una Balanza Analítica Mettler PM400 New Jersey, Estados Unidos de Norteamérica. Se midieron la fuerza de rotura y las resistencias mecánicas a la tracción utilizando un Instron Modelo # 5500R Norwood, MA, celda de carga 50 kg, longitud medida = 25,4 cm, velocidad de la cruceta = 25 mm/minuto (velocidad de deformación = 100% por minuto) con mordazas de cara plana. Se midió el Punto de Burbuja IPA mediante un probador de punto de burbuja IPA, Pressure Regulator Industrial Data Systems (Sistemas de Datos Industriales del Regulador de Presión) Modelo LG-APOK, Salt Lake City, UT, Estados Unidos de Norteamérica, con una Tasa de Rampa de 1,38 KPa/s (0,2 psi/s), área de ensayo de 3,14 cm². Se determinó el Número de Gurley como el tiempo en segundos para que 100 cm³ de aire fluyan a través de una muestra de 6,45 cm² a 124 mm de presión de agua utilizando un Probador de Gurley, Modelo # 4110, Troy, NY, Estados Unidos de Norteamérica.

A menos que se indique lo contrario, estos métodos de ensayo se utilizaron para generar los datos en ejemplos subsiguientes.

Capas del material compuesto, que tienen cada una dos capas exteriores de ePTFE y una capa interior de un fluoroelastómero dispuesto entre ellas, se envolvieron sobre un mandril que tiene un diámetro de aproximadamente 28 mm (1,1") de tal manera que la dirección de resistencia mecánica más elevada de la membrana se orientó en la dirección axial

del mandril. En una realización, se envolvieron cuatro capas del material compuesto de una manera generalmente circunferencial, no helicoidal sobre el mandril. El material compuesto tenía un ligero grado de pegajosidad que permitía que el material se adhiriera a sí mismo. Mientras que aún estaba en el mandril, el material compuesto se cortó de forma longitudinal generalmente a lo largo del eje largo del mandril para formar una lámina de aproximadamente 10 cm (4") por aproximadamente 90 mm (3,5").

Se cortó entonces la lámina resultante de material de valva (o material compuesto de la Operación 4) y se envolvió sobre la herramienta 100 de valva que tiene una almohadilla 200 de cojín cubierta por una capa de liberación 204. Más específicamente, como se ha mostrado en las figuras. 3A-3C, se colocó el material 300 de valva sobre una superficie de corte plana. Se alineó entonces la herramienta 100 de valva con la almohadilla 200 de cojín y la capa de liberación 204 sobre el material 300 de valva aproximadamente como se ha mostrado. Se formaron entonces cuatro hendiduras 302, 304, 306, 308 en el material 300 de valva con una cuchilla de afeitar. Un par de las hendiduras 302, 304 se extiende desde un lado de la herramienta 100 de valva y termina en un borde 300a del material 300 de valva, y el otro par de hendiduras 306, 308 se extiende desde un lado opuesto de la herramienta 100 de valva y termina en un borde opuesto 300b del material 300 de valva. Se separaron las hendiduras 302, 304, 306, 308 de la parte 102 de valva de la herramienta 100 de valva. Las hendiduras 302, 304, 306, 308 no sobresalieron bajo la herramienta 100 de valva. Debería apreciarse que las anchuras de las hendiduras individuales no se han mostrado a escala. Las hendiduras 302, 304, 306, 308 en el material 300 de valva dieron como resultado la formación de una parte de plegado 310, un par de tiras 312, 314 y material sobrante del material 315 de valva. Se pegaron entonces las partes de plegado 310 en la dirección general indicada por las flechas 316 en la figura 3C y se alisaron sobre la herramienta 100 de valva, que se cubrió por la almohadilla 200 de cojín y la capa de liberación 204 en las operaciones anteriores.

Se estiró entonces el material 315 de valva y se alisó sobre la parte 102 de valva, particularmente la superficie de extremo 103 de la herramienta 100 de valva. Se repitieron las Operaciones 4) y 5) para formar tres conjuntos de valva separados. Se sujetaron juntos entonces los tres conjuntos 402, 404, 406 de valva para formar un conjunto 400 de tres valvas, como se ha mostrado en la figura 4. Se han mostrado los tres conjuntos 402, 404, 406 de valva separados, teniendo cada uno un material sobrante de material 315 de valva que se extiende generalmente de forma radial más allá de la periferia del conjunto 400 de tres valvas.

Se proporcionó entonces una herramienta de base que tiene cavidades para aplicar las superficies de extremo de las herramientas de valva del conjunto de tres valvas y recortar el área de valva sobrante para formar tres valvas. Con referencia a la figura 5A, la herramienta de base es indicada generalmente en 500 y se extiende longitudinalmente entre un extremo 501 y un extremo inferior opuesto 503. Se forman tres cavidades cóncavas 502, 504, 506 en el extremo 501 de la herramienta 500 de base. Se forma cada cavidad cóncava 502, 504, 506 para ajustar de forma correspondiente o asentar de forma anidada la superficie 103 de extremo de uno de los tres conjuntos 402, 404, 406 de valva. Tres elementos 508, 510, 512 que se extienden radialmente se extienden hacia afuera desde el extremo de la herramienta 500 de base. Cada elemento 508, 510, 512 está dispuesto entre un par adyacente de cavidades cóncavas 502, 504, 506.

Se preparó entonces la herramienta 500 de base que tiene una almohadilla de compresión y una capa de liberación (no mostrada) similar a cómo se preparó la herramienta de valva en las Operaciones 1 y 2. Como se ha descrito para cada herramienta de valva en las Operaciones 1 y 2, la almohadilla de compresión y la capa de liberación se estiraron y se fijaron de manera similar a la herramienta 500 de base para formar un conjunto de herramienta de base.

Con referencia a la figura 5B, el conjunto de herramienta de base (ilustrado por conveniencia como la herramienta 500 de base sin mostrar la almohadilla de cojín y la capa de liberación) y el conjunto de tres valvas, indicado generalmente en 400, se alinearon entonces generalmente de forma axial de modo que la superficie de extremo (no mostrada) de cada herramienta 100 de valva se asentó en una de las cavidades cóncavas (no mostradas) en el extremo 501 de la herramienta de base, indicado generalmente en 500, para formar un conjunto de herramienta combinada.

Se fabricó entonces un stent expansible de balón metálico. Se cortó con láser un tubo de acero inoxidable 316 que tiene un grosor de pared de aproximadamente 0,5 mm (0,020") y un diámetro de aproximadamente 2,5 cm (1,0"). Se cortó un patrón en el tubo para formar un bastidor de stent o una estructura de soporte cortada de forma anular, que es indicado generalmente en 600 y mostrado ilustrativamente en una vista en planta, en plano en la figura 6a. La estructura de soporte 600, incluye una pluralidad de pequeñas celdas cerradas 602, una pluralidad de grandes celdas cerradas 604, y una pluralidad de celdas cerradas de valva 606. Obsérvese que una de la pluralidad de celdas cerradas de valva 606 aparece como una celda abierta en la figura 6A debido a la vista en planta en plano. Las celdas cerradas pequeñas 602, las celdas cerradas grandes 604, y las celdas cerradas de valva 606 están dispuestas generalmente a lo largo de filas que constituyen la forma anular de la estructura de soporte 600.

Se adhirieron entonces materiales poliméricos al bastidor de stent cortado con láser. En primer lugar, se envolvió una capa de compresión sacrificial de membrana de ePTFE sin solaparse sobre un mandril (no mostrado) que tiene un diámetro de aproximadamente 2,5 cm (1,0"). La capa de compresión sacrificial de membrana de ePTFE tenía un grosor de aproximadamente 0,5 mm (0,02") y una anchura de aproximadamente 10 cm (4") y era adaptable y compresible para proporcionar una capa de compresión sacrificial, blanda.

Se envolvieron entonces cuatro capas de una película de ePTFE, sustancialmente no porosa sobre el mandril en la parte superior de la membrana de la capa de compresión. La película de ePTFE, sustancialmente no porosa tenía un grosor de aproximadamente 25 μm (0,001"), era de aproximadamente 10 cm (4") de anchura y tenía una capa de FEP en un lado. Se envolvió la película de ePTFE, sustancialmente no porosa con el FEP orientado lejos del mandril. La película de ePTFE, sustancialmente no porosa tenía las propiedades de la capa de liberación descrita previamente en la Operación 2).

Se construyó una película delgada de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) utilizando extrusión por fusión y estiramiento. Se añadieron unas 10 capas adicionales de esta película de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) al mandril, que se envolvieron previamente en la membrana de la capa de compresión en la Operación 10 y las cuatro capas de película de ePTFE, sustancialmente no porosa en la Operación 11. La película de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) era de aproximadamente 40 μm (0,0016") de grosor y era de aproximadamente 7,7 cm (3") de anchura.

Se trató entonces con calor el mandril envuelto en un horno de convección de aire a aproximadamente 320 °C durante aproximadamente 5 minutos y se dejó enfriar.

Se colocó entonces la estructura de soporte (indicada en 600 en la figura 6A) sobre el mandril tratado con calor y envuelto. Se envolvieron entonces dos capas adicionales de película de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) (proporcionada en la Operación 12) sobre la estructura de soporte, que se colocó previamente sobre el mandril envuelto.

Se trataron entonces con calor el mandril envuelto y la estructura de soporte soportada en el mismo en un horno de convección de aire a aproximadamente 320 °C durante aproximadamente 10 minutos y se dejaron enfriar, formando una estructura de soporte revestida con polímero.

Se recortó entonces la estructura de soporte revestida con polímero con un escalpelo para formar un bastidor de stent recortado, que se ha indicado generalmente en 700 y se ha mostrado ilustrativamente en una vista en planta, en plano en la figura 6B. Más específicamente, de una manera, se recortó el revestimiento polimérico aproximadamente 2 mm (0,08") más allá de los bordes de la estructura de soporte (600, Figura 6A) para formar una variedad de perfiles 708 de borde. De otra manera, se permitió que el revestimiento polimérico abarcara celdas enteras para formar una banda en cada celda. En cualquier caso, se encapsuló completamente la estructura de soporte 600 dentro de un revestimiento polimérico 702 para formar el bastidor 700 de stent recortado. El bastidor 700 de stent recortado incluye una pluralidad de aberturas 704 de valva que corresponden en número y generalmente en forma a la pluralidad de celdas cerradas de valva 606 (Figura 6A). Además, se ha formado una hendidura 706 en el revestimiento polimérico 702 de cada una de las pequeñas celdas cerradas como se ha mostrado en la figura 6B. Específicamente, cada hendidura 706 es lineal y generalmente paralela a un eje central longitudinal (no mostrado) de la estructura de soporte 600 en forma anular.

Se colocó entonces el bastidor de stent recortado sobre el conjunto de herramienta combinada procedente de la Operación 8. Se alinearon las partes (102) de valva de las herramientas de valva con las aberturas (704 en la Figura 6B) de valva en el bastidor de stent recortado. Se tiró de las tres áreas (315 en la Figura 4) de material de valva sobrante a través de las aberturas de valva del bastidor de stent. Se tiró de cada uno de los tres pares de tiras (312, 314 en la figura 3A) a través de una de las hendiduras (706 en la Figura 6B) y se envolvieron alrededor del bastidor de stent recortado. Se envolvió cada par de tiras en direcciones opuestas unas en relación con las otras. Se adhirieron entonces por calor las seis tiras al bastidor de stent recortado utilizando un soldador caliente.

Se montaron entonces el conjunto de herramientas combinadas (Operación 8) y el bastidor de stent recortado que tienen las tiras envueltas y adheridas por calor en un mecanismo de manguito porta-herramienta giratorio. Se ajustó entonces el mecanismo de porta-herramienta giratorio para aplicar una carga compresiva ligera, longitudinal. Se adhirieron por calor entonces las áreas (315 en la Figura 4) de material de valva sobrante a la herramienta de base (500 en la Figura 5) utilizando un soldador caliente.

Se envolvieron entonces las herramientas combinadas de la Operación 18 con una película de FEP adicional de 2 capas de tipo 1 (ASTM D3368) (procedente de la Operación 12). Se envolvieron y se adhirieron entonces tres capas adicionales del compuesto (Operación 4) al bastidor de stent recortado.

En preparación para un tratamiento térmico final, se aplicaron las capas de liberación y sacrificial de una cinta de compresión y una fibra de compresión ambas circunferencial y longitudinalmente al conjunto procedente de la Operación 18. La cinta/fibra de compresión contacta y comprime el conjunto tanto circunferencial como longitudinalmente durante el tratamiento térmico subsiguiente. Se envolvió circunferencialmente una capa sacrificial de cinta de compresión de una manera helicoidal sobre el conjunto procedente de la Operación 19. Esta cinta de compresión tenía las propiedades de la capa de compresión sacrificial de ePTFE descrita previamente en la Operación 10. Se envolvió entonces de forma ajustada una fibra de compresión de ePTFE sobre la cinta de compresión. Se aplicaron circunferencialmente aproximadamente 100 vueltas de la fibra de compresión en un patrón helicoidal estrechamente espaciado. La fibra de compresión de ePTFE era de aproximadamente 1 mm (0,04") de diámetro y estaba estructurada para contraerse longitudinalmente cuando se ha calentado suficientemente. Se retiró entonces el conjunto sujetado del mecanismo de porta-herramienta giratorio. Se envolvieron entonces tres capas de cinta de compresión sacrificial de una manera longitudinal alrededor del conjunto. Se envolvieron longitudinalmente entonces aproximadamente 20 vueltas de la fibra de compresión sobre la cinta de compresión longitudinal.

21) Se trató térmicamente entonces el conjunto procedente de la Operación 20 en un horno de convección de aire a aproximadamente 280 °C durante aproximadamente 90 minutos y se enfrió entonces el agua a temperatura ambiente. Esta operación de tratamiento térmico facilita el flujo del fluoroelastómero termoplástico a los poros de la membrana de ePTFE utilizada para crear el material de valva descrito en la operación 4.

- 5 Se retiraron entonces las cintas/fibras de compresión sacrificiales. Se recortaron los materiales poliméricos para permitir que las herramientas de valva y de base se separen. Se recortaron entonces las capas poliméricas de stent para permitir la retirada del bastidor de stent con las valvas unidas. Se recortaron entonces las valvas, dando como resultado un conjunto de válvula como se ha mostrado en la figura 8 e indicado generalmente en 800.

- 10 El conjunto 800 de válvula resultante, incluye las valvas 802 formadas a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros de al menos una capa de fluoropolímero. Cada valva 802 es móvil entre una posición cerrada, mostrada ilustrativamente en la figura 9A, en la que se impide que la sangre fluya a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, mostrada ilustrativamente en la figura 9B, en la que se permite que la sangre fluya a través del conjunto de válvula. Así, las valvas 802 del conjunto de válvula 800 forman un ciclo entre las posiciones cerrada y abierta generalmente para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano.

- 15 El rendimiento de las valvas de válvula en cada conjunto de válvula se caracterizó en un duplicador de impulso en tiempo real que midió las presiones y los flujos anatómicos típicos a través de la válvula, generando un conjunto de datos inicial o de "fatiga cero" para ese conjunto de válvula particular. Se transfirió entonces el conjunto de válvula a un probador de fatiga de tasa elevada y se sometió a aproximadamente 207 millones de ciclos. Después de cada bloque de aproximadamente 20 100 millones de ciclos, se devolvió entonces la válvula al duplicador de impulso en tiempo real y se volvieron a medir los parámetros de rendimiento.

El rendimiento de flujo se caracterizó por el siguiente proceso:

- 25 Se encapsuló el conjunto de válvula en un anillo anular de silicona (estructura de soporte) para permitir que se evalúe subsiguientemente el conjunto de válvula en un duplicador de impulso en tiempo real. Se realizó el proceso de encapsulado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante del duplicador de impulso (ViVitro Laboratories Inc., Victoria BC, Canadá)

- 30 Se colocó entonces el conjunto de válvula encapsulada en un sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco izquierdo en tiempo real. El sistema duplicador de impulso de flujo incluyó los siguientes componentes suministrados por VSI Vivitro Systems Inc., Victoria BC, Canadá: una Súper Bomba, Servo Amplificador de Potencia Número de Pieza SPA 3891; una Cabeza de Súper Bomba, Número de Pieza SPH 5891B, área de cilindro de 38.320 cm²; un puesto/accesorio de válvula; un Generador de Forma de Onda, Número de Pieza TriPack TP 2001; una Interfaz de Sensor, Número de Pieza VB 2004; un Componente Amplificador de Sensor, Número de Pieza AM 9991; y un Caudalímetro Electro Magnético de Onda Cuadrada, Carolina Medical Electronics, Inc., East Bend, NC, Estados Unidos de Norteamérica.

- 35 En general, el sistema duplicador de impulso de flujo utiliza una bomba de pistón, de desplazamiento fijo para producir un flujo de fluido deseado a través de la válvula bajo prueba.

Se ajustó el sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco para producir el flujo, la presión media, y la tasa de impulso simulada deseados. La válvula bajo ensayo fue a continuación hecha funcionar en un ciclo durante aproximadamente 5 a 20 minutos.

- 40 Se midieron y se recogieron datos de presión y de flujo durante el período de prueba, que incluyen presiones ventriculares, presiones aórticas, caudales, y la posición del pistón de la bomba. La figura 10 es un gráfico de datos a partir del sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco.

Los parámetros utilizados para caracterizar la válvula y para compararla con valores de fatiga posteriores son la caída de presión a través de la válvula abierta durante la parte de presión positiva de flujo hacia delante, el área de orificio efectiva, y la fracción regurgitante.

- 45 Después de la caracterización, se retiró entonces el conjunto de válvula del sistema duplicador de impulso de flujo y se colocó en un probador de fatiga de tasa elevada. Se suministró un Probador de Durabilidad de Válvula Cardíaca de Seis Posiciones, Número de Pieza M6 por Dynatek, Gallena, MO, Estados Unidos de Norteamérica y se accionó por un Controlador Dynatek Dalta DC 7000. Este probador de fatiga de tasa elevada desplaza fluido a través de un conjunto de válvula con una tasa de ciclo de aproximadamente 780 ciclos por minuto. Durante la prueba, el conjunto de válvula puede ser examinado visualmente utilizando una luz estroboscópica sintonizada. La caída de presión a través de la válvula cerrada también puede ser monitorizada como se ha presentado en las figuras. 11A y 11B. Se ha mostrado en las figuras. 11A y 11B un conjunto de datos que verifica que el probador de fatiga de tasa elevada estaba produciendo formas de onda de presión consistentes.

- 55 El conjunto de válvula fue hecho funcionar de forma cíclica continuamente y se vigilaron periódicamente los cambios visuales y de caída de presión. Después de aproximadamente 200 millones de ciclos, se retiró el conjunto de válvula del

probador de tasa elevada y se devolvió al duplicador de impulso en tiempo real. Se recogieron y se compararon los datos de presión y de flujo con los datos originales recogidos.

Se ha mostrado en la figura 12A un “pantallazo” que presenta la salida de datos medidos desde el sistema duplicador de impulso de flujo cardiaco en tiempo real. Se han mostrado Presiones Ventriculares, Presiones Aórticas y Caudal. Se han mostrado ilustrativamente los datos de fatiga inicial o cero para una válvula particular en la figura 12A. Se tomaron las mismas mediciones y se recogieron datos para la misma válvula particular después de 207 millones de ciclos. Se han mostrado ilustrativamente los datos de 207 millones de ciclos para la válvula particular en la figura 12B. Se tomaron ambos conjuntos de mediciones en un caudal de 5 litros por minuto y una tasa de 70 ciclos por minuto. Comparando las figuras. 12A y 12B, debería apreciarse fácilmente que las formas de onda son sustancialmente similares, indicando cambios no sustanciales en el rendimiento de la valva de válvula después de aproximadamente 207 millones de ciclos. Se han resumido la caída de presión, el área de orificio efectiva (EOA), y la fracción regurgitante medida en cero y 207 millones de ciclos en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Número de ciclos (Millones)	Caída de Presión (mm Hg / kPa)	EOA (cm ²)	Fracción Regurgitante (%)
0	5,7 / 0,76	2,78	12,7
207	7,7 / 1,03	2,38	9,6

Generalmente, se observó que las valvas de válvula construidas de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento no exhibieron degradación física o mecánica, tales como desgarros, agujeros, ajuste permanente y similares, después de 207 millones de ciclos. Como resultado, no hubo tampoco cambio o degradación observables en las configuraciones cerrada y abierta de las valvas de válvula incluso después de 207 millones de ciclos.

Ejemplo 2 de Referencia

Se construyó una realización de una válvula cardíaca que tiene valvas unidas a un bastidor metálico rígido de acuerdo con la siguiente realización de un proceso:

Se mecanizó un mandril 900 a partir de PTFE que tiene una forma mostrada en la figura 14. El mandril 900 tiene un primer extremo 902 y un segundo extremo 904 que es opuesto al primer extremo 902, y se extiende longitudinalmente entre ellos. El mandril 900 tiene una superficie exterior 910 que tiene tres lóbulos 912 convexos, generalmente arqueados (dos mostrados) de un conjunto de válvula acabado (no mostrado). La superficie exterior 910 también incluye un área 920 de asentamiento de bastidor para posicionar un bastidor de válvula (930 en la figura 15) con relación a los lóbulos 912 convexos antes de la formación de las valvas sobre el bastidor de válvula.

Como se ha mostrado en la figura 15, se cortó con láser un bastidor de válvula 930 a partir de una longitud de tubo de acero inoxidable 316 con un diámetro exterior de aproximadamente 25,4 mm y un grosor de pared de aproximadamente 0,5 mm en la forma mostrada en la figura 15. En la realización mostrada, el bastidor de válvula 930 se extiende axialmente entre un extremo inferior 932 y un extremo superior opuesto definidos generalmente por una pluralidad de salientes 934 generalmente en forma de capitel, que se extienden axialmente correspondientes al número de valvas en el conjunto de válvula acabado pretendido (no mostrado). En la realización específica mostrada, los tres salientes 934 están formados en el bastidor de válvula 930.

Se envolvieron dos capas de una película de FEP de aproximadamente 4 µm de grosor (no mostrada) alrededor del bastidor de válvula 930 y se cocieron en un horno durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 270 °C y se dejaron enfriar. Se hizo deslizar el bastidor de válvula cubierto resultante (mostrado descubierto, por motivos de claridad, e indicado en 930) sobre el mandril 900 de modo que las características complementarias entre el bastidor de válvula 930 y el mandril 900 son anidadas juntas, como se ha mostrado en la figura 16.

Se preparó entonces un material de valva que tiene una membrana de ePTFE impregnada con un fluoroelastómero. Más específicamente, se fabricó la membrana de ePTFE de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la Patente de los EE.UU. N° 7.306.729. Se probó la membrana de ePTFE de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de aproximadamente 0,57 g/m², una porosidad de aproximadamente el 90,4%, un grosor de aproximadamente 2,5 µm, un punto de burbuja de aproximadamente 458 KPa, una resistencia mecánica a la tracción matricial de aproximadamente 339 MPa en la dirección longitudinal y aproximadamente 257 MPa en la dirección transversal. Se impregnó esta membrana con el mismo fluoroelastómero como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se disolvió el fluoroelastómero en Novec HFE7500, 3M, St Paul, MN, Estados Unidos de Norteamérica en una concentración de aproximadamente el 2,5%. Se revistió la solución utilizando una barra de mayer sobre la membrana de

ePTFE (mientras está soportada por una película de liberación de polipropileno) y se secó en un horno de convección ajustado a aproximadamente 145 °C durante aproximadamente 30 segundos. Después de dos operaciones de revestimiento, el material compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de aproximadamente 3,6 g/m².

- 5 Se enrolló entonces el material compuesto (no mostrado) alrededor del mandril 900 ensamblado y el bastidor de válvula 930. En una realización, se utilizaron un total de 20 capas de compuesto de ePTFE/fluoroelastómero. Cualquier material compuesto sobrante que se haya extendido más allá de los extremos del mandril 900 se retorció y se presionó ligeramente contra el primer extremo 902 y el segundo extremo 904 del mandril 900.

- 10 Se montó entonces el mandril envuelto en material compuesto en un recipiente a presión de modo que se conectó a la atmósfera un puerto de ventilación 906 (Figura 14) en la base o el segundo extremo 904 del mandril 900. El puerto de ventilación 906 se extiende desde el segundo extremo 904 axialmente a través del mandril 900 y comunica con un puerto de ventilación 908 que se extiende generalmente de forma ortogonal que se extiende a través de la superficie exterior 910 del mandril 900. Los puertos de ventilación 906, 908, además de otros puertos de ventilación que pueden estar previstos en el mandril según se necesita (no mostrados), permiten que el aire atrapado entre el material compuesto y el mandril escape durante el proceso de moldeo.

- 15 Se aplicaron aproximadamente 690 KPa (100 psi) de presión de nitrógeno al recipiente de presión, forzando el compuesto de ePTFE/fluoroelastómero contra el mandril 900 y el bastidor de válvula 930. Se aplicó calor al recipiente a presión hasta que la temperatura dentro del recipiente alcanzó aproximadamente 300 °C, aproximadamente 3 horas más tarde. Se apagó el calentador y se dejó enfriar el recipiente a presión a temperatura ambiente durante la noche. Este proceso unió térmicamente las capas de compuesto de ePTFE/fluoroelastómero entre sí y al revestimiento de FEP en el bastidor de válvula 930. Se liberó la presión y se retiró el mandril del recipiente a presión.

- 20 Se recortó circunferencialmente el compuesto de ePTFE/elastómero en dos lugares: en primer lugar, en el extremo inferior 932 del bastidor de válvula 930, y en segundo lugar, cerca del extremo superior del bastidor de válvula 930 a lo largo de un círculo que corta generalmente cerca del punto medio de cada saliente 934. El conjunto de válvula 940 resultante consistente en el bastidor de válvula 930 y el material compuesto recortado se separó del mandril y se hizo deslizar fuera del mismo. El conjunto de válvula 940 moldeado, como se ha mostrado en la figura 17, incluye el bastidor de válvula 930 y una pluralidad de valvas 950 formadas a partir del material compuesto recortado. En un ejemplo, el conjunto de válvula 940 incluía tres valvas. En otro ejemplo, cada valva 950 en el conjunto de válvula 940 era de aproximadamente 40 µm de grosor.

- 25 Para ayudar a controlar el grado de apertura de la válvula, se unieron juntas valvas adyacentes alrededor de cada saliente. Como se ha mostrado en la figura 18, se envolvieron las valvas adyacentes 950a, 950b alrededor del saliente 934 y se unieron juntas para formar una costura 954. La costura 954 tenía una profundidad 956 que se extiende hasta al menos aproximadamente 2 mm desde el saliente 934. Para soportar la unión entre las valvas adyacentes 950a, 950b, se fijó de forma segura un miembro de unión 952 a las superficies interiores de las valvas adyacentes 950a, 950b puentando de este modo la costura 954 entre las valvas adyacentes 950a, 950b. Como se ha mostrado en la figura 18, el miembro de unión 952 era generalmente rectangular. Debería apreciarse, sin embargo, que se pueden utilizar otras formas para el miembro de unión. Se formó el miembro de unión 952 a partir del mismo tipo de material compuesto utilizado para formar las valvas 950. Se aseguró de forma fija el miembro de unión 952 a las superficies interiores de las valvas adyacentes 950a, 950b utilizando la solución de fluoroelastómero descrita previamente. Se repitieron las operaciones para los otros pares de valvas adyacentes del conjunto de válvula.

- 30 Se analizaron el rendimiento y la durabilidad de las valvas de válvula en este ejemplo de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se caracterizó inicialmente el conjunto de válvula en el mismo duplicador de impulso en tiempo real como se ha descrito en el Ejemplo 1 que ha medido las presiones y flujos anatómicos fijos a través de la válvula, generando un conjunto de datos iniciales o de "fatiga cero" para ese conjunto de válvula particular. Se sometió entonces la válvula a una prueba acelerada como en el Ejemplo 1. Después de aproximadamente 79 millones de ciclos, se retiró la válvula del probador de fatiga de tasa elevada y el rendimiento hidrodinámico caracterizado de nuevo como en el Ejemplo 1. Se retiró finalmente la válvula en aproximadamente 198 millones de ciclos. Se han resumido la caída de presión, el EOA y la fracción regurgitante medidos en aproximadamente 79 millones de ciclos y aproximadamente 198 ciclos en la Tabla 2 siguiente.

- 35 Las figuras. 13A y 13B presentan resultados similares para una válvula similar. La figura 13A es un gráfico de datos medidos emitidos desde el sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco tomados después de aproximadamente 79 millones de ciclos. Se tomaron las mismas mediciones para la válvula similar después de aproximadamente 198 millones de ciclos, un gráfico de las cuales se ha mostrado ilustrativamente en la figura 13B. Se tomaron ambos conjuntos de mediciones a un caudal de aproximadamente 4 litros por minuto y a un caudal de aproximadamente 70 ciclos por minuto.
- 40 Comparando las figuras. 13A y 13B, debería apreciarse nuevamente que las formas de onda son significativamente similares, indicando ningún cambio sustancial en el rendimiento de valva de válvula después de aproximadamente 198 millones de ciclos. Se han resumido la caída de presión, el área de orificio efectiva (EOA), y la fracción regurgitante en 0, aproximadamente 79, y aproximadamente 198 millones de ciclos en la Tabla 2 a siguiente. Estos datos indican que no hay cambio sustancial en el rendimiento de la valva de válvula después de aproximadamente 198 millones de ciclos.

Tabla 2

Número de Ciclos (Millones)	Caída de Presión (mm Hg / kPa)	EOA (cm ²)	Fracción Regurgitante (%)
0	6,8 / 0,91	2,56	7,8
79	5,4 / 0,72	2,58	10,25
198	4,4 / 0,59	2,60	10,1

Ejemplo 3 de Referencia

Se construyó una válvula cardíaca que tiene valvas poliméricas unidas a un bastidor metálico rígido de acuerdo con la siguiente realización de un proceso:

- 5 Se cortó con láser una estructura o bastidor 960 de soporte de válvula a partir de una longitud de tubo de acero inoxidable 316 con un diámetro exterior de aproximadamente 25,4 mm y un grosor de pared de aproximadamente 0,5 mm en la forma mostrada en la figura 19. En la realización mostrada, el bastidor 960 se extiende axialmente entre un extremo inferior 962 y un extremo superior opuesto definido generalmente por una pluralidad de salientes 964 generalmente en forma de capitel, que se extienden axialmente correspondientes al número de valvas en el conjunto de válvula acabado pretendido (no
- 10 mostrado). Un borde superior 968 formado parabólicamente se extiende entre los salientes adyacentes 964. En la realización específica mostrada, los tres salientes 964 y los tres bordes superiores 968 forman el extremo superior del bastidor 960. Se redondearon las esquinas del bastidor que estarían en contacto con el material de valva utilizando un dispositivo de chorro de arena giratorio y se pulieron a mano. Se enjuagó el bastidor con agua y se limpió entonces el plasma utilizando el sistema de tratamiento de plasma PT2000P, Tri-Star Technologies, El Segundo, CA, Estados Unidos de Norteamérica.

- 15 En un ejemplo, hay previsto un miembro de cojín entre al menos una parte del bastidor y al menos una parte de la valva para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el bastidor y la valva. Se creó una fibra de compuesto de ePTFE y silicona impregnando en primer lugar una membrana de ePTFE con silicona MED-6215 (NuSil, Carpinteria, CA, Estados Unidos de Norteamérica), cortándola a una anchura de aproximadamente 25 mm, y enrollándola en una fibra sustancialmente redonda. Se probó el ePTFE utilizado en esta fibra de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía un punto de burbuja de aproximadamente 217 KPa, un grosor de aproximadamente 10 µm, una masa por área de aproximadamente 5,2 g/m², una porosidad de aproximadamente el 78%, una resistencia mecánica a la tracción matricial en una dirección de aproximadamente 96 MPa, y una resistencia mecánica a la tracción matricial de aproximadamente 55 MPa en una dirección ortogonal. Se enrolló la fibra de compuesto 966 alrededor de cada uno de los
- 20 salientes 964 del bastidor 960 como se ha mostrado en la figura 20.

- 25 Se formó un mandril 970 utilizando estereolitografía en una forma mostrada en la figura 21. El mandril 970 tiene un primer extremo 972 y un segundo extremo opuesto 974, y se extiende longitudinalmente entre ellos. El mandril 970 tiene una superficie exterior 980 que tiene tres lóbulos convexos 982 (dos mostrados), generalmente arqueados, cada uno generalmente para formar valvas (no mostradas) de un conjunto de válvula acabado (no mostrado). La superficie exterior 980 también incluye un área 984 de asentamiento de bastidor para posicionar el bastidor (960 en la Figura 19) con relación a los lóbulos convexos 982 antes de la formación de las valvas de válvula sobre el bastidor de válvula.

- 30 Se revistió por pulverización entonces el mandril 970 con un agente de liberación de molde de ePTFE. Se enrollaron cuatro capas de la membrana de ePTFE descrita previamente en este ejemplo alrededor del mandril. Se limpió el MED-6215 sobre el ePTFE y se dejó humedecer y llenar sustancialmente los poros del ePTFE. Se dejó secar el MED-6215 sobrante y se posicionó el bastidor 960 con los salientes 964 enrollados en la fibra 966 de compuesto en el mandril 970 a lo largo del área 984 de asentamiento de bastidor, como se ha mostrado en la figura 22. Se colocó silicona MED-4720, NuSil, Carpinteria, CA, Estados Unidos de Norteamérica a lo largo de los bordes superiores 968 del bastidor 960 y a lo largo de los salientes 964 del bastidor 960 para crear un alivio de tensión dentro de la valva (no mostrado). Se enrollaron ocho capas adicionales de ePTFE alrededor del bastidor 960 y del mandril 970. Se limpió el MED-6215 sobre el ePTFE y se dejó humedecer y llenar sustancialmente los poros del ePTFE. Se enrollaron otras 8 capas de ePTFE alrededor del bastidor 960 y del mandril 970. Estas capas forman un secante para absorber cualquier silicona sobrante durante el proceso de moldeo y se retiraron después de que la silicona hubiera curado.

- 40 Se fabricaron previamente formas de caucho de silicona (no mostradas) moldeadas con una superficie que corresponde exactamente con la forma inversa de la superficie del mandril para cada una de las 3 características de formación de valva. Se revistieron por pulverización estas formas con liberación de molde de PTFE y se acoplaron entonces a la característica
- 45

de correspondencia del mandril. Se enrollaron aproximadamente 50 envolturas de una fibra de ePTFE (no mostrada) alrededor de las formas de silicona para aplicar presión generalmente radial a la válvula contra el mandril.

Se colocó entonces este conjunto en un horno a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1 hora para curar la silicona. Después de enfriar, se retiraron la fibra y las formas de silicona, se pelaron y se descartaron las 8 capas de secante de ePTFE, y la válvula resultante no mostrada fue hecha deslizar fuera del mandril. Se recortaron los salientes utilizando cortadores de alambre y la longitud sobrante de material de valva y se recortó cuidadosamente la longitud sobrante de material en la base del bastidor utilizando tijeras para formar un conjunto de válvula completado, que se ha mostrado e indicado generalmente en 990 en la figura 23. Así, se formó el conjunto de válvula 990 que tiene el bastidor 960 o la estructura de soporte; una pluralidad de válvulas 992 soportadas en el bastidor 960 y móviles entre las posiciones abierta y cerrada para regular el flujo sanguíneo a través del conjunto de válvula 990; y un saliente 964 enrollado de fibra de compuesto 966 ubicado entre al menos una parte del bastidor 960 y al menos una parte de cada valva 992 para minimizar la tensión en las valvas debido al acoplamiento y/o la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. En otro ejemplo, se formó el miembro de cojín a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros, como se ha descrito anteriormente.

Debería apreciarse que se pueden utilizar otras estructuras de soporte diferentes de las que se han mostrado específicamente en las figuras. Además, se pueden utilizar miembros de cojín en cualquier lugar a lo largo de la estructura de soporte según sea necesario para minimizar la tensión en las valvas debida al acoplamiento y/o a la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. Por ejemplo, se pueden acoplar el miembro o los miembros de cojín a la estructura de soporte a lo largo del borde superior formado parabólicamente.

Debería apreciarse también que los miembros de cojín pueden ser formados como láminas y enrollados alrededor de ubicaciones a lo largo de la estructura de soporte, o ser formados a partir de fibras de diferentes formas y tamaños en sección transversal.

Debería apreciarse también que los miembros de cojín pueden ser formados como tubos y deslizar sobre los extremos de la estructura de soporte, o ser divididos longitudinalmente y posicionados alrededor de la ubicación deseada a lo largo de la estructura de soporte.

Se midieron y se determinaron las valvas del conjunto de válvula completo para tener un grosor medio en el centro de cada valva de aproximadamente 120 µm.

Se caracterizó entonces el conjunto de válvula para el rendimiento de flujo y se sometió a una prueba acelerada como en el Ejemplo 1. Después de cada bloque de aproximadamente 50 millones de ciclos, se retiró el conjunto de válvula del probador de fatiga de tasa elevada y el rendimiento hidrodinámico caracterizado de nuevo como en el Ejemplo 1. Se retiró finalmente el conjunto de válvula en aproximadamente 150 millones de ciclos y el rendimiento aceptable demostrado y ninguna formación de agujero.

Ejemplo A Comparativo

Se construyeron seis válvulas en la manera del Ejemplo 1 con la excepción de que no se incorporó el elastómero. El material de ePTFE fue el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, pero no se impregnó con el copolímero de fluoroelastómero y se revistió en su lugar con una capa discontinua de copolímero de FEP que sirvió como un adhesivo termoplástico. Se construyeron válvulas como en el Ejemplo 1 comprendiendo cada valva 3 capas de membrana que dan como resultado un promedio de grosor de valva final de aproximadamente 20 µm. Después de la caracterización hidrodinámica, se montaron las valvas en el probador acelerado Dynatek descrito en el Ejemplo 1. Se observó durante aproximadamente 40 millones de ciclos, la des-estratificación del borde y la formación de agujero en las valvas y se detuvo el ensayo.

Ejemplo B Comparativo

Se construyeron dos válvulas en la manera del Ejemplo 1 pero no se incorporó la parte de elastómero. El material empleado era una membrana de ePTFE delgada que posee propiedades similares a las siguientes: una masa por área de aproximadamente 2,43 g/m², una porosidad de aproximadamente el 88%, una IBP de aproximadamente 4,8 KPa, un grosor de aproximadamente 13,8 µm, una resistencia mecánica a la tracción matricial en una dirección de aproximadamente 662 MPa, y una resistencia mecánica a la tracción matricial de aproximadamente 1,2 MPa en la dirección ortogonal. Se probó la membrana de ePTFE de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. Se colocaron diez capas de la membrana en direcciones alternativas sobre una pila y se colocaron entonces en la herramienta como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se expuso entonces la herramienta a aproximadamente 350 °C en un horno de convección de aire durante aproximadamente 25 minutos, se retiró y se enfrió en un baño de agua. Se insertaron entonces las tres piezas de la herramienta en el bastidor de stent y las valvas unidas al conjunto de válvula con FEP como en el Ejemplo 1.

Se sometió cada válvula a una prueba de fatiga de tasa elevada utilizando el sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco en tiempo real, como se ha descrito anteriormente. Después de aproximadamente 30 millones de ciclos en una válvula y de aproximadamente 40 millones de ciclos en otra válvula, se observó degradación visual, que incluye rigidización y deformación, y se observó una disminución mensurable en el rendimiento. Además de la degradación visual y mensurable

en el rendimiento, la Tabla 3 siguiente resume la caída de presión, el área de orificio efectiva (EOA), y la fracción regurgitante medida después de aproximadamente 40 millones de ciclos.

Tabla 3

Número de Ciclos (Millones)	Caída de Presión (mm Hg / kPa)	EOA (cm ²)	Fracción Regurgitante (%)
0	3,9 / 0,52	3,11	8,1
40x10 ⁶	6,5 / 0,87	2,85	14,1

Ejemplo 4

- 5 Una realización de una válvula cardíaca que tiene valvas poliméricas que comprende un material compuesto que incluye una membrana de polietileno poroso y un material de elastómero como se ha descrito anteriormente, unidos a un bastidor de válvula metálica, se construyó de acuerdo con la siguiente realización de un proceso:

Se mecanizó por láser un bastidor 1000 de válvula a partir de una longitud de tubería MP35N sin costuras hecha de acuerdo con ASTM F.562 con un templado totalmente duro con un diámetro exterior de 26 mm y un grosor de pared de 0,60 mm.
10 Se cortó un patrón que define los salientes 1001 en el tubo para formar el bastidor 1000 de válvula, como se ha mostrado en la vista en perspectiva en la figura 24.

Se bombardeó con bolitas ligeramente el bastidor 1000 de válvula para redondear los bordes y raspar la superficie. Se enjuagó el bastidor 1000 de válvula con agua y luego se sometió a un tratamiento de limpieza con plasma que utiliza métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

- 15 Se preparó entonces un material compuesto que tiene una membrana de ePTFE expandido biaxialmente impregnado con una silicona. Más específicamente, se fabricó la membrana de ePTFE de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la Patente de los EE.UU. N° 3953566. Se probó la membrana de ePTFE de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Se bloqueó de manera amorfa la membrana de ePTFE expandido biaxialmente y tenía las siguientes propiedades: grosor = 0,045 mm, densidad = 0,499 g/cc, resistencia mecánica a la tracción matricial en la dirección más fuerte = 95,6 MPa, resistencia mecánica a la tracción matricial en la dirección ortogonal a la dirección más fuerte = 31,1 MPa, elongación a la carga máxima en la dirección más fuerte = 37%, y elongación a la carga máxima en la dirección ortogonal a la dirección más fuerte = 145%.

- 25 Se impregnó esta membrana de ePTFE con Sellador Multiuso 732 de silicona (Dow Corning, Midland, MI) revistiendo primero la silicona sobre una película de PET utilizando una barra de arrastre de 0,102 mm. Se colocó entonces la membrana de ePTFE sobre la parte superior del revestimiento de silicona y se permitió que la silicona se humedeciera en la membrana. Se retiró una tira de 20 mm de anchura del material compuesto de la película de PET y se enrolló en una fibra y se envolvió en espiral alrededor de cada saliente 1001 sobre el bastidor 1000 de válvula de la figura 24, como se ha mostrado en la vista en perspectiva en la figura 25. Esta fibra de compuesto envuelta en espiral crea un miembro 1030 de cojín que estará ubicado entre una parte del bastidor 1000 de válvula y la valva 1102 para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el bastidor 1000 de válvula y la valva 1102, como se ha mostrado en la vista en perspectiva en la figura 25.

Se mecanizó un mandril 1200 de aluminio en una forma generalmente cilíndrica mostrado en la vista en perspectiva en la figura 26. El mandril 1200 incluyó un primer extremo 1202 y un segundo extremo 1203 opuesto.

- 35 El mandril tenía doce agujeros 1207 de ventilación de 0,5 mm de diámetro que pasan de la superficie exterior 1204 a una cavidad central 1206 que discurren dentro del centro del mandril 1200. Se posicionaron doce agujeros 1207 de ventilación en dos filas distribuidas circunferencialmente alrededor del mandril 1200, una fila oculta a la vista por el bastidor de válvula en la figura 26. Estos agujeros 1207 de ventilación, en comunicación con la cavidad central 1206, permitieron que el aire atrapado fuera ventilado lejos del conjunto de válvula durante el moldeo.

- 40 Se envolvieron dos capas de un material compuesto sacrificial que comprende ePTFE y poliimida con un grosor de aproximadamente 0,004 mm alrededor del mandril 1200.

- Se preparó entonces un material compuesto que tiene una membrana de polietileno microporoso impregnada con una silicona. Se obtuvo la membrana de polietileno microporoso a partir de un cartucho de filtro de agua PE Kleen 5 nm ABD1UG53EJ de Pall Corp. (Port Washington, NY), que contiene una membrana de polietileno de alta densidad (HDPE) hidrófobo. Se probó la membrana de polietileno poroso de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y tenía las siguientes propiedades: grosor = 0,010 mm, densidad = 0,642 g/cc, resistencia mecánica a la tracción matricial en la

- dirección más fuerte = 214 MPa, resistencia mecánica a la tracción matricial en la dirección ortogonal a la dirección más fuerte = 174 MPa, elongación a la carga máxima en la dirección más fuerte = 62%, elongación a la carga máxima en la dirección ortogonal a la dirección más fuerte = 157%, un diámetro de fibra de menos de aproximadamente 1 μm , un tamaño de poro de flujo medio de 0,0919 μm , y un área específica de 28,7 m^2/cc . Se ha anticipado que la membrana de polietileno microporoso puede tener un tamaño de poro de flujo medio de menos de aproximadamente 5 μm , menos de aproximadamente 1 μm , y menos de aproximadamente 0,10 μm , de acuerdo con las realizaciones.
- 5 Se empapó la membrana de polietileno microporoso en acetona durante aproximadamente 72 horas y se permitió secar al aire a temperatura ambiente. Se aplicó un revestimiento de Sellador Multiuso 732 a una película de PET utilizando una barra de arrastre de 0,51 mm. Se colocó entonces la membrana de polietileno microporoso sobre la parte superior del
- 10 revestimiento de silicona y se permitió humedecer la silicona en la membrana. Se retiró la silicona y el material compuesto de polietileno del PET y se envolvieron alrededor del mandril 1200 y del material de compuesto sacrificial de PTFE/poliamida, para un total de dos capas.
- Se deslizó el bastidor 1000 de válvula con los salientes 1001 cubiertos por el miembro 1030 de cojín sobre el mandril 1200, en la parte superior de las dos capas. Se hicieron agujeros a través de las capas aplicadas previamente por encima de los
- 15 agujeros de ventilación y se posicionó el bastidor 1000 de válvula de modo que una base 1003 del bastidor 1000 de válvula cubrió una fila de los agujeros 1207 de ventilación (ocultos) como se ha mostrado en la figura 26.
- Se envolvieron cinco capas más del material compuesto de silicona/polietileno alrededor del bastidor 1000 de válvula.
- Se envolvieron ocho capas de la membrana de ePTFE descrita previamente en este ejemplo sobre la parte superior de las capas anteriores para crear una capa secante sacrificial para absorber cualquier exceso de silicona. Se envolvieron dos
- 20 capas de un material compuesto sacrificial que comprende ePTFE y poliimida con un grosor de aproximadamente 0,004 mm alrededor del mandril y componentes aplicados previamente. Se utilizó cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva para unir el compuesto de ePTFE/poliimida al mandril en cada extremo y para sellar la costura longitudinal.
- Se montó entonces el mandril 1200 con componentes aplicados previamente en un recipiente a presión de modo que se conectó un puerto 1211 de ventilación en comunicación con la cavidad central 1206 en el primer extremo 1202 del mandril
- 25 1200 con la atmósfera. La cavidad central 1206 se extiende desde el primer extremo 1202 axialmente a través del mandril 1200 y en comunicación con los 12 agujeros 1207 de ventilación descritos previamente.
- Se aplicaron aproximadamente 414 KPa (60 psi) de presión de helio al recipiente a presión, forzando el material compuesto de polietileno microporoso y silicona contra el mandril 1200 y el bastidor 1000 de válvula. Se aplicó calor al recipiente a
- 30 presión hasta que la temperatura dentro del mandril alcanzó aproximadamente 95 $^{\circ}\text{C}$, aproximadamente 28 minutos más tarde. Se eliminó el calor y se dejó enfriar el recipiente a presión a temperatura ambiente. Este proceso unió las capas del material compuesto de silicona/polietileno entre sí y al bastidor 1000 de válvula. Se liberó la presión y se retiró el mandril 1200 del recipiente a presión. Se deslizó el conjunto 1010 de válvula fuera del mandril 1200 y se retiró la capa exterior del material compuesto de ePTFE/poliimida, como se ha mostrado en la vista en perspectiva en la figura 27.
- Se mecanizó un mandril 1300 conformado de aluminio en una forma generalmente cilíndrica mostrada en la vista en
- 35 perspectiva en la figura 28. El mandril 1300 incluye un primer extremo 1302, un segundo extremo 1303 opuesto, y una parte central 1305 entre ellos que define las características cóncavas 1309.
- El mandril 1300 tenía tres agujeros 1307 de 0,5 mm de diámetro que pasan desde la superficie exterior 1304 a una cavidad central 1306 que discurre dentro del centro del mandril 1300. Los agujeros 1307 están ubicados en el extremo de la
- 40 característica cóncava más cercana al primer extremo 1302 del mandril conformado, y están en comunicación con la cavidad central 1306. Estos agujeros 1307 permitieron que el aire atrapado fuera ventilado lejos del conjunto 1010 de válvula durante el moldeo.
- Se deslizó el conjunto 1010 de válvula sobre el mandril 1300 conformado y se alineó el bastidor 1000 de válvula con las características cóncavas 1309 del mandril 1300 como se ha mostrado en la figura 28. Se presionó el material compuesto con las capas sacrificiales contra el mandril 1300 y se aplicó una cinta a ambos extremos del mandril 1300 utilizando cinta
- 45 de poliimida con la parte posterior adhesiva. Se preparó un tubo de material compuesto sacrificial que comprende ePTFE y poliimida envolviendo una lámina del material compuesto alrededor de un mandril de 23,9 mm y aplicando una cinta a la costura axial con cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva. Se deslizó este tubo sobre el conjunto 1010 de válvula mientras se montó sobre el mandril conformado y se aplicó una cinta a los extremos del mandril conformado utilizando cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva.
- Se montó entonces el mandril 1300 conformado con componentes aplicados previamente en un recipiente a presión de modo que se conectó un puerto 1311 de ventilación, en comunicación con la cavidad central 1306, en el primer extremo
- 50 1302 del mandril 1300 con la atmósfera. La cavidad central 1306 se extiende desde el primer extremo 1302 axialmente a través del mandril 1300 y comunica con los agujeros 1307 de ventilación descritos previamente.
- Se aplicaron aproximadamente 689 KPa (100 psi) de presión de helio al recipiente a presión, forzando el material compuesto de polietileno microporoso y silicona contra el mandril 1300 y el bastidor 1000 de válvula. Se aplicó calor al
- 55 recipiente a presión hasta que la temperatura dentro del mandril alcanzó aproximadamente 98 $^{\circ}\text{C}$, aproximadamente 13

minutos más tarde. Se eliminó el calor y se dejó enfriar el recipiente a presión a temperatura ambiente. Este proceso forzó a las capas del material compuesto de silicona/polietileno a adoptar la forma del mandril 1300 conformado siendo extraídas las partes 1109 de valva y adaptando la forma de una parte de las características cóncavas 1309. Se deslizó el conjunto 1010 de válvula fuera del mandril 1300 y se retiró el material compuesto de ePTFE/poliimida sacrificial y el material secante de ePTFE sacrificial.

Se recortó el compuesto de polietileno microporoso y silicona de modo que aproximadamente 2 mm del compuesto se extendieron más allá de la base del bastidor y más allá de la puntas de los salientes del bastidor como se ha mostrado en la figura 29.

El grosor de las valvas 1102 fue aproximadamente 139 μm y el porcentaje en peso de la silicona dentro del material compuesto fue de aproximadamente el 69%.

El rendimiento de las valvas de válvula en este conjunto de válvula se caracterizó en un duplicador de impulso en tiempo real que midió las presiones y flujos anatómicos a través de la válvula, generando un conjunto de datos iniciales o "cero fatiga" para ese conjunto de válvula particular. El rendimiento de flujo se caracterizó por el siguiente proceso:

Se presionó el conjunto de válvula en un anillo anular de silicona (estructura de soporte) para permitir que el conjunto de válvula sea evaluado posteriormente en un duplicador de impulso en tiempo real.

Se colocó entonces el conjunto de válvula embebido en un sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco izquierdo en tiempo real. El sistema duplicador de impulso de flujo incluyó los siguientes componentes suministrados por VSI Vivitro Systems Inc., Victoria BC, Canadá: una Súper Bomba, Número de Pieza de Amplificador de Servo Potencia SPA 3891; un Cabezal de Súper Bomba, Número de Pieza SPH 5891B, área del cilindro de 38.320 cm^2 ; un puesto/elemento de válvula, un Generador de Forma de Onda, Número de Pieza Tripack TP 2001; una Interfaz de Sensor, Número de Pieza VB 2004; un Componente Amplificador de Sensor, Número de Pieza AM 9991; un Medido de Flujo Electro Magnético de Onda Cuadrada, Carolina Medical Electronics Inc., East Bend, NC, EE.UU.

En general, el sistema duplicador de impulso de flujo utiliza una bomba de pistón, de desplazamiento fijo para producir un flujo de fluido deseado a través de la válvula a prueba.

Se ajustó el sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco para producir el flujo deseado, la presión media, y la tasa de impulso simulada. Se sometió entonces a un ciclo a la válvula a prueba durante aproximadamente 5 a 20 minutos.

Se midieron y se recogieron los datos de presión y flujo durante el período de prueba, incluyendo presiones ventriculares, presiones aórticas, caudales, y la posición del pistón de la bomba.

La válvula tenía en este ejemplo una caída de presión de 1,51 kPa (11,3 mm Hg), EOA de 2,27 cm^2 y una fracción regurgitante del 15,4%.

Ejemplo 5

Se construyó otra realización de una válvula cardíaca que tiene valvas poliméricas que comprende un material compuesto que incluye una membrana de polietileno microporoso y un material de elastómero como se ha descrito anteriormente, unida a un bastidor de válvula metálica, de acuerdo con la siguiente realización de un proceso:

Se preparó un bastidor 100 de válvula como en el Ejemplo 4.

Se preparó un material compuesto que tiene una membrana de polietileno microporoso impregnada con una silicona. Se obtuvo la membrana de polietileno microporoso a partir de un cartucho de filtro de agua PE Kleen 5 nm ABD1UG53EJ de Pall Corp. (Port Washington, NY), que contiene una membrana de polietileno de alta densidad (HDPE) hidrófobo. Se estiró la membrana de polietileno microporoso en una máquina de expansión biaxial. Se montó la membrana de polietileno poroso sobre los pasadores de la máquina de expansión con los pasadores posicionados a 70 mm de distancia en una primera dirección y a 150 mm de distancia en la dirección ortogonal a la primera dirección. Se dejó reposar la membrana de polietileno microporoso durante 60 segundos en una cámara calentada dentro de la máquina de expansión biaxial, alcanzando una temperatura de banda de 129 $^{\circ}\text{C}$. Se trasladaron entonces los pasadores en la primera dirección de 70 mm a 84 mm a una tasa de 0,7%/segundo mientras que los pasadores en la dirección ortogonal a la primera dirección fueron trasladados de 150 mm a 420 mm a una tasa de 10%/segundo. Se retiró la membrana de la cámara calentada mientras estaba sujeta por los pasadores y se dejó enfriar al aire a temperatura ambiente.

Se probó la membrana de polietileno microporoso estirado de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y tenía las siguientes propiedades: grosor = 0,006 mm, densidad = 0,524 g/cc, resistencia mecánica a la tracción matricial en la primera dirección = 156 MPa, resistencia mecánica a la tracción matricial en la dirección ortogonal a la primera dirección = 474 MPa, elongación a la carga máxima en la primera dirección = 167%, elongación a la carga máxima en la dirección ortogonal a la primera dirección = 19%, un diámetro de fibra de menos de aproximadamente 1 μm , un tamaño de poro de flujo medio de 0,1011 μm , y un área específica de 18,3 m^2/cc . Se ha anticipado que la membrana de polietileno microporoso

puede tener un tamaño de poro de flujo medio de menos de aproximadamente 5 μm , menos de aproximadamente 1 μm , y menos de aproximadamente 0,10 μm , de acuerdo con las realizaciones.

Se impregnó la membrana de polietileno microporoso con Sellador Multiuso 734 de silicona (Dow Corning, Midland, MI) revistiendo primero la silicona sobre una película de PET que utiliza una barra de reducción de 0,25 mm. Se colocó entonces la membrana de polietileno sobre la parte superior del revestimiento de silicona y se dejó humedecer la silicona en la membrana. Se retiró una tira de 20 mm de anchura del material compuesto de la película de PEF y se enrolló/envolvió en una fibra y se envolvió en espiral alrededor de cada saliente 1001 en el bastidor 1000 de válvula de la figura 25. Esta fibra de compuesto envuelta en espiral crea un miembro 1030 de cojín que estará ubicado entre una parte del bastidor 1000 de válvula y la valva 1102 para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el bastidor 1000 de válvula y la valva 1102, como se ha mostrado en la figura 29.

Se obtuvo un mandril 1200 como se ha descrito en el Ejemplo 1 y mostrado en la figura 26. Se envolvieron dos capas de un material compuesto sacrificial que comprenden ePTFE y poliimida con un grosor de aproximadamente 0,004 mm alrededor del mandril 1200.

Se preparó un material compuesto de membrana de polietileno microporoso estirado y silicona como se ha descrito previamente en este ejemplo.

Se envolvió circunferencialmente el material compuesto de la membrana de silicona y polietileno microporoso alrededor del mandril 1200 y del material compuesto de PTFE/Poliamida sacrificial, para un total de dos capas. Se alineó la primera dirección de la membrana de polietileno microporoso con el eje largo del mandril 1300 mientras se envolvió.

Se deslizó el bastidor 1000 de válvula con salientes 1001 cubiertos de fibra sobre el mandril 1200, en la parte superior de las dos capas. Se hicieron agujeros a través de las capas aplicadas previamente por encima de los agujeros de ventilación y se posicionó el bastidor de válvula de modo que una base 1003 del bastidor 1000 de válvula cubrió una fila de los agujeros 1207 de ventilación (ocultos) como se ha mostrado en la figura 26.

Se aplicó a mano una pequeña cantidad de silicona al bastidor para proporcionar adhesivo adicional entre el bastidor y el material compuesto envuelto circunferencialmente.

Se envolvieron cuatro capas más del material compuesto de la membrana de silicona y polietileno microporoso alrededor del bastidor 1000 de válvula.

Se envolvieron ocho capas de la membrana de ePTFE descrita previamente en el Ejemplo 4 en la parte superior de las capas anteriores para crear una capa secante sacrificial para absorber cualquier exceso de silicona. Se envolvieron dos capas de material compuesto sacrificial que comprende ePTFE y poliimida con un grosor de aproximadamente 0,004 mm alrededor del mandril y de los componentes aplicados previamente. Se utilizó cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva para unir el compuesto de ePTFE/poliimida al mandril en cada extremo y para sellar la costura longitudinal.

Se montó entonces el mandril 1200 con componentes aplicados previamente en un recipiente a presión de modo que se conectó un puerto 1211 de ventilación, en comunicación con la cavidad central 1206, en el primer extremo 1202 del mandril 1200 con la atmósfera. La cavidad central 1206 se extiende desde el primer extremo 1202 axialmente a través del mandril 1200 y comunica con los 12 agujeros 1207 de ventilación descritos previamente.

Se aplicaron aproximadamente 414 KPa (60 psi) de presión de helio al recipiente a presión, forzando el material compuesto de membrana de polietileno microporoso y silicona contra el mandril 1200 y el bastidor 1000 de válvula. Se aplicó calor al recipiente a presión hasta que la temperatura dentro del mandril alcanzó aproximadamente 66 °C, aproximadamente 20 minutos más tarde. Se eliminó el calor y se dejó enfriar el recipiente a presión a temperatura ambiente. Este proceso unió las capas del material compuesto de silicona/polietileno entre sí y al bastidor 1000 de válvula. Se liberó la presión y se retiró el mandril 1200 del recipiente a presión. Se deslizó el conjunto 1010 de válvula fuera del mandril 1200 y se retiró la capa exterior del material compuesto de ePTFE/poliimida, como se ha mostrado en la vista en perspectiva en la figura 26.

Se obtuvo un mandril 1300 conformado como se ha descrito en el Ejemplo 4 como se ha mostrado en la figura 28. Se deslizó el conjunto 1010 de válvula sobre el mandril 1300 conformado y se alineó el bastidor 1000 de válvula con las características cóncavas 1309 del mandril 1300 como se ha mostrado en la figura 28. Se presionó el material compuesto de membrana de silicona y polietileno microporoso con las capas sacrificiales contra el mandril 1300 y se aplicó una cinta a ambos extremos del mandril 1300 utilizando cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva. Se preparó un tubo de material compuesto sacrificial que comprende ePTFE y poliimida envolviendo una lámina de material compuesto alrededor de un mandril de 23,9 mm y aplicando una cinta a la costura axial con cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva. Se deslizó este tubo sobre el conjunto 1010 de válvula mientras se montó sobre el mandril conformado y se aplicó una cinta a los extremos del mandril conformado utilizando cinta de poliimida con la parte posterior adhesiva.

Se montó entonces el mandril 1300 conformado con componentes aplicados previamente en un recipiente a presión de modo que se conectó un puerto 1311 de ventilación en el primer extremo 1302 del mandril 1300 con la atmósfera.

Se aplicaron aproximadamente 551 KPa (80 psi) de presión de aire al recipiente a presión, forzando el material compuesto de membrana de polietileno microporoso y silicona contra el mandril 1300 y el bastidor 1000 de válvula. Se aplicó calor al recipiente a presión hasta que la temperatura dentro del mandril alcanzó aproximadamente 95 °C, aproximadamente 13 minutos más tarde. Se eliminó el calor y se dejó enfriar el recipiente a presión a temperatura ambiente. Este proceso forzó las capas del material compuesto de membrana de silicona y polietileno microporoso para adoptar la forma del mandril 1300 conformado siendo extraídas las partes de valva 1109 y adoptando la forma de una parte de las características cóncavas 1309. Se deslizó el conjunto 1010 de válvula fuera del mandril 1300 y se retiró el material compuesto de ePTFE/poliimida y el material secante de ePTFE sacrificial.

Se recortó el compuesto de polietileno/silicona de modo que se extendieron aproximadamente 2 mm de compuesto más allá de la base del bastidor y más allá de las puntas de los salientes del bastidor como se ha mostrado en la figura 29.

El grosor de las valvas 1102 fue de aproximadamente 53 µm y el porcentaje en peso de la silicona dentro del material compuesto fue de aproximadamente el 65%.

El rendimiento de las valvas de válvula en este conjunto de válvula se caracterizó en un duplicador de impulso en tiempo real que midió presiones y flujos anatómicos típicos a través de la válvula, generando un conjunto de datos iniciales o de "cero fatiga" para ese conjunto de válvula particular. El rendimiento de flujo se caracterizó por el proceso como se ha descrito en el Ejemplo 4.

La válvula en este ejemplo tenía una caída de presión de 1,16 kPa (8,7 mm Hg), EOA de 2,49 cm² y una fracción regurgitante del 16,7%.

Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diferentes modificaciones y variaciones en la presente invención sin salir del marco de la invención. Así, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que entren dentro del marco de las reivindicaciones adjuntas.

APÉNDICE

Como se ha utilizado en esta descripción, la resistencia mecánica a la tracción matricial se refiere a la resistencia mecánica a la tracción de una muestra de fluoropolímero poroso bajo condiciones especificadas. La porosidad de la muestra es calculada multiplicando la resistencia mecánica a la tracción por la relación de densidad del polímero a la densidad de la muestra.

El término membrana como se ha utilizado en este documento se refiere a una lámina porosa de material que comprende una sola composición, tal como, pero no limitada a, fluoropolímero expandido.

El término material compuesto como se ha utilizado en este documento se refiere a una combinación de una membrana, tal como, pero no limitada a, fluoropolímero expandido, y un elastómero, tal como, pero no limitado a, un fluoroelastómero. El fluoroelastómero puede estar impregnado con una estructura porosa de la membrana, revestido en uno o ambos lados de la membrana, o una combinación de revestido e impregnado dentro de la membrana.

El término estratificado como se ha utilizado en este documento se refiere a múltiples capas de membrana, material compuesto, u otros materiales, tales como elastómero, y sus combinaciones.

El término impregnar utilizado en este documento se refiere a cualquier proceso utilizado para llenar al menos parcialmente los poros con un material secundario.

Para la membrana porosa que tiene poros llenados sustancialmente con elastómero, el elastómero puede ser disuelto o degradado y enjuagado utilizando un disolvente apropiado con el fin de medir las propiedades deseadas.

Cuando se ha utilizado el término "elastómero" en este documento define un polímero o una mezcla de polímeros que tienen la capacidad de ser estirados a al menos 1,3 veces su longitud original y de contraerse rápidamente a aproximadamente su longitud original cuando son liberados. Se pretende que el término "elastomérico" describa una propiedad por la que un polímero presenta propiedades de estiramiento y de recuperación similares a un elastómero, aunque no necesariamente al mismo grado de estiramiento y/o recuperación.

Cuando se ha utilizado el término "termoplástico" en este documento define un polímero que se puede procesar por fusión. En contraste con un polímero termoplástico, un polímero "termoendurecible" se ha definido por la presente como un polímero que se solidifica o endurece irreversiblemente cuando es curado.

Como se ha utilizado en este documento, los términos "fibrilla" y "fibra" son utilizados intercambiabilmente. Como se ha utilizado en este documento, los términos "poros" e "intersticios" son utilizados intercambiabilmente.

Como se ha utilizado en este documento, el término polímero sintético se refiere a un polímero no derivado de tejido biológico.

El término valva como se ha utilizado en este documento en el contexto de válvulas protésicas se refiere a un componente de una válvula unidireccional en donde la valva es operable para moverse entre una posición abierta y cerrada bajo la influencia de un diferencial de presión. En una posición abierta, la valva permite que la sangre fluya a través de la válvula. En una posición cerrada, la valva bloquea sustancialmente el flujo retrógrado a través de la válvula. En realizaciones que comprenden múltiples valvas, cada valva coopera con al menos una valva vecina para bloquear el flujo retrógrado de sangre. Las valvas de acuerdo con realizaciones proporcionadas en este documento comprenden una o más capas de un compuesto.

Métodos de Ensayo

Debería comprenderse que aunque se han descrito a continuación ciertos métodos y equipo, se puede utilizar alternativamente cualquier método o equipo determinado como adecuado por un experto en la técnica.

Área de Orificio Efectiva

Una medida de la calidad de una válvula es el área de orificio efectiva (EOA), que puede ser calculada como sigue: $EOA (cm^2) = Q_{rms} / (51,6 * (\Delta P)^{1/2})$ donde Q_{rms} es la raíz cuadrada media del caudal sistólico/diastólico (cm^3/s) y ΔP es la caída de presión media sistólica/diastólica (mmHg).

Área por Unidad de Masa

Como se ha utilizado en esta solicitud, el área por unidad de masa, expresada en unidades de m^2/g , se midió utilizando el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un Analizador de Adsorción de Gas Coulter SA3100, de Beckman Coulter Inc. Fullerton CA, Estados Unidos de Norteamérica. Para realizar la medición, se cortó una muestra desde el centro de la membrana de fluoropolímero expandido y se colocó en un pequeño tubo de muestra. La masa de la muestra era de aproximadamente 0,1 a 0,2 g. Se colocó el tubo en el Gasificador Exterior de Área SA-Prep de Coulter (Modelo SA-Prep, P/n 5102014) de Beckman Coulter, Fullerton CA, Estados Unidos de Norteamérica y se purgó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente dos horas con helio. Se retiró entonces el tubo de muestra del Gasificador Exterior SA-Prep y se pesó. Se colocó entonces el tubo de muestra en el Analizador de adsorción de Gas SA3100 y se ejecutó el análisis de área de BET de acuerdo con las instrucciones de instrumento utilizando helio para calcular el espacio libre y nitrógeno como el gas adsorbido.

Punto de Burbuja y Tamaño de Poro de Flujo Medio

Se midieron el punto de burbuja y el tamaño de poro de flujo medio de acuerdo con las enseñanzas generales de ASTM F31 6-03 utilizando un Medidor de poro de flujo capilar, Modelo CFP 1500AEXL de Porous Materials, Inc., Ithaca NY, Estados Unidos de Norteamérica. Se colocó la membrana de muestra en la cámara de muestra y se humedeció con Fluido de Silicona SilWick (disponible de Porous Materials Inc.) que tiene una tensión superficial de aproximadamente 20,1 dinas/cm. La sujeción inferior de la cámara de muestra tenía un agujero de aproximadamente 2,54 cm de diámetro. Se utilizó alcohol isopropílico como el fluido de ensayo. Se establecieron los siguientes parámetros utilizando la versión de software Capwin 7.73.012 como se ha especificado en la tabla siguiente. Como se ha utilizado en este documento, el tamaño de poro de flujo medio y el tamaño de poro son utilizados intercambiabilmente.

Parámetro	Punto de Ajuste
Flujo máx. (cm^3/m)	200000
Flujo de burbuja (cm^3/m)	100
F/PT (tiempo de burbuja antiguo)	50
Presión de burbuja Min. (PSI / kPa)	0 / 0
Tiempo cero (s)	1
Incr. V2 (cts)	10
Incr. Preg. (cts)	1
Retardo de impulso (s)	2
Presión Máx. (PSI / kPa)	500 / 3450
Anchura de impulso (s)	0,2

Tiempo eq. Min. (s)	30
Cambio de presión (cts)	10
Cambio de flujo (cts)	50
Eqiter	3
Aveiter	20
Dif. presión Máx. (PSI/kPa)	0,1/0,7
Dif. flujo Máx. (PSI/kPa)	50/345
Presión de inicio (PSI)	1
Flujo de inicio (cm ³ /min)	500

Presencia de Elastómero dentro de los Poros

Se puede determinar la presencia de elastómero dentro de los poros por varios métodos conocidos para los expertos en la técnica, tal como visualización de superficie y/o de sección transversal, u otros análisis. Estos análisis pueden ser realizados antes y después de la retirada de elastómero de la valva.

5 Diámetro de Fibrillas y Fibras

Se estimó el diámetro medio de las fibrillas y fibras examinando microfotografías electrónicas de escaneado que se obtuvieron con un aumento adecuado para mostrar numerosas fibrillas o fibras, tales como las microfotografías de microscopía electrónica de escaneado (SEM) de las figuras 7A-C, 30 y 31. En el caso de un material compuesto, puede ser necesario extraer el elastómero u otro material que puede estar llenando los poros, por cualquier medio adecuado, para exponer las fibrillas o fibras.

Masa, Grosor, y Densidad de Membranas de ePTFE

Se midió el grosor de la membrana colocando la membrana entre las dos placas de un medidor de fijación por salto elástico de grosor Käfer FZ1000/30 de Käfer Messuhrenfabrik GmbH, Villingen-Schwenningen, Alemania. Se reportó el promedio de las tres mediciones.

- 15 Se cortaron con troquel las muestras de membrana para formar secciones rectangulares de aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm para medir el peso (utilizando una balanza analítica Mettler-Toledo modelo AG204) y el grosor (utilizando un medidor de fijación por salto elástico Käfer Fz1000/30). Utilizando estos datos, se calculó la densidad con la siguiente fórmula: $\rho = m/(w \cdot l \cdot t)$, en la que: ρ = densidad (g/cm³): m = masa (g), w = anchura (cm), l = longitud (cm), y t = grosor (cm). Se reportó el promedio de tres mediciones.

20 Resistencia Mecánica a la Tracción (MTS) de Membranas de ePTFE

Se midió la carga de rotura a la tracción utilizando una máquina de ensayo de tracción INSTRON 122 equipada con mordazas de caras planas y una celda de carga de 0,445 kN. La longitud del medidor era de aproximadamente 5,08 cm y la velocidad de cruceta era de aproximadamente 50,8 cm/min. Las dimensiones de la muestra eran de aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm. Para las mediciones de resistencia mecánica superior, la dimensión más larga de la muestra se orientó en la dirección de resistencia mecánica más elevada. Para las mediciones MTS ortogonales, la dimensión más grande de la muestra se orientó perpendicular a la dirección de resistencia mecánica más elevada. Se pesó cada muestra utilizando una Escala Toledo Mettler Modelos AG204, se midió entonces el grosor utilizando el medidor de fijación por salto elástico Käfer FZ1000/30; alternativamente, se puede utilizar cualquier medio adecuado para medir el grosor. Se probaron entonces las muestras individualmente en el probador de tracción. Se midieron tres secciones diferentes de cada muestra. Se reportó el promedio de las tres mediciones de cargas máximas (es decir, pico de fuerza). Se calcularon las resistencias mecánicas a la tracción matriciales (MTS) longitudinales y transversales utilizando la siguiente ecuación: $MTS = (carga\ máxima / \acute{a}rea\ en\ secci\acute{o}n\ transversal) \cdot (densidad\ por\ volumen\ de\ PTFE) / (densidad\ de\ la\ membrana\ porosa)$, en donde se tomó la densidad por volumen del PTFE como de aproximadamente 2,2 g/cm³.

Masa, Grosor, y Densidad de Membranas de Polietileno

- 35 Se cortaron con troquel las muestras de membrana para formar secciones circulares de aproximadamente 5,0 cm de diámetro para medir el peso (utilizando una balanza analítica Sartorius modelo MC210P) y el grosor (utilizando un micrómetro Starrett 3732XFL-1). Utilizando estos datos, se calculó la densidad con la siguiente fórmula: $\rho = m/(w \cdot l \cdot t)$, en

la que: ρ = densidad (g/cm^3): m = masa (g), w = anchura (cm), l = longitud (cm), y t = grosor (cm). Se reportó el promedio de tres mediciones.

Resistencia Mecánica a la Tracción (MTS) de Membranas de Polietileno

Se midió la carga de rotura a la tracción utilizando una máquina de ensayo de tracción INSTRON 5500R equipada con mordazas de caras planas y una celda de carga de 0,890 kN. La longitud del medidor era de aproximadamente 2,54 cm y la velocidad de cruceta era de aproximadamente 1000%/min. Las dimensiones de la muestra eran de aproximadamente 0,47 cm por aproximadamente 3,90 cm. Para las mediciones de resistencia mecánica superior, se orientó la dimensión más larga de la muestra en la dirección de resistencia mecánica más elevada. Para las mediciones MTS ortogonales, se orientó la dimensión más grande de la muestra perpendicular a la dirección de resistencia mecánica más elevada. Se midió el grosor de cada muestra utilizando un micrómetro Starrett 3732XFL-1; alternativamente, se puede utilizar cualquier medio adecuado para medir el grosor. Se probaron entonces las muestras individualmente en el probador de tracción. Se midieron cinco secciones diferentes de cada muestra. Se reportó el promedio de las Cinco mediciones de cargas máximas (es decir, pico de fuerza). Se calcularon las resistencias mecánicas a la tracción matriciales (MTS) longitudinales y transversales utilizando la siguiente ecuación: $\text{MTS} = (\text{carga máxima}/\text{área en sección transversal}) \times (\text{densidad por volumen de polietileno})/(\text{densidad de la membrana porosa})$, donde se tomó la densidad del polietileno para que sea de aproximadamente $0,94 \text{ g/cm}^3$.

Se midió la rigidez a la flexión siguiendo los procedimientos generales establecidos en ASTM D790. A menos que estén disponibles las muestras de ensayo grandes, la muestra de ensayo debe ser reducida a escala. Las condiciones de ensayo fueron las siguientes. Se midieron las muestras de valva en un aparato de ensayo de curvado de tres puntos que emplea salientes agudos colocados de forma horizontal aproximadamente a 5,08 mm entre sí. Se utilizó una barra de acero de aproximadamente 1,34 mm de diámetro que pesa aproximadamente 80 mg para causar desviación en la dirección y (hacia abajo), y no se restringieron las muestras en la dirección x. Se colocó lentamente la barra de acero en el punto central de la muestra de membrana. Después de esperar aproximadamente 5 minutos, se midió la desviación y. La desviación de vigas elásticas soportadas como anteriormente puede ser representada por: $d = F \cdot L^3 / 48 \cdot EI$, donde F (en Newtons) es la carga aplicada en el centro de la longitud de la viga, L (metros), así $L = \frac{1}{2}$ distancia entre salientes de suspensión, y EI es la rigidez de curvado (Nm). A partir de esta relación se puede calcular el valor de EI . Para una sección transversal rectangular: $I = \frac{1}{12} w^3 t$, donde I = momento de inercia en sección transversal, t = grosor de muestra (metros), w = anchura de muestra (metros). Con esta relación, se puede calcular el módulo de elasticidad medio sobre el rango medido de desviación de curvado.

Mediciones de Área

Se midió el área por unidad de masa (área específica), expresada en unidades de m^2/g , de la membrana de polímero microporoso utilizando el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un Analizador de Adsorción de Gas Coulter SA3100 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA). Se cortó una muestra desde el centro de la lámina de membrana de polímero microporoso y se colocó en un tubo de muestra pequeño. La masa de la muestra fue de aproximadamente 0,1 a 0,2 gramos. Se colocó el tubo en el Liberador de Gases de área Coulter SA-Prep, (Modelo SA-PREP, P/N 5102014) de Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA y se purgó a 110°C durante 2 horas con helio. Se retiró entonces el tubo de muestra del Liberador de Gases SA-Prep y se pesó. Se colocó entonces el tubo de muestra en el Analizador de Adsorción de Gas SA3100 y se realizó el análisis de área de BET de acuerdo con las instrucciones del instrumento utilizando helio para calcular el espacio libre y el nitrógeno como el gas de adsorción. Se registró una sola medición para cada muestra.

Es útil convertir el área específica expresada en unidades de m^2/g en un área específica expresada en unidades de m^2/cc con el fin de comparar las áreas específicas de materiales de diferentes densidades. Para hacer esto, multiplicar el área específica en m^2/g por la densidad del material de muestra expresada en g/cc . Se tomó la densidad de PTFE para que sea $2,2 \text{ g/cc}$ y se tomó la densidad de polietileno para que sea $0,98 \text{ g/cc}$.

REIVINDICACIONES

1. Una válvula, que comprende:
una estructura de soporte, y
estando soportada al menos una valva sobre la estructura de soporte y móvil entre las posiciones abierta y cerrada,
5 incluyendo cada valva un material compuesto que comprende al menos una membrana de polietileno poroso y un material elastómero, comprendiendo la al menos una membrana de polietileno poroso fibras que definen el espacio entre ellas, definiendo poros el espacio entre las fibras, estando dispuesto el material elastómero sustancialmente en todos los poros, en donde un diámetro de una mayoría de las fibras es menor que 1 μm y/o el tamaño de poro es menor que 5 μm .
2. La válvula de la reivindicación 1, en la que el material elastómero es silicona, un fluoroelastómero, un uretano o un copolímero TFE/PMVE.
10
3. La válvula de la reivindicación 2, en la que el material elastómero comprende un copolímero TFE/PMVE que comprende entre 40 y 80 por ciento en peso de perfluorometil vinil éter y de forma complementaria 60 y 20 por ciento en peso de tetrafluoroetileno.
4. La válvula de la reivindicación 1, en la que la membrana de polietileno poroso tiene una resistencia mecánica a la tracción
15 matricial al menos en una dirección mayor que 150 MPa.
5. La válvula de la reivindicación 1, en la que la valva tiene un grosor de menos de 350 μm .
6. La válvula de la reivindicación 1, en la que el material compuesto comprende más de dos capas de la membrana de polietileno poroso.
7. La válvula de la reivindicación 6, en la que la valva comprende envolturas de solapamiento del material compuesto, en
20 donde las capas de la membrana de polietileno poroso sintético están definidas por un número de envolturas de solapamiento del material compuesto.
8. La válvula de la reivindicación 1, en la que los poros tienen un tamaño de poro menor que 1 μm o menor que 0,1 μm .
9. La válvula de la reivindicación 1 o 7, en la que la valva tiene una relación de grosor de valva (μm) a número de capas de membrana de polietileno poroso de menos de 20.
- 25 10. La válvula de la reivindicación 1, en la que el tamaño de poro es menor que 5 μm y en la que la valva tiene al menos 10 capas y el material compuesto que comprende menos del 50% de membrana de polietileno poroso en peso.
11. La válvula de cualquier reivindicación anterior, en la que el material compuesto comprende material elastómero en peso en un intervalo del 10% al 90%.
12. La válvula de la reivindicación 11, en la que los poros están definidos por una estructura fibrosa que comprende fibras
30 que tienen un diámetro medio de fibra de menos de 1 μm o menos de 0,1 μm .
13. La válvula de la reivindicación 1, en la que la al menos una membrana de polietileno poroso comprende sustancialmente solo fibras.
14. La válvula de la reivindicación 2, en la que la silicona está dispuesta sustancialmente en todos los poros de la membrana de polietileno poroso, y en la que la válvula puede ser accionable para ser una válvula cardíaca protésica.
- 35 15. La válvula de la reivindicación 6 u 11, en la que la valva tiene al menos 10 capas de membrana de polietileno poroso y el material compuesto comprende menos del 50% de membrana de polietileno sintético en peso.

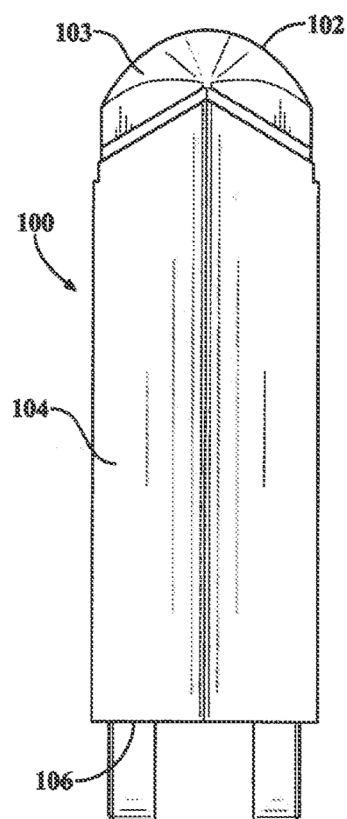


FIG. 1A

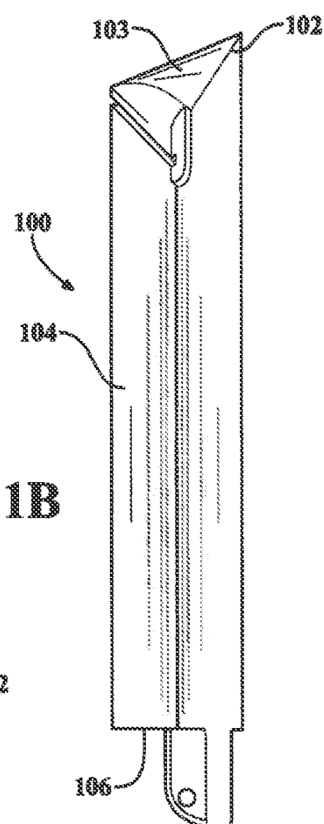


FIG. 1B

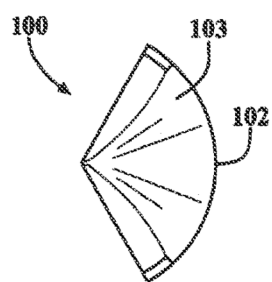


FIG. 1C

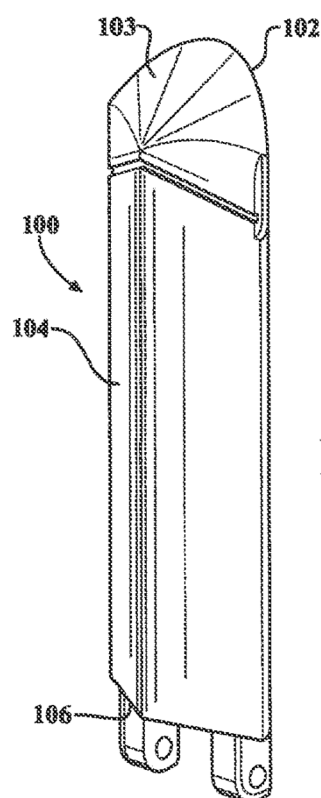


FIG. 1D

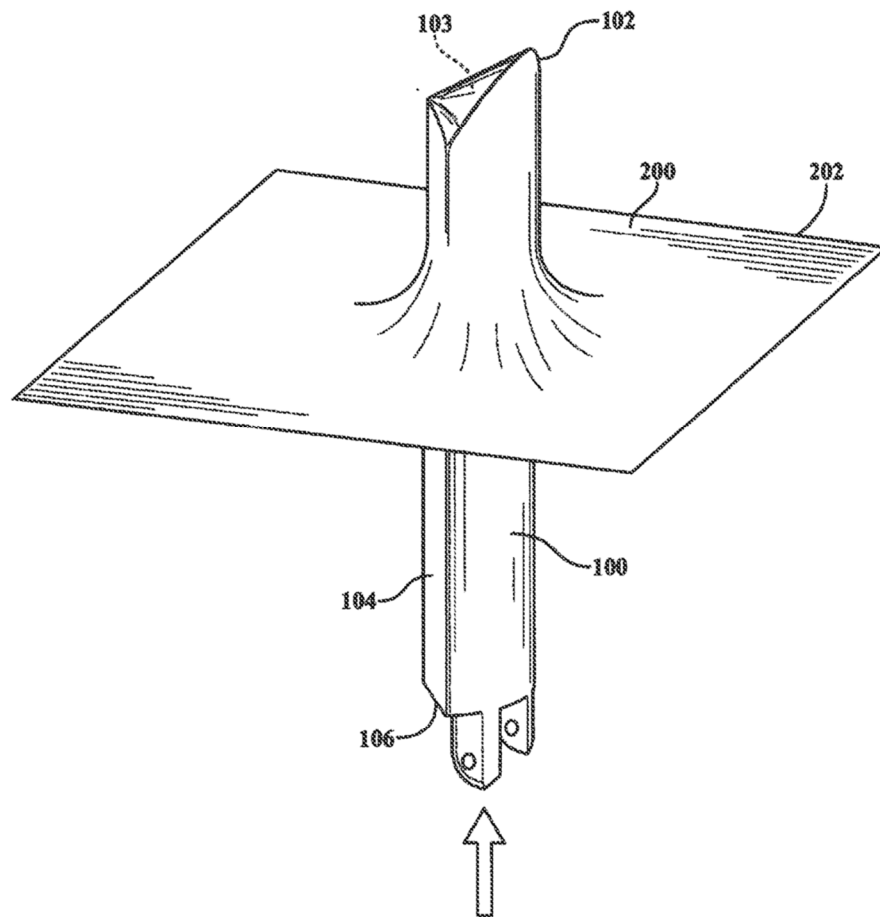


FIG. 2A

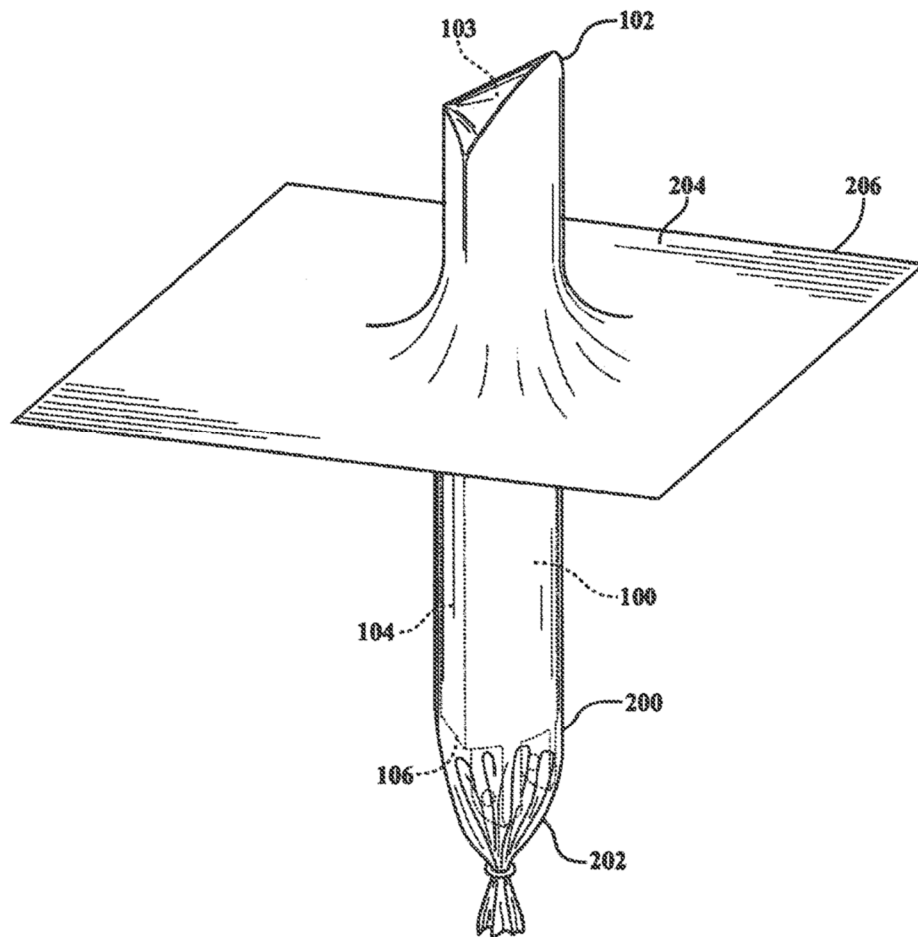
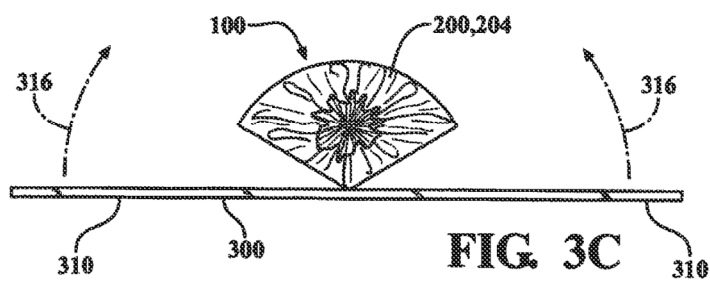
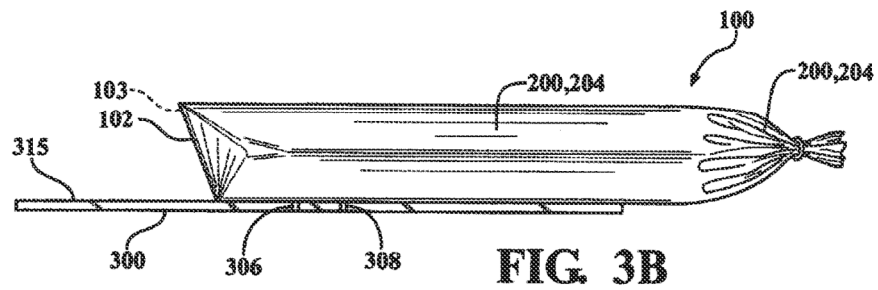
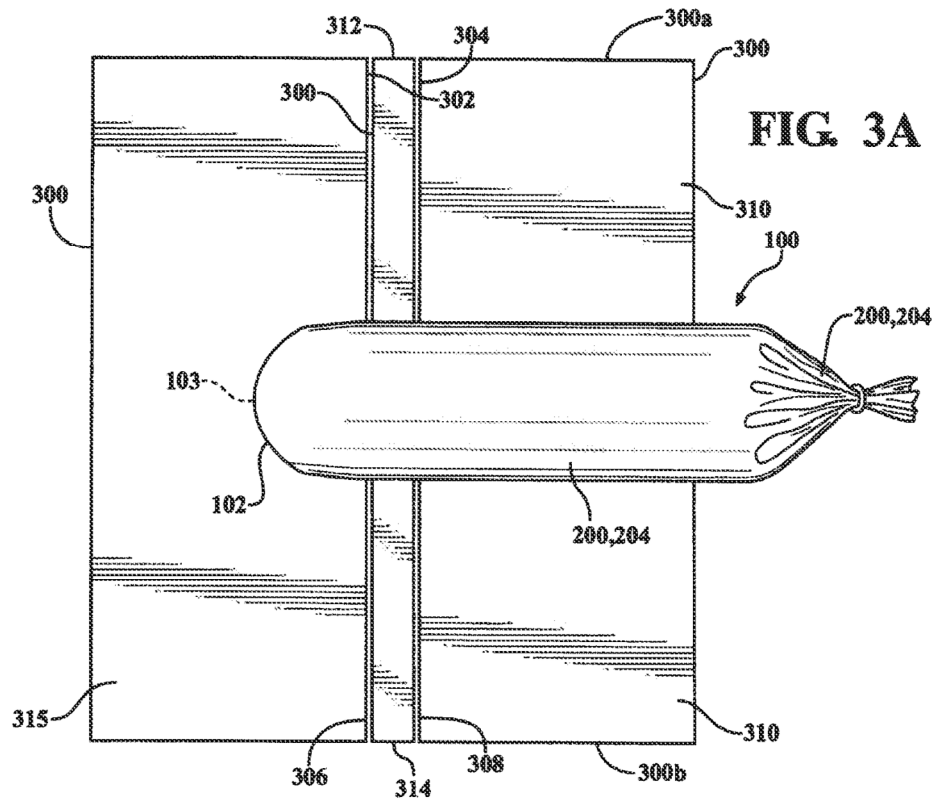
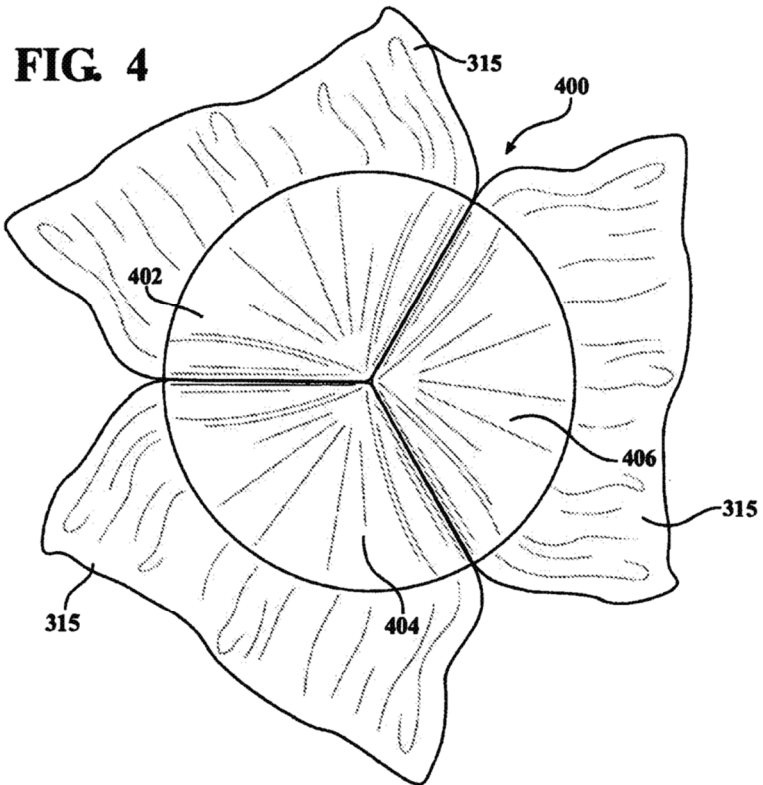
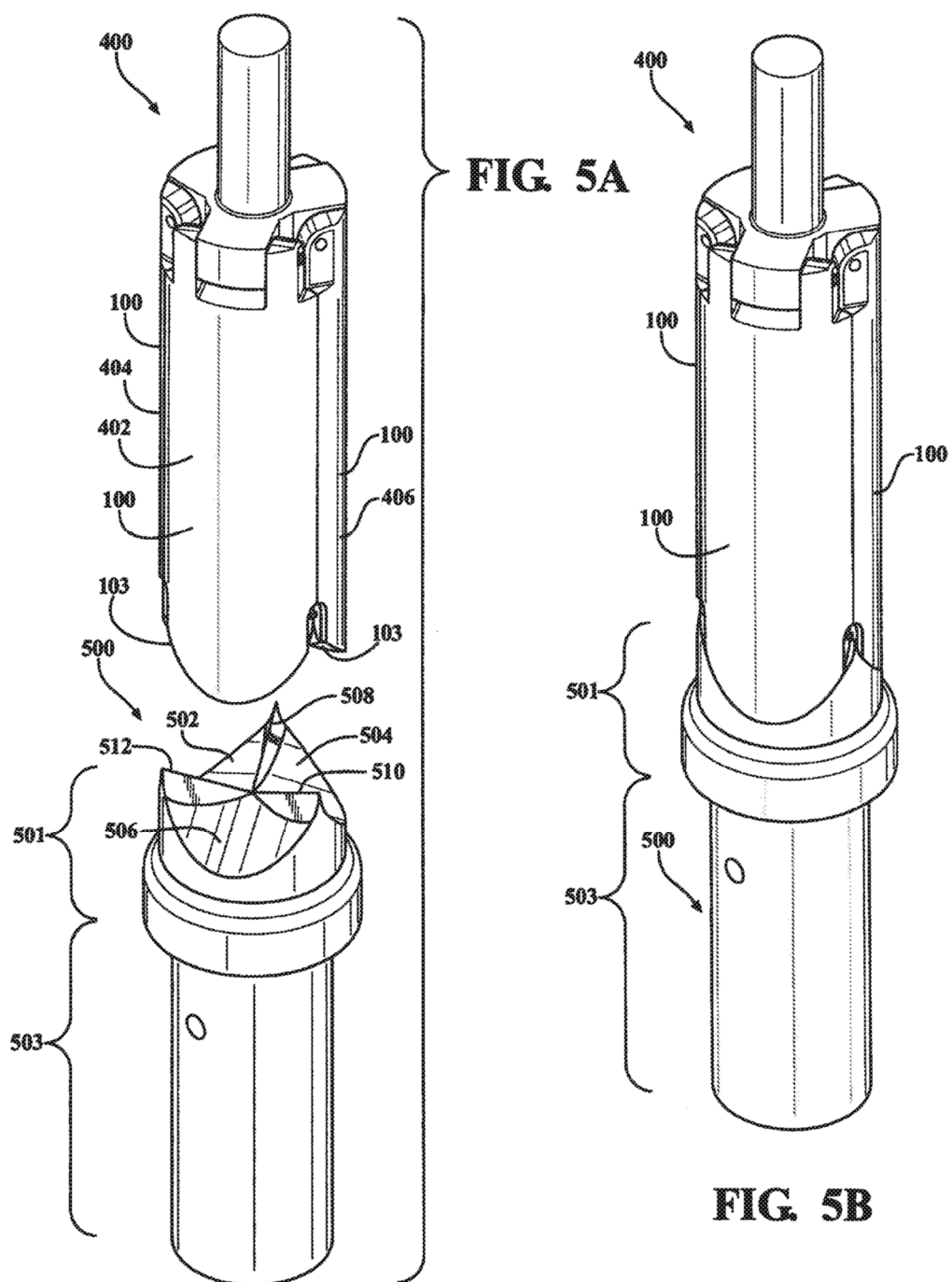


FIG. 2B







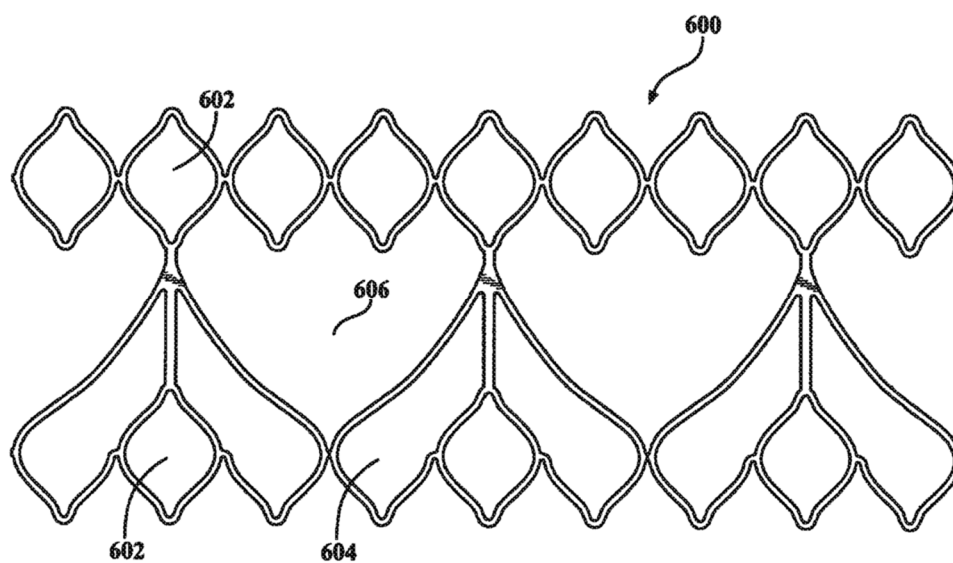


FIG. 6A

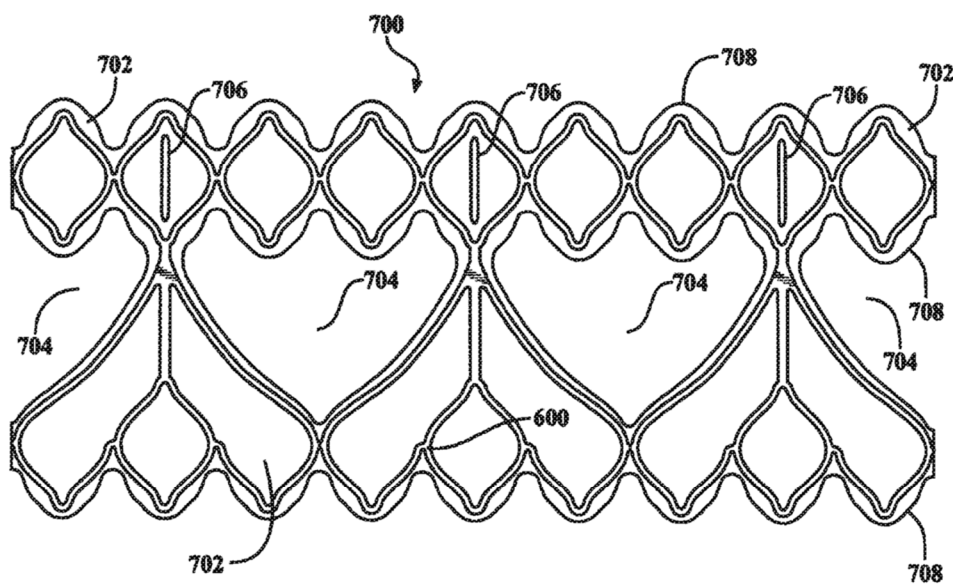


FIG. 6B

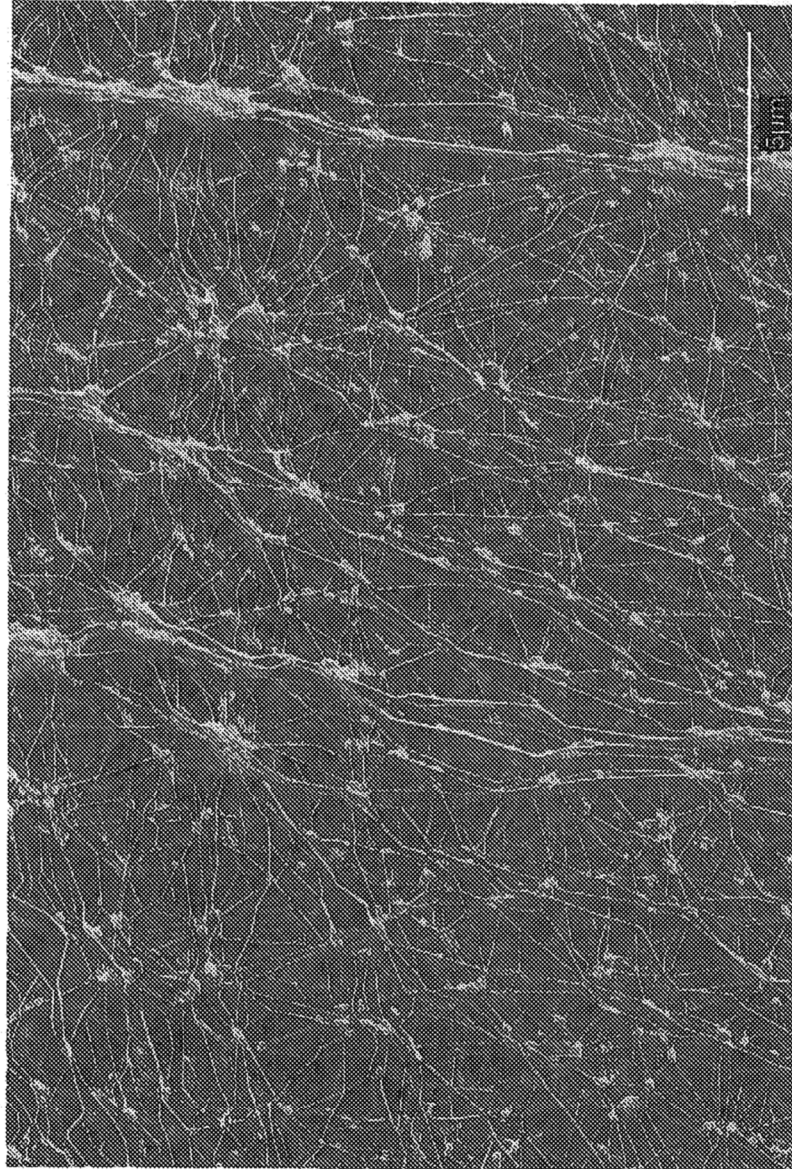


FIG 7A

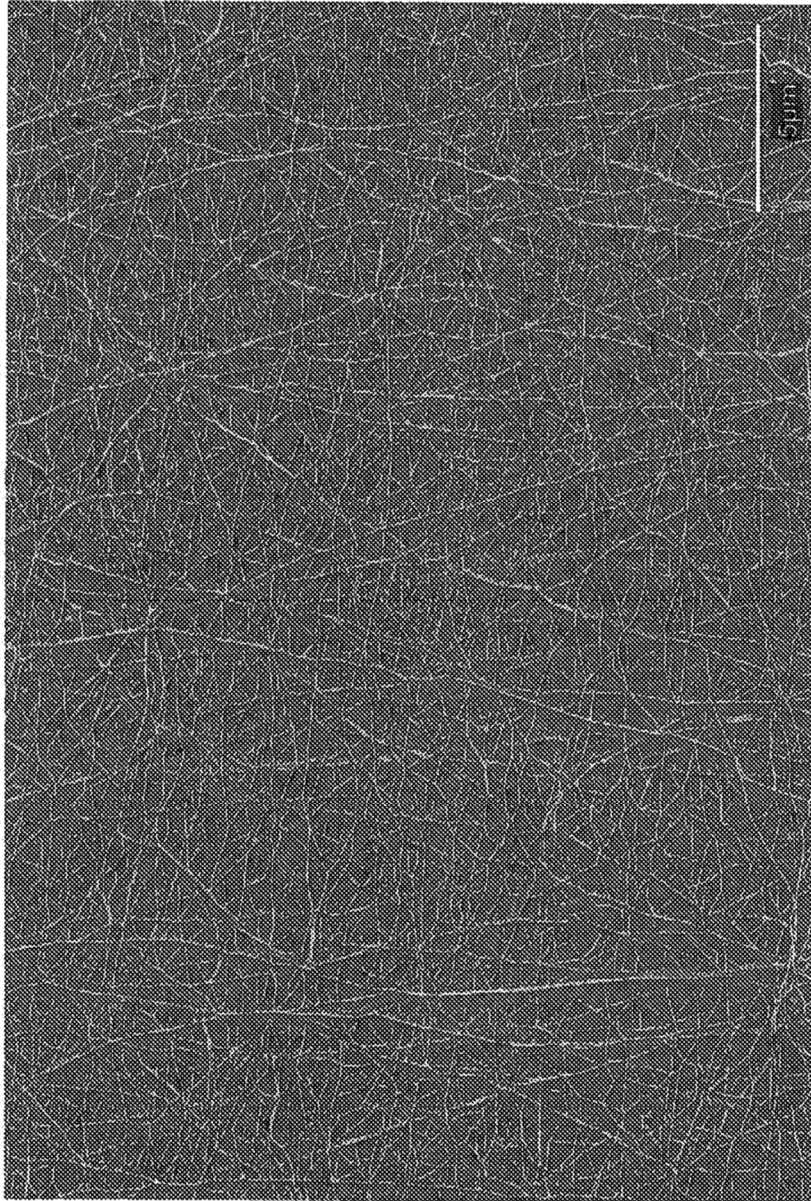


FIG. 7B

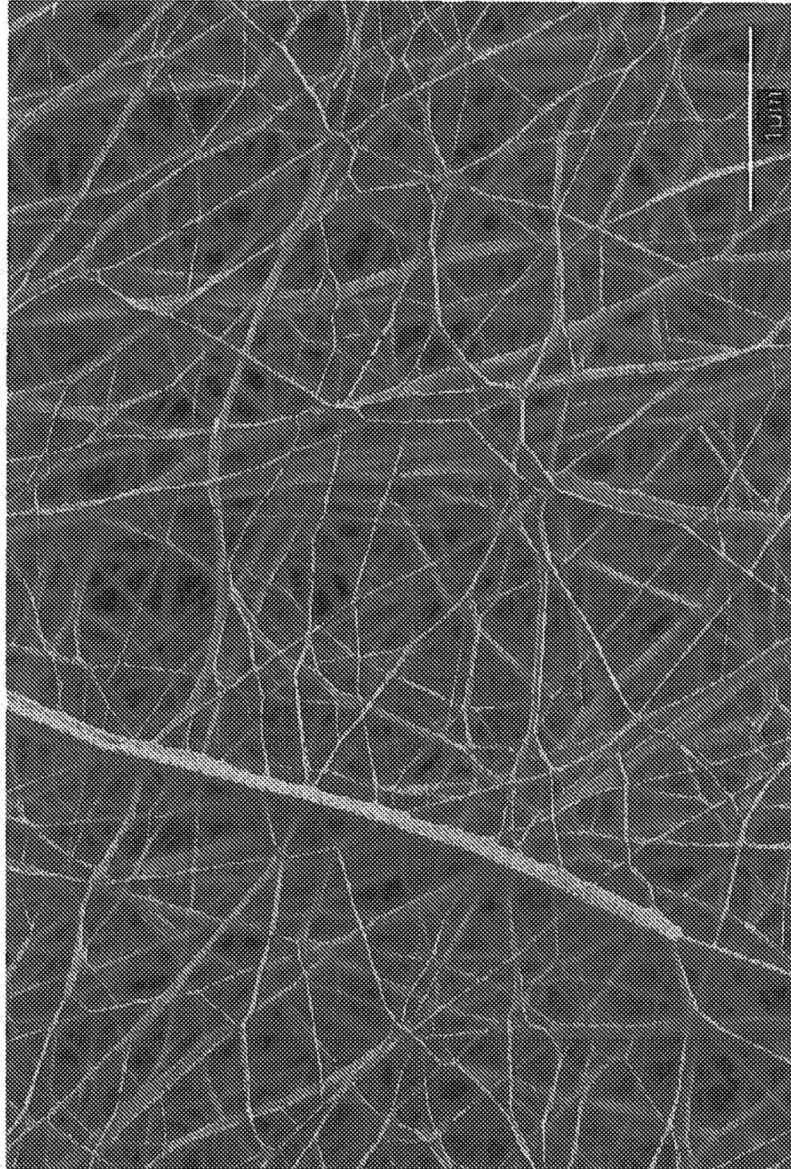
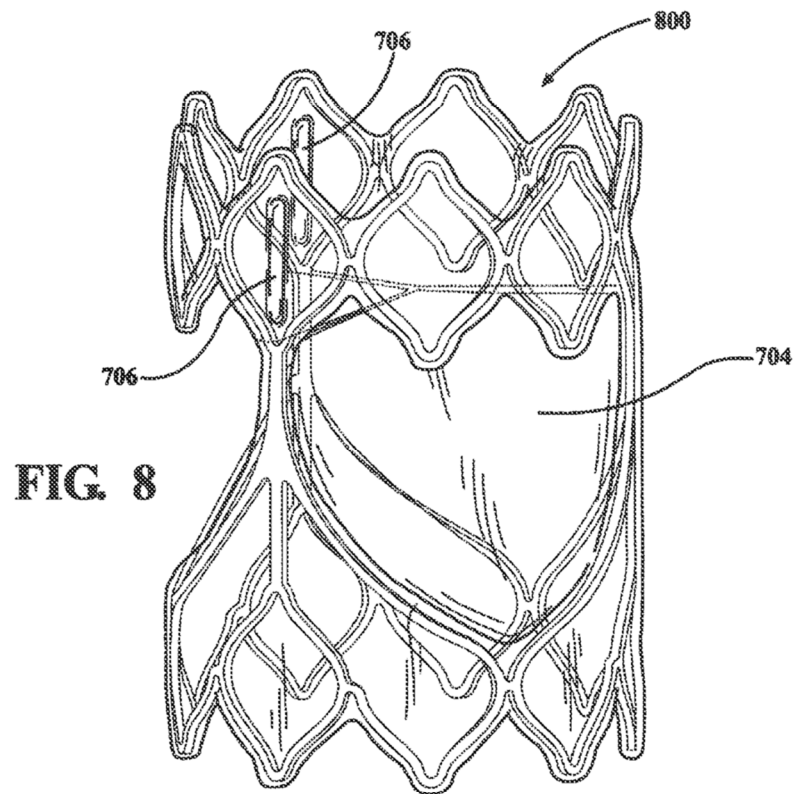


FIG 7C



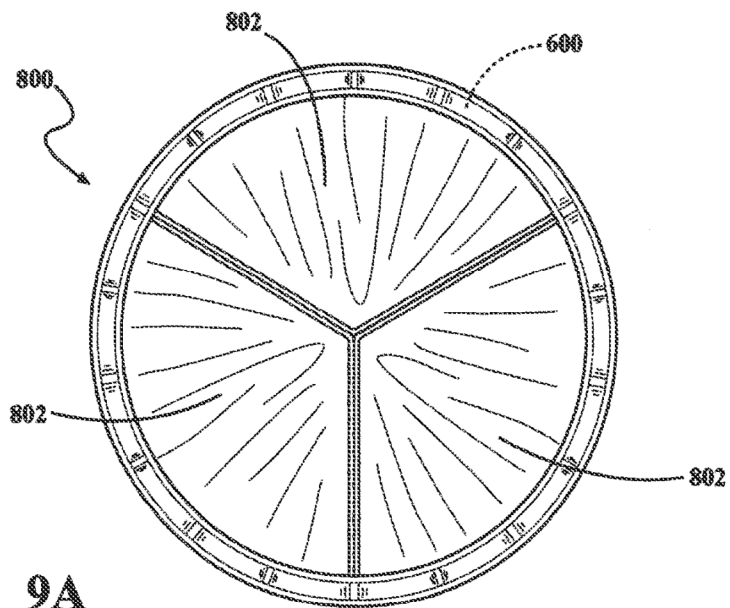


FIG. 9A

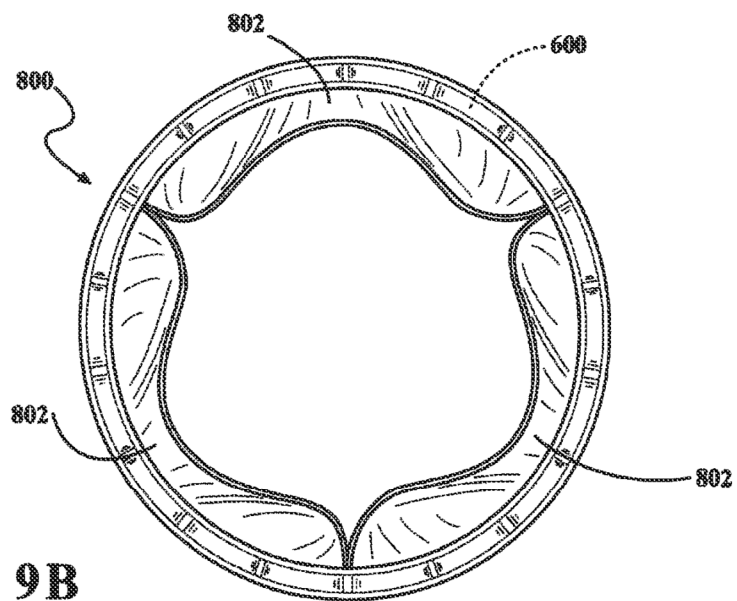


FIG. 9B

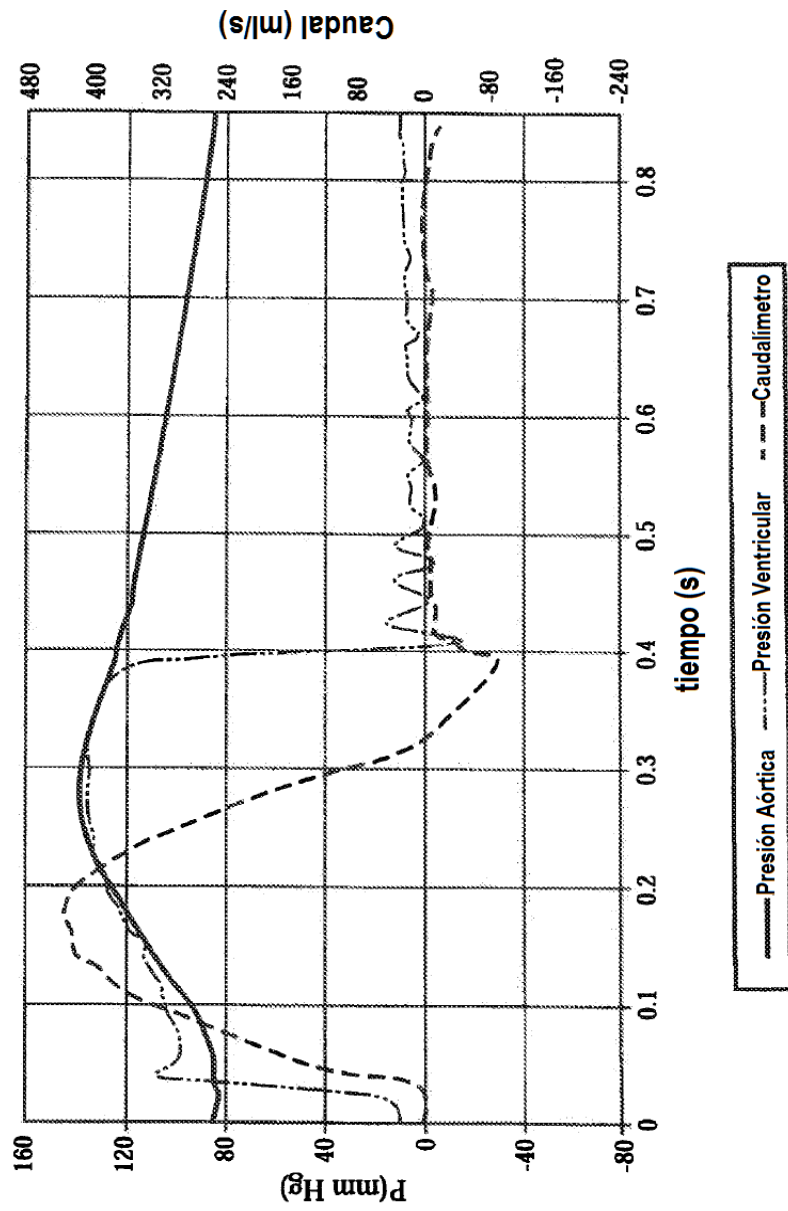


FIG. 10

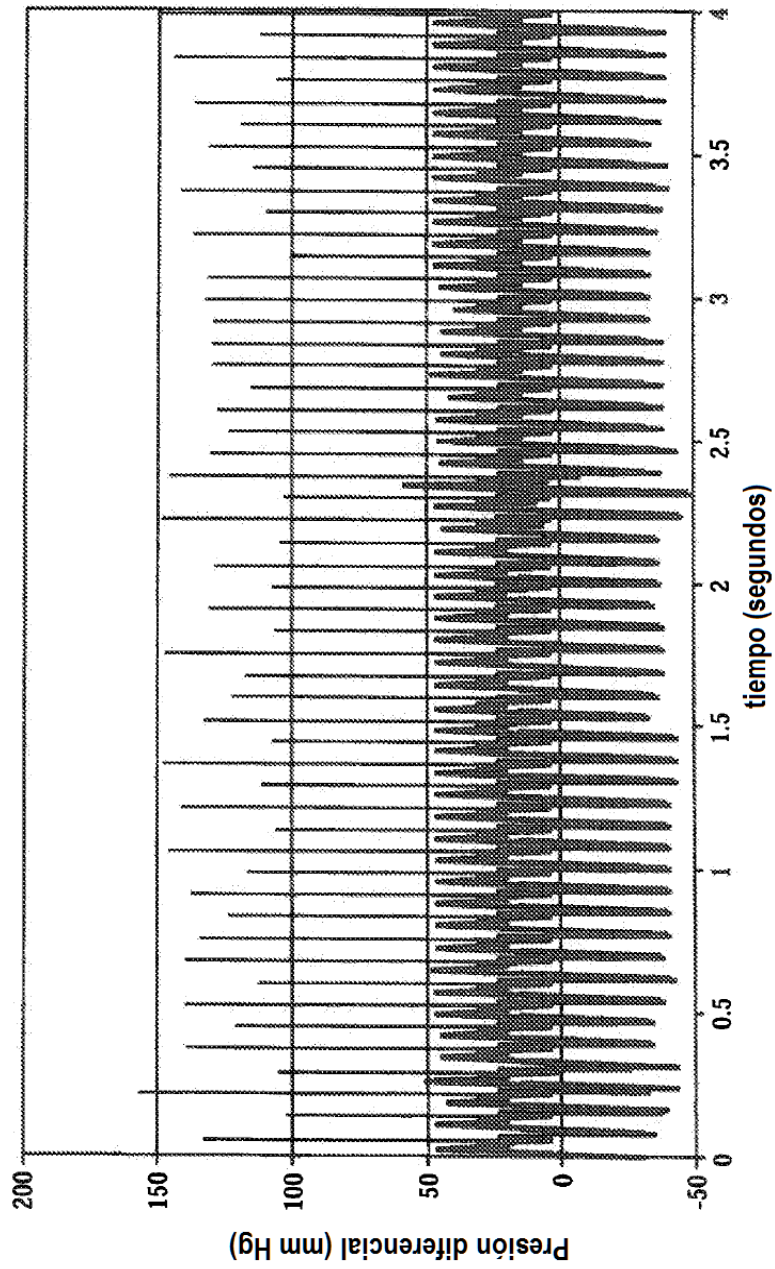


FIG. 11A

FIG. 11B

Estadísticas sobre Picos de Presión						
Picos de Presión						
133.61	103.76	158.54	107.03	139.99	121.69	139.99
Recorrido #				586	Velocidad (cpm)	
Sello de Tiempo				5/11/2009@10:31 AM		
ID				87905 PPT PAIT (sin E pp91)		
Presión Objetivo (mmHg)				95.00		
Elementos de Dato/ciclo				77.02		
# de Picos				51		
Máx. de Picos				158.54		
Mín. de Picos				101.85		
Media				126.87		
Desviación Estándar				14.77		
# Por debajo de Objetivo				0		
% Por debajo de Objetivo				0.00		
Distancia Objetivo desde Media (Est.)				-2.16		
% Téorico Por debajo de Objetivo				1.55		
(5% cuando - 1,645 Desv. Estándar						

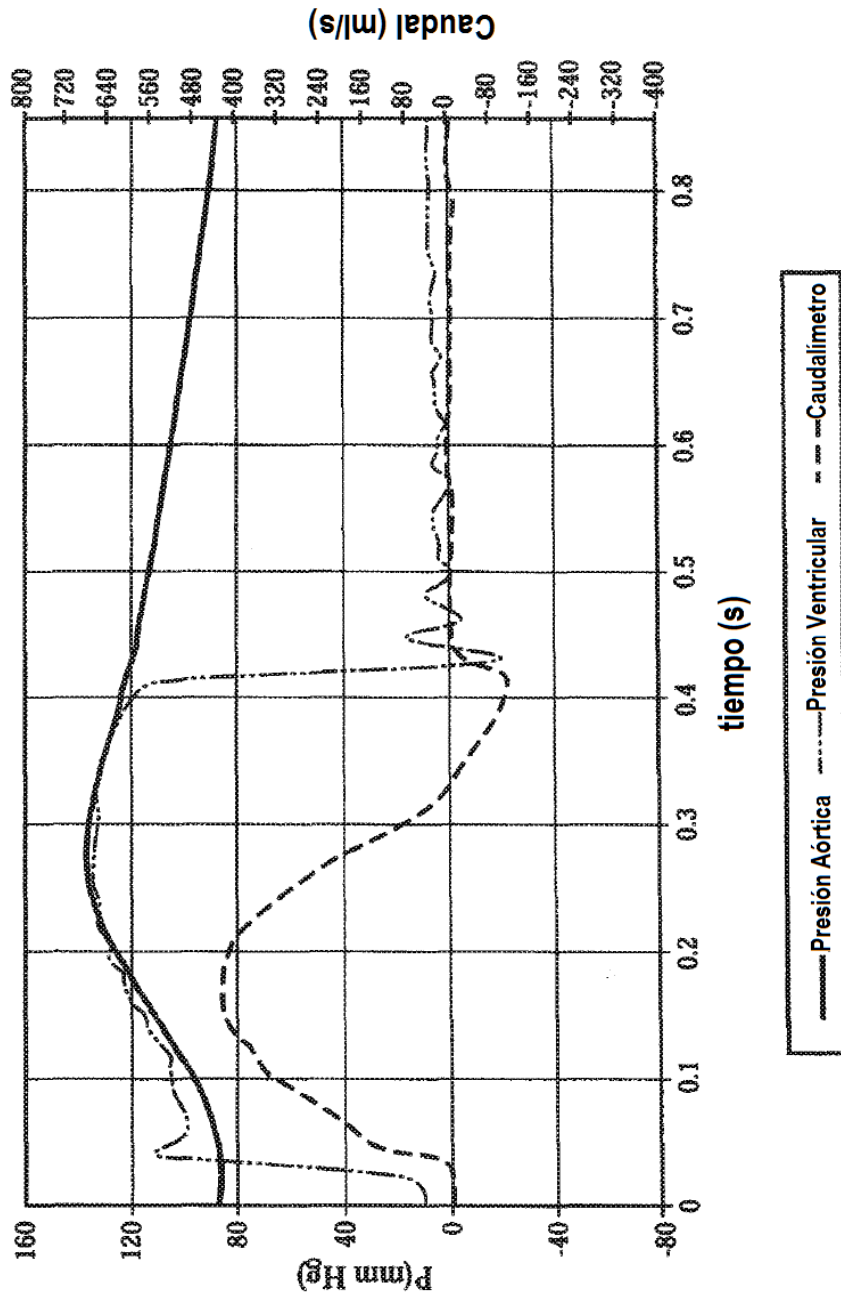


FIG. 12A

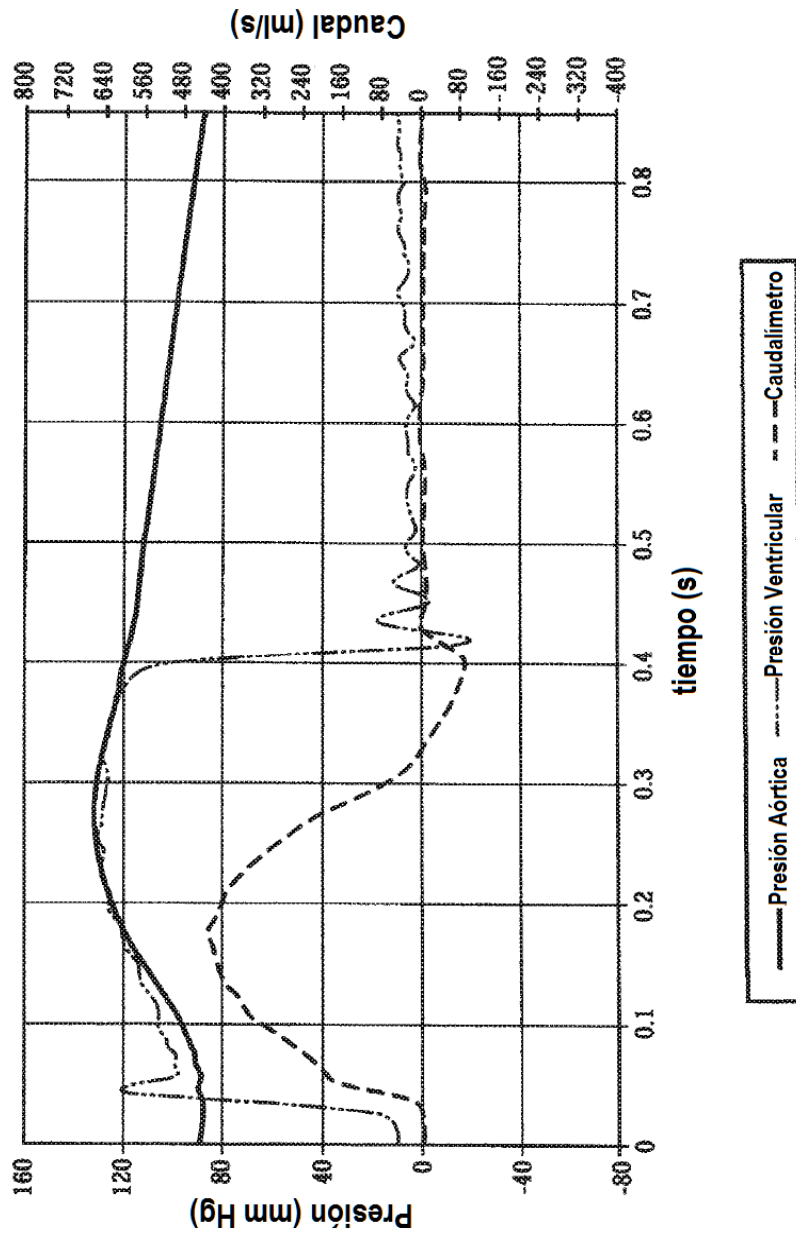


FIG. 12B

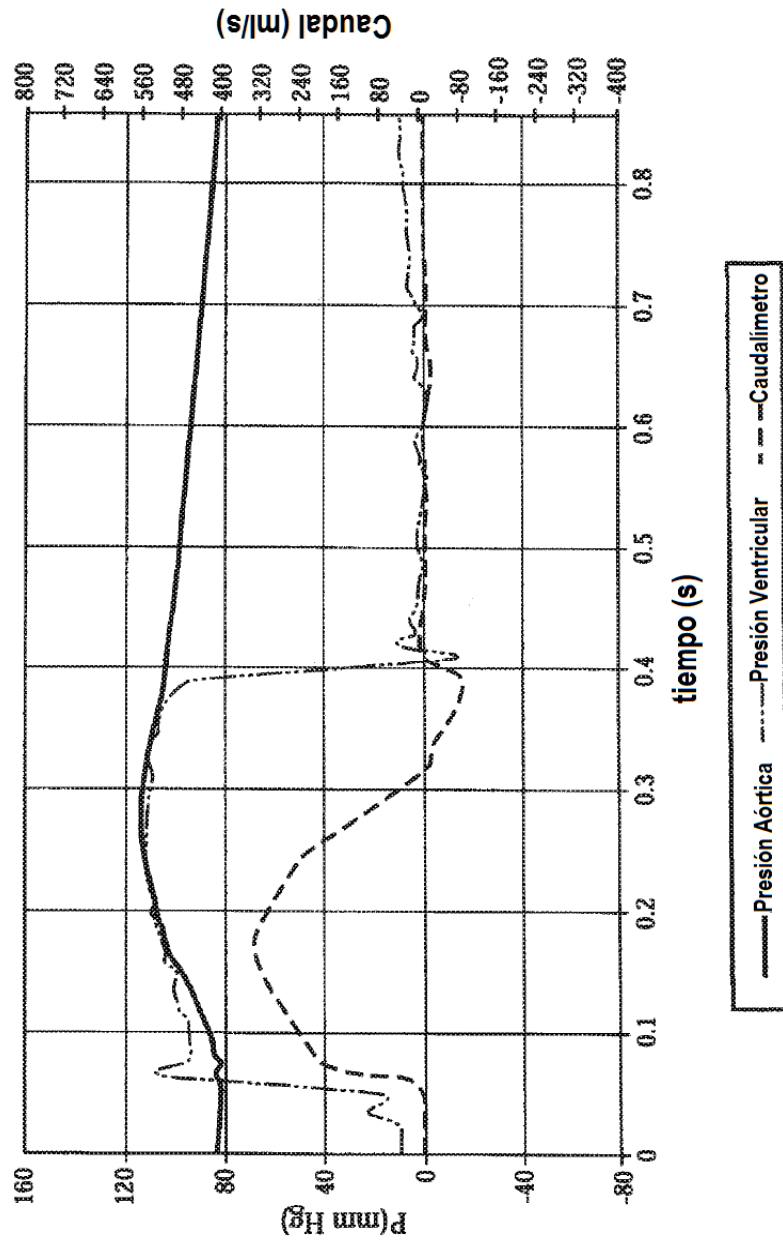


FIG. 13A

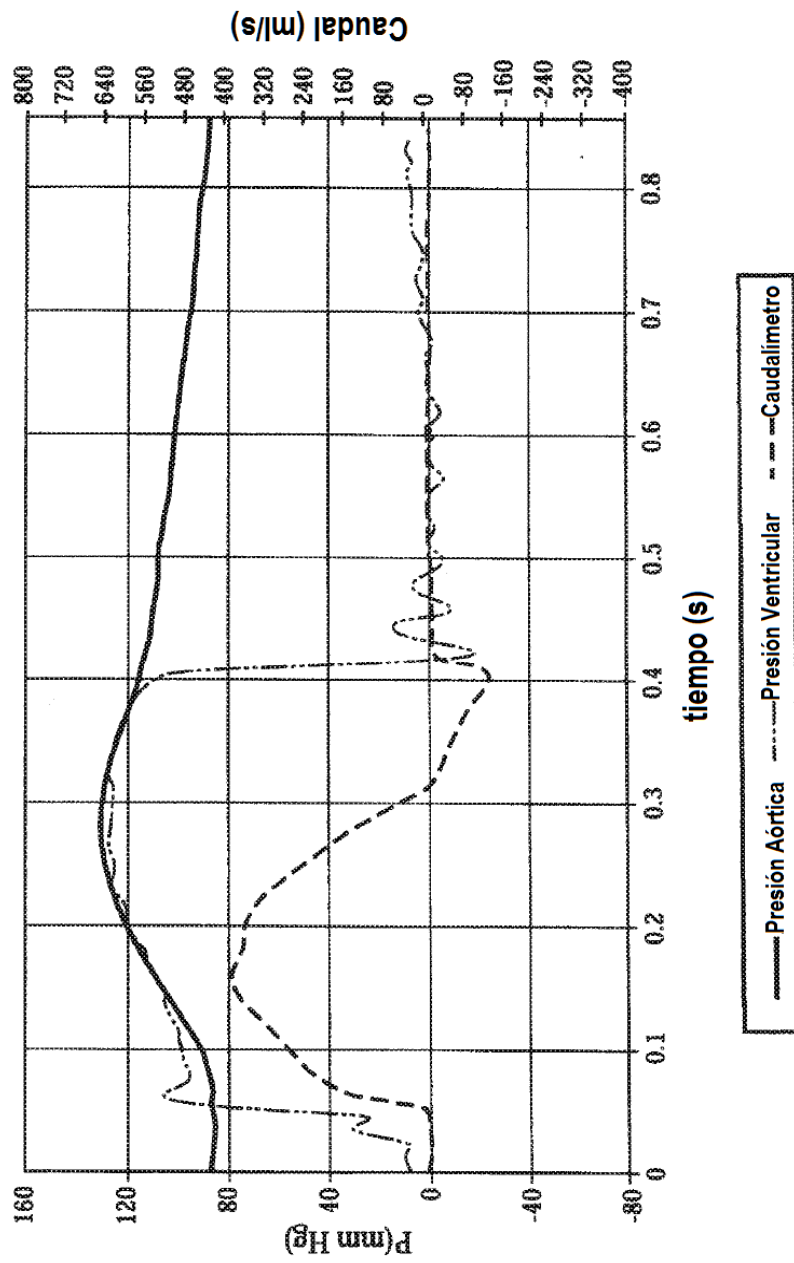


FIG. 13B

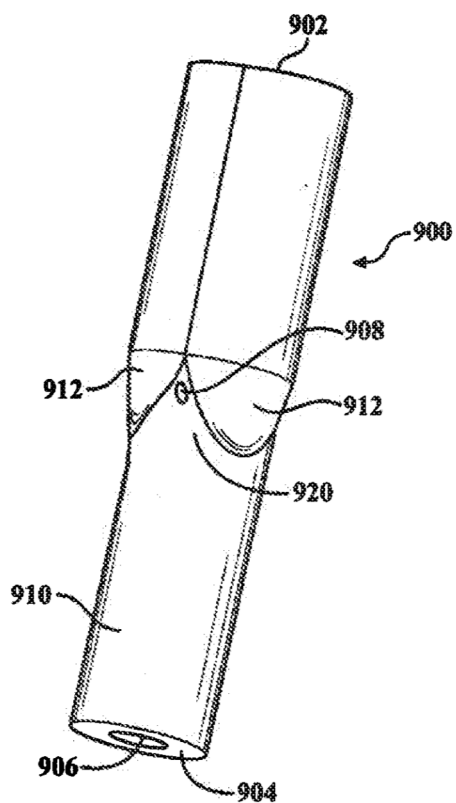


FIG. 14

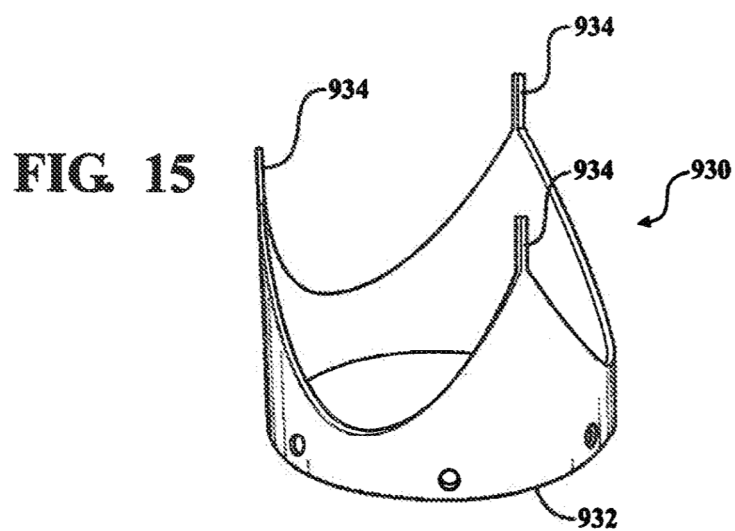


FIG. 15

FIG. 16

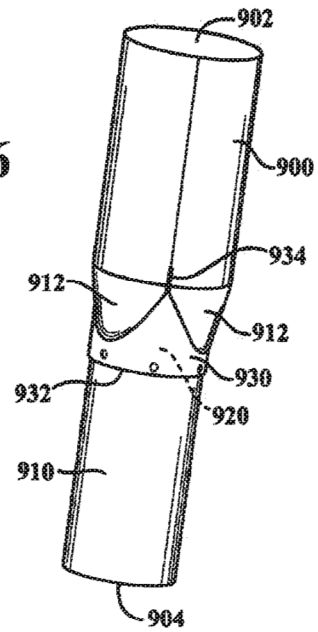


FIG. 17

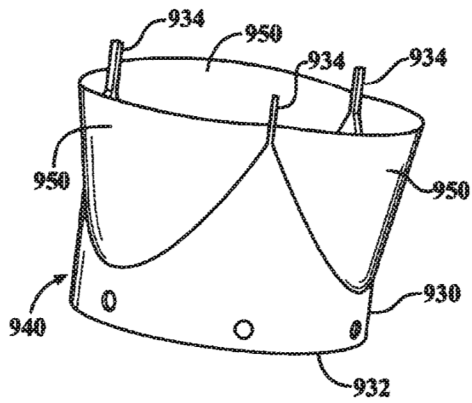


FIG. 18

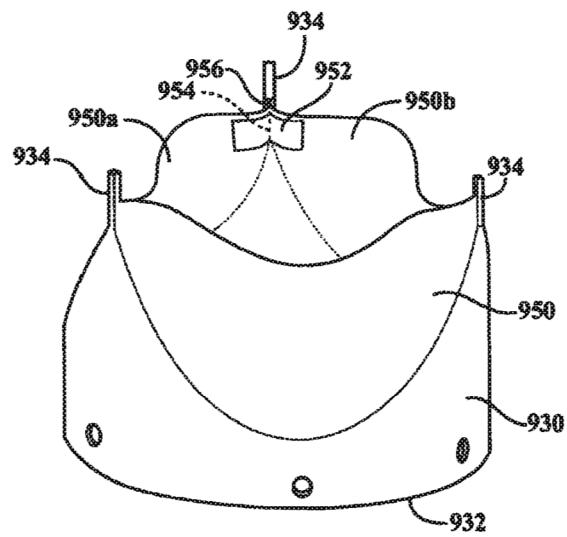


FIG. 19

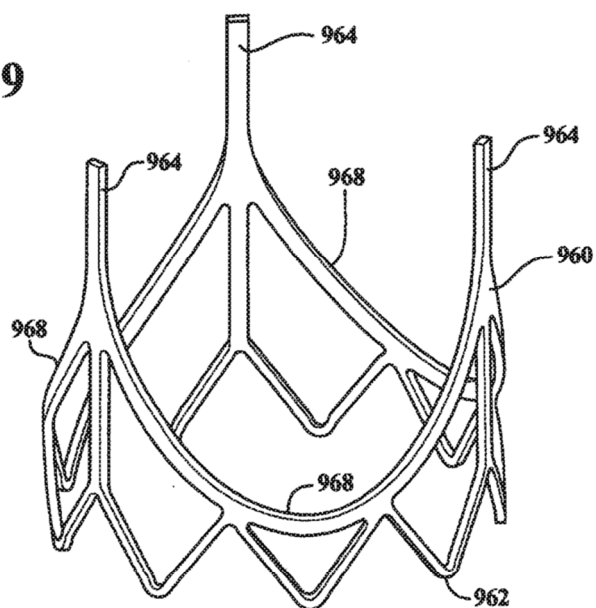


FIG. 20

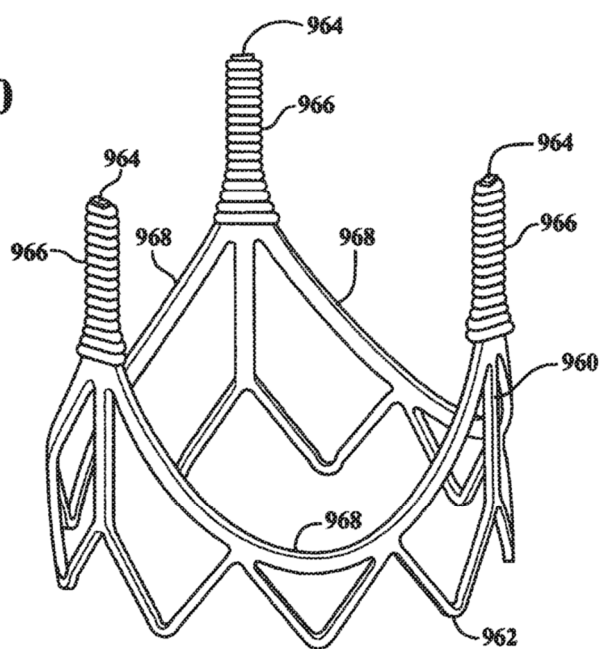


FIG. 21

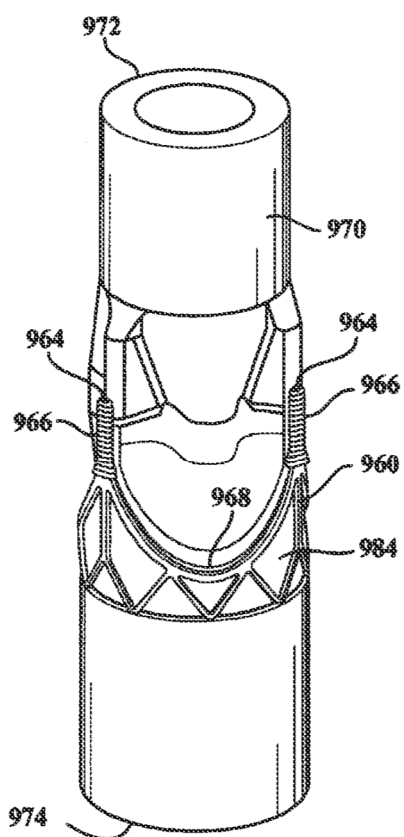
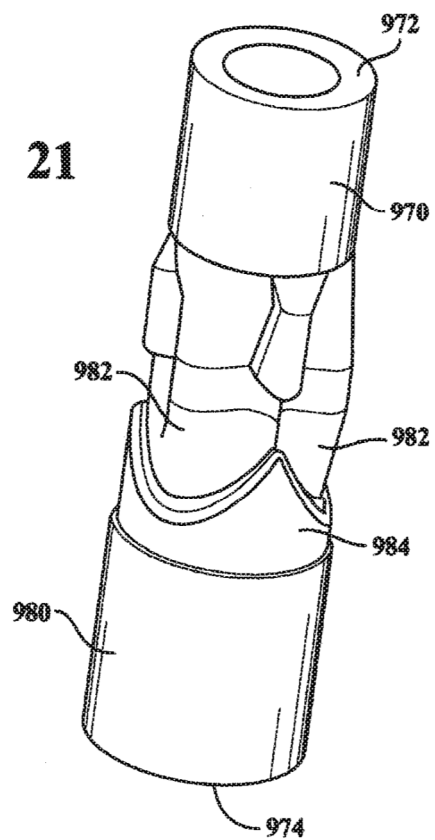


FIG. 22

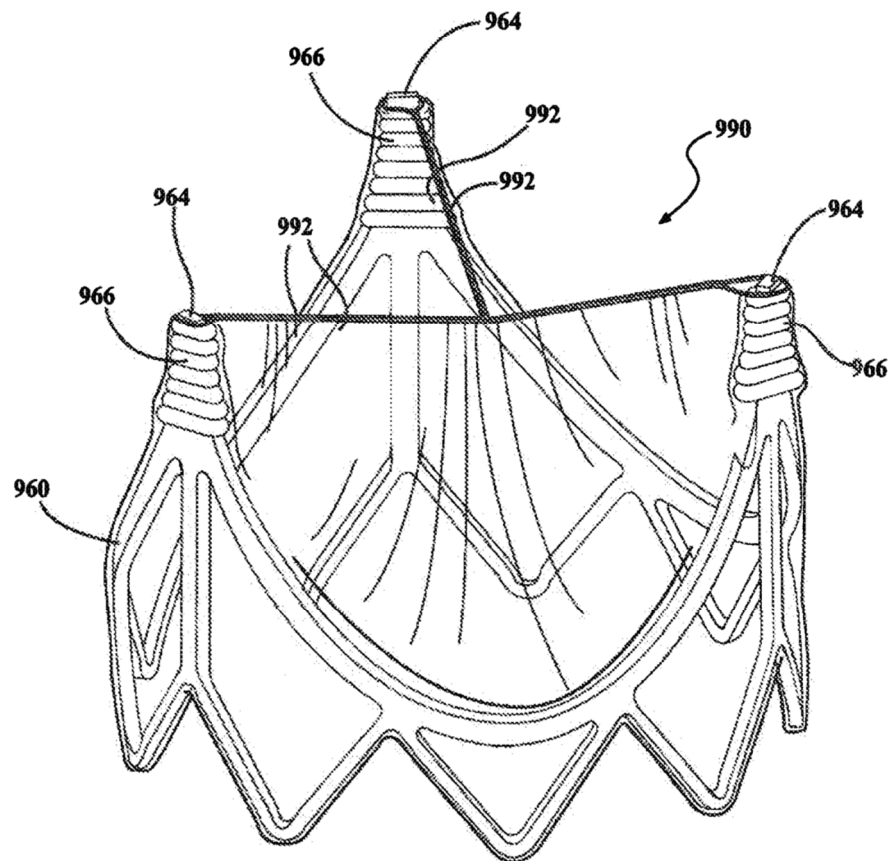


FIG. 23

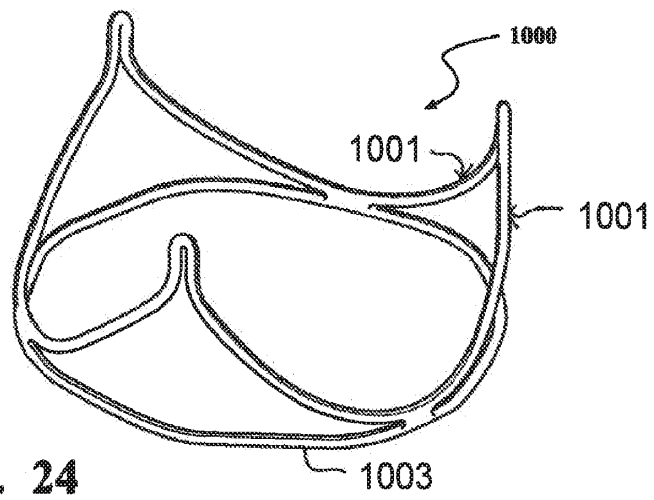
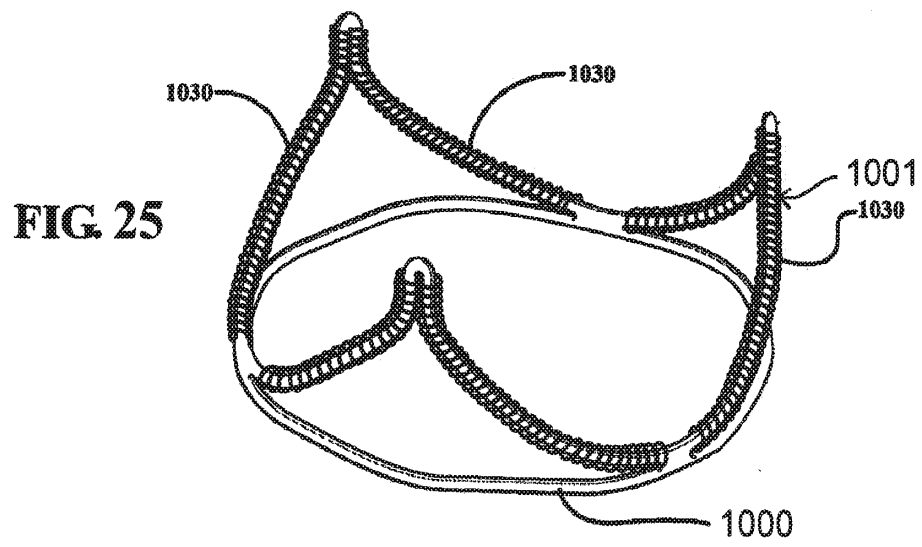


FIG. 24



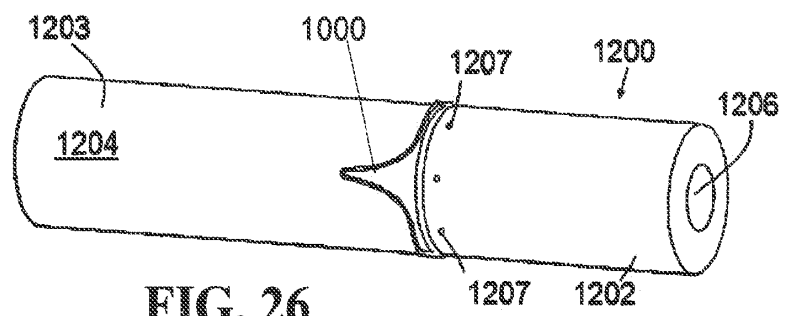


FIG. 26

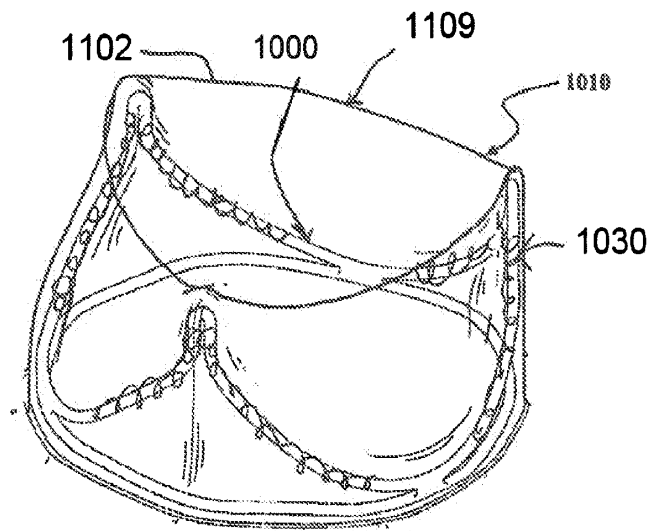


FIG. 27

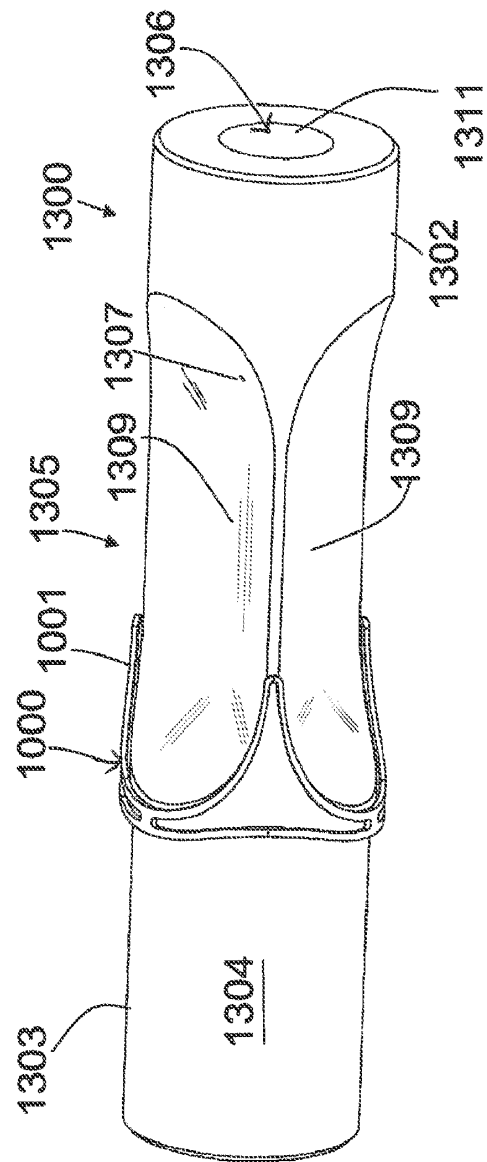
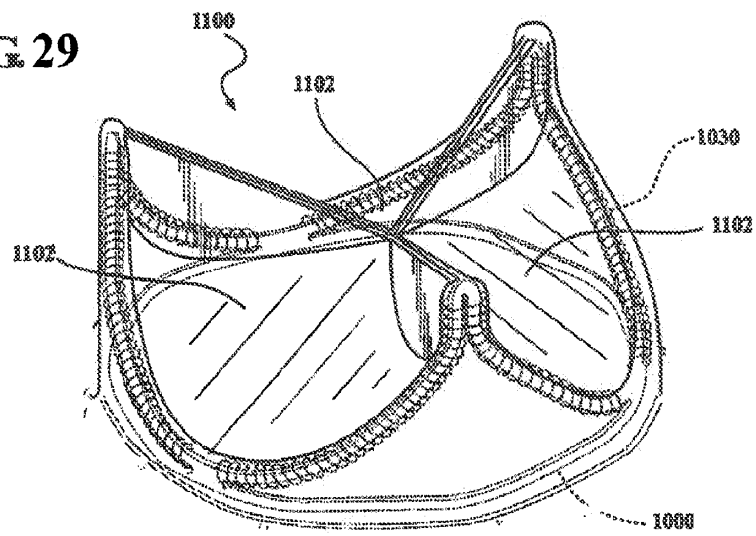


FIG. 28

FIG. 29



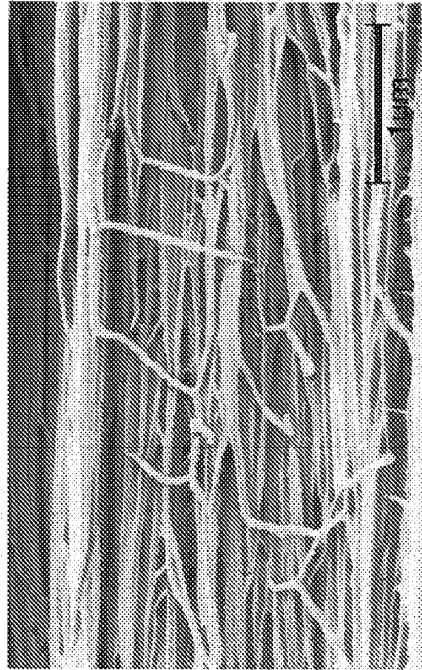


FIG. 30B

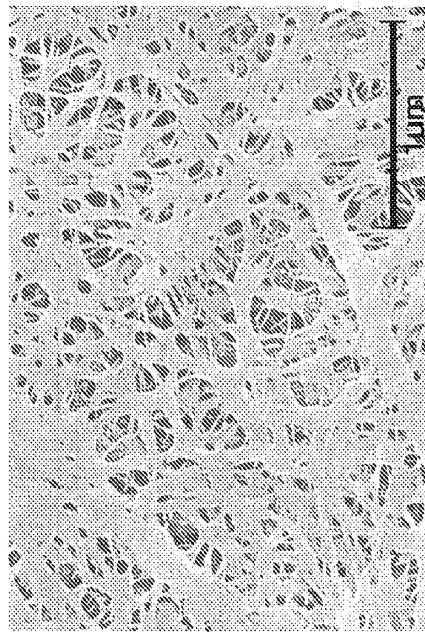


FIG. 30A

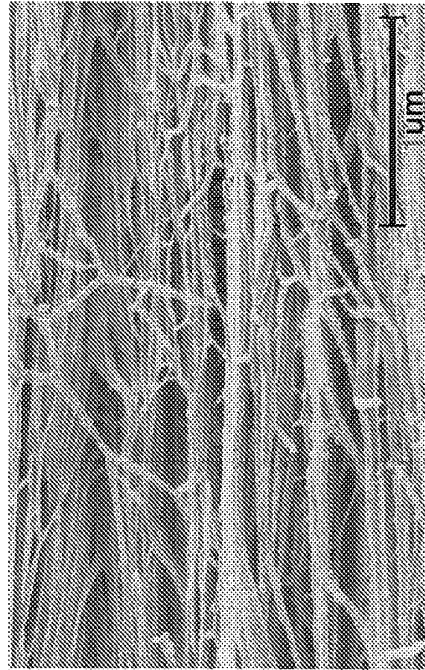


FIG. 31B

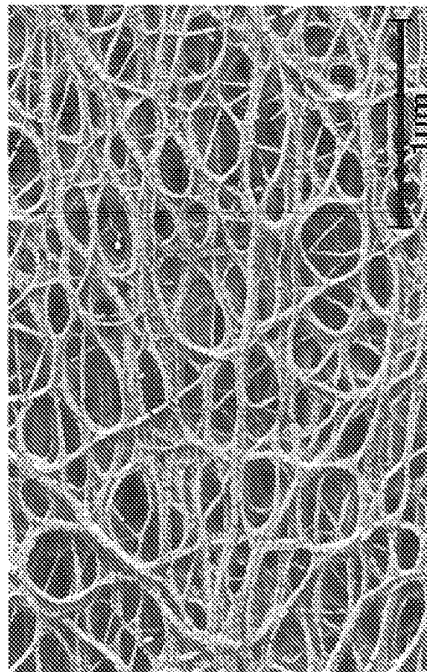


FIG. 31A