

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 905**

51 Int. Cl.:
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07868409 .9**
96 Fecha de presentación: **10.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2089071**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Válvula cardiaca bioprotésica con polifosfaceno**

30 Prioridad:
10.10.2006 US 828840 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**CELONOVA BIOSCIENCES, INC.
49 SPRING STREET
NEWNAN, GA 30263, US**

72 Inventor/es:
**GORDY, Thomas, A.;
UNG, Neng, S.;
FRITZ, Ulf y
FRITZ, Olaf**

74 Agente/Representante:
Arpe Fernández, Manuel

ES 2 378 905 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 bioprotésica con polifosfaceno.

CAMPO DE LA INVENCION

5 **[0001]** La presente invención se refiere a implantes bioprotésicos, tales como válvulas cardíacas bioprotésicas que presentan propiedades antitrombogénicas, de biocompatibilidad y de hemocompatibilidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **[0002]** Las válvulas cardíacas desempeñan un papel fundamental en la función circulatoria, al mantener el flujo sanguíneo unidireccional abriéndose y cerrándose como resultado de las diferencias de presión acaecidas en cualquiera de sus lados. No obstante, las válvulas cardíacas naturales pueden presentar disfunciones debido a una pluralidad de causas patológicas, tales como la estenosis y la insuficiencia. Una válvula cardíaca estenótica no se abre por completo, debido a la rigidificación del tejido valvular, por lo que el corazón precisa efectuar un mayor trabajo para obligar a la sangre a pasar a través de la válvula. Una insuficiencia valvular provoca una circulación ineficaz de la sangre, al permitir el reflujo de la sangre a su cámara de origen.

15 **[0003]** En muchos pacientes se puede sustituir una válvula cardíaca enferma por una válvula cardíaca protésica. Las válvulas protésicas pueden clasificarse de forma amplia en dos tipos principales: mecánicas y bioprotésicas. Las válvulas mecánicas se construyen exclusivamente a partir de materiales sintéticos, y resultan excelentes en lo que respecta a su durabilidad. Las válvulas cardíacas mecánicas tradicionales pueden generar unas adecuadas características de rendimiento en términos de flujo y pueden durar más que las válvulas bioprotésicas, aunque las válvulas mecánicas presentan una serie de desventajas. Las válvulas cardíacas mecánicas requieren una
20 prolongada terapia anticoaguladora, que a veces puede ser de por vida, para reducir el riesgo de trombosis y embolismo. Dicho régimen convierte en la práctica a los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en personas situadas al borde de la hemofilia. Asimismo, los pacientes que llevan válvulas cardíacas mecánicas están sujetos a unas estrictas limitaciones en materia de dieta y/o de actividad, y la válvula cardíaca mecánica puede producir un molesto sonido de "clic".

25 **[0004]** Las válvulas bioprotésicas o biológicas incluyen cualquier válvula que incorpore tejido biológico, y pueden clasificarse ampliamente en dos tipos principales: las de "tipo injerto", en las que la práctica totalidad de la válvula se ha injertado procedente de otra persona; y las de "tipo-tejido", que se construyen total o parcialmente con elementos de tejidos naturales, tales como las valvas de la válvula. En el caso de las válvulas tipo injerto, la válvula cardíaca real se recupera de un donante humano fallecido (homoinjertos o aloinjertos) o de un cerdo u otro mamífero al que se ha sacrificado (xenoinjertos). La válvula recuperada puede conservarse y/o esterilizarse, y por ejemplo, los
30 homoinjertos suelen conservarse mediante crionización, mientras que los xenoinjertos suelen reticularse, normalmente en una solución de glutaraldehído.

35 **[0005]** Las válvulas cardíacas bioprotésicas de tipo tejido comprenden conjuntos a los que se han incorporado diversas cantidades de material biológico. Normalmente, el tejido biológico se obtiene a partir de válvulas cardíacas o del pericardio de animales mamíferos del género bovino (ganado), equino (caballos) porcino (cerdo), u otros. Por ejemplo, algunas de estas válvulas incluyen valvas obtenidas a partir de materiales naturales (normalmente porcinos) y siguen incluyendo la estructura natural de soporte o anillo en la pared aórtica. En otras válvulas, las valvas obtenidas a partir de materiales naturales (normalmente, del pericardio bovino) se ajustan y se acoplan a una estructura sintética, aproximadamente anular, o anillo, que imita la función de la pared aórtica natural. En otras
40 válvulas, tanto las valvas como el anillo de soporte anular están compuestas por biopolímeros tales como el colágeno y/o la elastina. Todas estas válvulas, que incluyen algunos tejidos biológicos o biopolímeros, se denominarán en este documento válvulas bioprotésicas, e incluyen algunos elementos del tipo denominado "válvulas con stent", que incluyen un stent y un elemento de válvula biológica.

45 **[0006]** Las válvulas cardíacas bioprotésicas suelen tener una duración inferior a la de las válvulas mecánicas, pero pueden aliviar algunos de riesgos asociados a las válvulas mecánicas, tales como mitigar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos, posibles trombosis y embolismos, y/o la necesidad de una terapia anticoaguladora a largo plazo. De este modo, los problemas relacionados con la necesidad de anticoagulantes suelen plantearse a corto plazo en el caso de las válvulas de tejido, y es poco frecuente que fallen de forma abrupta. Por otra parte, el diseño de las válvulas cardíacas bioprotésicas se aproxima más al de la válvula natural, tienen una mejor hemodinámica, y
50 no causan daños a las células sanguíneas. No obstante, las válvulas cardíacas biológicas no dejan de presentar ciertos riesgos. Las válvulas cardíacas biológicas son susceptibles de degenerarse y/o calcificarse como resultado de la fijación del glutaraldehído, de las tensiones mecánicas, y del fosfato cálcico depositado en sus superficies. Debido a la degeneración de las válvulas cardíacas biológicas, este tipo de válvulas suele durar de 10 a 15 años, y suele ser necesaria una intervención quirúrgica adicional para reparar o sustituir la válvula.

55 **[0007]** El documento DE 19613048 A describe un implante artificial con un revestimiento antitrombogénico de polifosfaceno, poli[bis(trifluoroetoxi)-fosfaceno]. El implante puede consistir en una válvula cardíaca artificial de carbono pirolizado.

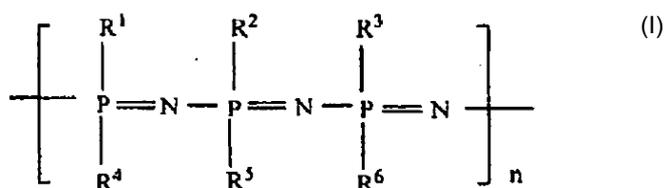
[0008] El documento US 2005/0136093 describe un implante que comprende un polifosfaceno de la fórmula (I).

[0009] El documento WO 01/28604 A describe la preparación de valvas de válvulas cardiacas porcinas en contacto con un fijador para su implantación.

5 [0010] Por lo tanto, es necesario disponer de válvulas cardiacas biológicas o bioprotésicas mejoradas, que presenten unas buenas propiedades antitrombogénicas, de biocompatibilidad y de hemocompatibilidad. Dichas válvulas cardiacas bioprotésicas deberían ser menos susceptibles de degenerarse y/o calcificarse, así como mejorar significativamente la vida útil total del implante.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

10 [0011] La presente invención aporta una válvula cardiaca bioprotésica compuesta por un tejido biológico y un polifosfaceno representado por la fórmula (I):



15 [0012] donde n oscila entre 2 e ∞; y R¹ a R⁶ son grupos seleccionados independientemente entre el alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquilotiolato, arilotiolato, alquilosulfonilo, alquiloamino, dialquiloamino o heterocicloalquilo, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos, o heteroaril, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados a partir del nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos.

20 [0013] La presente invención también facilita un procedimiento de fabricación de una válvula cardiaca bioprotésica, incluyendo proporcionar un tejido biológico y poner en contacto con el tejido biológico con un polifosfaceno de acuerdo con la fórmula (I), que se muestra en este documento. Por ejemplo, el polifosfaceno de la fórmula (1) puede aplicarse a la superficie de la válvula bioprotésica poniendo simplemente en contacto la superficie de la válvula cardiaca bioprotésica con el polifosfaceno, pudiendo el polifosfaceno adoptar cualquier forma, encontrándose normalmente como una solución, con o sin otros componentes tales como un agente tensioactivo o fijador.

25 [0014] La presente invención también aporta un procedimiento de fabricación de una válvula cardiaca bioprotésica que comprenda la combinación de un: polímero poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno], un agente fijador, un agente tensioactivo y un disolvente orgánico soluble poli[bis(trifluoro-etoxi)fosfaceno] para formar una solución; y la aplicación (puesta en contacto) de la solución al implante bioprotésico. La fracción trifluoroetoxi de este polifosfaceno es el grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, OCH₂CF₃.

30 [0015] La presente invención también facilita un procedimiento de tratamiento de una válvula cardiaca bioprotésica que comprende poner en contacto con el tejido de la válvula con un polifosfaceno representado por la fórmula (1), como se ha descrito anteriormente. La presente invención también aporta un implante bioprotésico que comprenda: un tejido biológico; y un polifosfaceno, por ejemplo, un polímero poli[bis(trifluoroetoxi)- fosfaceno], aplicado al tejido biológico.

35 [0016] La presente invención también se refiere a un implante bioprotésico que comprende tejido biológico y un polifosfaceno de acuerdo con la fórmula (1), como se ha descrito anteriormente, donde el polifosfaceno se ha incorporado al implante mediante revestimiento del tejido o impregnación del tejido.

40 [0017] Esta invención también incluye un procedimiento para la mejora de las propiedades antitrombogénicas, de biocompatibilidad o hemocompatibilidad de una válvula cardiaca bioprotésica, que comprende poner el contacto la válvula cardiaca bioprotésica con un polifosfaceno según la fórmula (I), facilitada en este documento, donde el polifosfaceno se aplica, difunde, impregna, injerta o cualquier combinación de estas técnicas, en o sobre la válvula cardiaca bioprotésica.

[0018] En otro aspecto, esta invención facilita una válvula cardiaca bioprotésica que comprende una válvula cardiaca de mamífero y un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfacenol. Esta invención también facilita un procedimiento de fabricación de una válvula cardiaca bioprotésica que comprende:

- proporcionar una válvula cardiaca de mamífero; y
- 45 - poner en contacto la válvula cardiaca de mamífero con un poli[bis(trifluoroetoxi)- fosfaceno];

donde el poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] se encuentra revestido, difundido, impregnado, injertado o cualquier combinación de estas técnicas en o sobre la válvula cardiaca de mamífero.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5 [0019] La figura 1 muestra una vista en perspectiva de una válvula cardiaca porcina de tipo injerto (xenoinjerto) que puede ser tratada de acuerdo con lo descrito en este documento.

[0020] La figura 2 muestra una vista en perspectiva de una válvula cardiaca humana de tipo injerto (homoinjerto) que puede ser tratada de acuerdo con lo descrito en este documento.

[0021] La figura 3 muestra un ejemplo de válvula cardiaca de tipo tejido, que se presenta en sus configuraciones abierta (A) y cerrada (B), y que puede tratarse de acuerdo con lo descrito en este documento.

10 [0022] La figura 4 muestra un ejemplo adicional de válvula cardiaca de tipo tejido, que se presenta en sus disposiciones abierta (A) y cerrada (B), y que puede tratarse de acuerdo con lo descrito en este documento.

[0023] La figura 5 muestra un ejemplo adicional de válvula cardiaca de tipo tejido, que puede tratarse de acuerdo con lo descrito en este documento, donde las valvas de tejido se fijan a una porción anular sintética adecuada para su implantación.

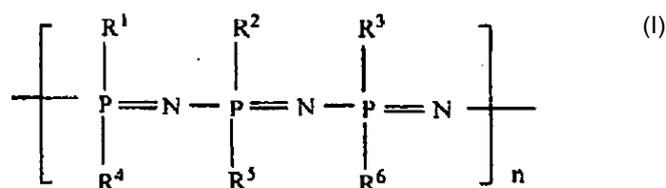
15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0024] La presente invención se refiere a implantes de válvula cardiaca bioprotésica que incluyen una válvula cardiaca bioprotésica que comprende un polímero basado en el fosfaceno, es decir, un polifosfaceno. Adicionalmente, la presente invención facilita un procedimiento de fabricación de una válvula cardiaca bioprotésica que comprende un polifosfaceno. Tal y como se utiliza en el presente documento, en relación con las válvulas cardiacas la palabra "tratado" se considera más amplia que términos tales como "revestido". Una válvula cardiaca tratada es una válvula cardiaca que se ha puesto de alguna manera en contacto con un polifosfaceno, sin tener en cuenta ningún mecanismo específico que haga que el polifosfaceno interactúe con la válvula cardiaca cuando entran en contacto, en la medida en que se retenga alguna cantidad de polifosfaceno en o sobre la válvula cardiaca tratada. Por ejemplo, en el caso de las válvulas cardiacas tratadas, en lugar de limitarse a recopilar o extender capas en la superficie, como en el caso del "revestimiento", el polifosfaceno también puede difundirse, impregnarse o injertarse en el tejido biológico, aunque no se precise ningún modo o mecanismo de interacción específico. Por tanto, en la forma utilizada en el presente documento, "tratamiento" incluye el revestimiento, difusión, impregnación, injerto y similares, incluyendo cualquier combinación de los mismos, así como cualquier otra forma de interacción del polifosfaceno con el tejido biológico.

20 [0025] Se ha demostrado que el polímero específico basado en fosfaceno poli[bis(trifluoroetoxi) fosfaceno] presenta una biocompatibilidad y unas propiedades anti-trombóticas adecuadas cuando se utiliza para recubrir diversos materiales no biológicos. Véase la patente alemana N° DE 19613048. Véase también, por ejemplo, la publicación de las solicitudes de patente estadounidenses Nos. 2003/0157142 AI y 2005/0136093 AI. Esta descripción se refiere a la utilización de polímeros a base de fosfaceno, incluyendo específicamente el poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno], para el tratamiento de materiales biológicos utilizados en válvulas cardiacas bioprotésicas.

25 [0026] Las válvulas cardiacas bioprotésicas de la presente invención incluyen cualquier válvula que incorpore tejido biológico, incluyendo las de "tipo injerto" en las que sustancialmente toda la válvula se ha injertado desde otro individuo, y las de "tipo tejido", que están construidas con elementos de tejido natural, como las valvas de las válvulas. Por ejemplo, en este aspecto, puede construirse una válvula cardiaca bioprotésica a partir de válvulas cardiacas de mamíferos, de pericardio de mamíferos, de injertos vasculares de mamíferos, de otros órganos de mamíferos y similares. Por ejemplo, los órganos de mamíferos incluyen corazones humanos, bovinos o porcinos. Por lo tanto, en general, la válvula cardiaca bioprotésica comprende una válvula cardiaca biológica o un tejido biológico adaptado como válvula cardiaca.

30 [0027] En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, la válvula cardiaca bioprotésica se somete a tratamiento, revistiéndose en algunos casos con un polifosfaceno preferido, representado por la fórmula (I)



35 [0028] donde n oscila entre 2 e∞; y R¹ a R⁶ son grupos independientemente variables y que son seleccionados independientemente entre el alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquilotiolato, arilotiolato, alquilosulfonilo, alquiloamino, dialquiloamino o heterocicloalquilo,

comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos, o heteroaril, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados a partir del nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos; u otros grupos similares compatibles con el uso previsto. Al indicar que n puede ser ∞ en la fórmula (I), se trata de especificar unos valores de n que incluyan polímeros de polifosfaceno que puedan tener un peso molecular medio de en torno a 75 millones de Daltons. Por ejemplo, en uno de los aspectos de la invención, n desde al menos en torno a 100 a unos 100.000. En otro aspecto, al indicar que n puede tener un valor de ∞ en la fórmula (I), se trata de especificar unos valores de n que oscilen entre 4.000 y en torno a 50.000, siendo el valor de n, más preferiblemente, de entre 7.000 y en torno a 40.000, y más preferiblemente, no oscila entre 13.000 y en torno a 30.000.

5
10
15
[0029] En otro aspecto, al indicar que n puede tener un valor ~~de~~ en la fórmula (I), se trata de especificar unos valores de n que incluyan polímeros de polifosfaceno que puedan tener un peso molecular de al menos unos 70.000 g/mol. En otro aspecto, puede seleccionarse n de forma que el peso molecular medio sea de al menos unos 1.000.000 g/mol. Adicionalmente, puede seleccionarse n de forma que el peso molecular medio sea de al menos 10.000.000 g/mol. En otro aspecto adicional, un rango útil de pesos moleculares medios oscilaría entre 7×10^6 g/mol y unos 25×10^6 g/mol.

20
25
[0030] Los grupos de radicales R^1 a R^6 son todos ellos independientemente variables, por lo que pueden ser el mismo o ser diferentes. Además, R^1 a R^6 pueden ser sustituidos o insustituidos. En un aspecto, por ejemplo, al menos uno de los grupos R^1 a R^6 puede ser un grupo alcoxi insustituido, como etoxi (OCH_2CH_3) o n-propoxi ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). En otro aspecto, por ejemplo, al menos uno de los sustituyentes o grupos R^1 a R^6 es una porción alcoxi sustituida con al menos un átomo de flúor. Además, cuando R^1 a R^6 es un grupo alcoxi, puede producirse una sustitución completa de los átomos de hidrógeno por átomos de flúor de forma que el grupo alcoxi esté perfluorinado. Entre los ejemplos de grupos útiles alcoxi R^1 a R^6 sustituidos por flúor se incluyen, sin limitación, OCF_3 , OCH_2F_3 , $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{F}_3$, $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$, $\text{OCCH}_3(\text{CF}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CHF}_2$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CHF}_2$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CHF}_2$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_6\text{CHF}_2$, $\text{OCH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CHF}_2$, y similares. Los grupos R^1 a R^6 también pueden ser grupos haloalcoxi, los cuales pueden incluir grupos alcoxi fluoro-, cloro-, bromo-, y/o yodo-sustituidos.

30
[0031] En otro aspecto, el grupo R^1 a R^6 de la fórmula (puede seleccionarse independientemente de los grupos alquilo) o de otros sustituyentes que incluyan grupos alquilo, como alcoxi, alquilsulfonil, aminoalquil, haloalquil, tioalquil, y similares. En este proceso, cualquier grupo alquil puede consistir en grupos alquilo de cadena recta o ramificada que posean entre 1 y 20 átomos de carbono, siendo posible que los grupos alquilo sean sustituidos adicionalmente, por ejemplo, al menos por un átomo de un halógeno, como un átomo de flúor u otro grupo funcional, como los indicados para los grupos R^1 a R^6 que anteceden. Al especificar grupos alquilo como propil o butil, se trata de incluir cualquier isómero del grupo alquilo específico.

35
[0032] Entre los ejemplos de los grupos alcoxi pueden incluirse, sin limitación, los grupos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi, que también pueden ser sustituidos adicionalmente por al menos un átomo de flúor, prefiriéndose los grupos 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0033] Entre los ejemplos de grupos alquilsulfonil se incluyen, sin limitación, los grupos metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil y butilsulfonil.

40
[0034] Entre los ejemplos de grupos dialquilamino se incluyen, sin limitación, los grupos dimetil-, dipropil-, dibutilamino.

45
[0035] Entre los ejemplos de grupos ariloxi se incluyen, por ejemplo, los compuestos que poseen uno o más sistemas de anillos aromáticos con al menos un átomo de oxígeno, un átomo no oxigenado, y/o anillos que tengan sustituyentes alcoxi siendo posible, por ejemplo, que el grupo arilo sea sustituido por al menos uno de los sustituyentes alquil o alcoxi definidos anteriormente. Entre los ejemplos de los grupos ariloxi se incluyen, sin limitación, grupos fenoxi y naftoxi, y derivados de los mismos, incluyendo, por ejemplo, grupos fenoxi y naftoxi sustituidos.

50
[0036] Por ejemplo, el grupo heterocicloalquilo puede ser un sistema en anillo que contenga de 3 a 10 átomos, siendo al menos uno de los átomos del anillo un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o cualquier combinación de los mismos. El grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido, por ejemplo, al menos por uno de los sustituyentes alquil o alcoxi definidos anteriormente. Entre los ejemplos de los grupos heterocicloalquilo se incluyen, sin limitación, los grupos piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, y morfolinil, y los sustituyentes análogos de los mismos:

55
[0037] El grupo heteroaril puede ser, por ejemplo, un compuesto que tenga uno o más sistemas de anillos aromáticos, siendo al menos uno de los átomos del anillo un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o cualquier combinación de los mismos. El grupo heteroaril puede ser sustituido, por ejemplo, al menos por uno de los sustituyentes alquilo o alcoxi definidos anteriormente. Entre los ejemplos de los grupos heteroaril se incluyen, sin limitación, los grupos imidazolil, tiofeno, furano, oxazolil, pirrolil, piridinil, piridinolil, isoquinolinil, y quinolinil, y sus derivados.

[0038] En otro aspecto de la presente invención, la válvula cardiaca bioprotésica se somete a tratamiento, revistiéndose opcionalmente, con poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno].

[0039] En otro aspecto adicional de la presente invención, un implante bioprotésico incluye un tejido biológico y un polifosfaceno tal como un polímero de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] aplicado al tejido biológico. El tejido biológico puede incluir una válvula cardiaca, pericardio, injerto vascular, una derivación o un órgano corporal, y concretamente, válvulas cardiacas de mamíferos, pericardios de mamíferos, injertos vasculares de mamíferos, derivaciones de mamíferos u órganos corporales de mamíferos. Entre los ejemplos pueden incluirse válvulas cardiacas humanas, bovinas o porcinas, pericardios humanos, bovinos o porcinos, injertos vasculares humanos, bovinos o porcinos, u órganos corporales humanos, bovinos o porcinos.

[0040] La válvula cardiaca bioprotésica de la presente invención está tratada con un polifosfaceno de cualquier forma que permita que el polifosfaceno entre en contacto con el material biológico e interactúe en cierto modo de forma que se retenga algo de polifosfaceno en o sobre la válvula cardiaca tratada. En un aspecto, el procedimiento de tratamiento del material biológico incluye normalmente las etapas de combinar un polímero de polifosfaceno, un agente fijador, un agente tensioactivo y un disolvente en el que sea al menos parcialmente soluble el polifosfaceno a fin de obtener una solución y aplicar dicha solución al implante bioprotésico. Existen diversos disolventes orgánicos adecuados para la preparación de la solución de polifosfaceno, incluyendo disolventes orgánicos polares. En un aspecto, los disolventes que muestran cierta solubilidad en, o miscibilidad con agua, resultan adecuados, como la acetona, el tetrahidrofurano y similares. Para una aplicación por pulverización, resultan adecuados los disolventes volátiles de éter, como el éter dimetilico.

[0041] Por ejemplo, entre los disolventes más adecuados se incluyen, sin limitación, el acetato de etilo, el acetato de propilo, el acetato de butilo, el acetato de pentilo, el acetato de hexilo, el acetato de heptilo, el acetato de octilo, la acetona, metiletilcetona, metilpropilcetona, metilisobutilcetona, el tetrahidrofurano, la ciclohexanona, la diglima, el t-butil éter metílico, el éter dimetilico, el hexafluorobenceno, la tetrametil-urea, la tetrametil-guanidina, la dimetil acetamida y similares, incluyendo cualesquiera combinaciones de estos productos. Asimismo pueden utilizarse mezclas de estos disolventes, o puede complementarse cualquier disolvente añadiendo otros disolventes o no disolventes, como el etano, propano, butano, pentano, hexano, heptano, tolueno, benceno, xileno(s), mesitileno, éter dietílico, agua y similares. En otro aspecto adicional se crea una disolución supercrítica de un polifosfaceno en unos disolventes adecuados, tales como dióxido de carbono o éter dimetilico a una configuración específica de parámetros de temperatura y presión, utilizándose para tratar los sustratos en cuestión.

[0042] Asimismo, pueden añadirse otros componentes a la solución de polifosfaceno entre cuyos ejemplos se incluyen, sin limitación, disolventes para ajuste de la solubilidad, agentes tensioactivos, dispersantes, emulsificantes, agentes de relleno, estabilizadores, tintes, pigmentos, agentes humidificadores, niveladores o estratificantes, agentes adherentes y similares, incluyendo cualquier combinación de los mismos. La solución de polifosfaceno utilizada para ponerla en contacto con el tejido biológico en el implante bioprotésico contiene normalmente al menos un compuesto de fórmula general (I) en una concentración variable entre 0,1% y aproximadamente un 99%, en el disolvente.

[0043] El polifosfaceno puede aplicarse al implante bioprotésico mediante cualquier procedimiento o sistema. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "aplicado" significa "puesto en contacto" en cualquier forma, y se utiliza sin tener en cuenta ningún mecanismo específico o reacción por la cual el polímero pueda interactuar con la válvula cardiaca a la que se ha aplicado. De este modo, el polifosfaceno puede aplicarse mediante cualquier tratamiento, como se ha indicado en este documento, y/o mediante revestimiento. Uno de los polímeros de polifosfaceno preferidos de la presente invención es el poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]. La duración y la temperatura del tratamiento del tejido biológico con el polifosfaceno no resultan críticos en esta invención, pero pueden adaptarse a fin de satisfacer los requisitos específicos de la aplicación deseada.

[0044] Por ejemplo, el tiempo de contacto entre el polifosfaceno y el material biológico puede oscilar entre 1 segundo y varios días. En este aspecto, por ejemplo, el tiempo de contacto puede oscilar entre unos 20 y unos 3 entre 1 minuto y en torno a 1 día, entre unos 3 minutos y unas 6 horas, o entre 5 minutos y unas 3 horas. La temperatura de la fase de tratamiento tampoco es un factor crítico, en la medida en que la temperatura resulte adecuada para el tejido biológico. Por ejemplo, se puede establecer el contacto con el implante bioprotésico sumergiéndolo en una solución de polifosfaceno, retirándolo inmediatamente y dejándolo secar al aire a medida que se evapora el disolvente. En este caso, el tiempo de contacto con la solución dependerá en buena medida de la volatilidad del disolvente. En otro aspecto, el implante bioprotésico puede recibir el contacto sumergiéndolo en una solución de polifosfaceno y manteniéndolo en dicha solución durante un tiempo, antes de retirarlo y dejar que se seque. En este caso, el tiempo de contacto con la solución dependerá del tiempo que se mantenga el implante en la solución, así como de la volatilidad del disolvente. De este modo, el polifosfaceno puede aplicarse al implante bioprotésico siguiendo cualquier procedimiento.

[0045] Por lo general se selecciona una temperatura que resulte lo suficientemente elevada para el tiempo de contacto específico seleccionado, de forma que el polifosfaceno pueda interactuar suficientemente con el material biológico de forma que quede retenido en o sobre el corazón tratado, aunque no ha de ser tan elevada que afecte adversamente al material biológico. Por ejemplo, en este aspecto, las temperaturas de contacto pueden oscilar entre

unos 4°C y unos 50°C, entre unos 10°C y unos 40°C, entre unos 15°C y unos 37°C. Normalmente, los tiempos de contacto dependerán de la velocidad de evaporación del disolvente. En un aspecto, la temperatura de contacto preferida está cercana a la temperatura ambiente, es decir, entre unos 18° C y unos 24° C. En otro aspecto, funcionan adecuadamente un tiempo de contacto de entre 3 y 5 minutos y una temperatura cercana a la temperatura ambiente. Si se debe enfriar un implante, pueden utilizarse unas temperaturas de contacto de entre unos 3° C y unos 4° C. En este aspecto, resultan adecuadas unas temperaturas de contacto variables entre unos 4° C y unos 37° C.

[0046] Entre los agentes de fijación destacan los diversos disolventes orgánicos funcionales, entre cuyos ejemplos pueden incluirse, sin limitación, los aldehídos, aminas, poliaminas, aminosilanos, y similares. Los ejemplos de aldehídos incluyen, sin limitación, el formaldehído, glutaraldehído, acetaldehído, propionaldehído, 2-metilpropionaldehído, butiraldehído, isobutiraldehído, 2- metilbutiraldehído, 2-etilbutiraldehído, valeraldehído, 2-metilvaleraldehído, 1,6-hexanodial, hexaldehído, 2-etilcaproaldehído, heptaldehído, octaldehído, nonaldehído, decaldehído, undecaldehído, dodecaldehído, o cualquier combinación de los mismos. Pueden utilizarse combinaciones de agentes fijadores que incluyan combinaciones de aldehídos. Aunque no se pretende limitarse a la teoría, se ha considerado que el procedimiento de acción de un agente fijador de un aldehído lo constituye la reacción de policondensación de los aldehídos en condiciones de pérdida de agua, o la condensación entre las aminas y los aldehídos para formar amidas, o por ejemplo, la combinación de una poli(etileno imina) y un aldehído puede formar un interfaz estable reticulado.

[0047] Entre los ejemplos de agentes fijadores del aminosilano se encuentran, sin limitación, el (3-aminopropil)trietoxisilano, el (3-aminopropil)trimetoxisilano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano, bis[(3-trimetoxisililpropil] etilendiamina, (3-trimetiloxisililpropil)dielileno triamina, y similares. Asimismo, los silanos terminados en ureido y los silanos terminados en glicidilo pueden servir como agentes fijadores adecuados. Los ejemplos de silanos terminados en ureido incluyen, sin limitación, γ -ureidopropiltrimetoxi silano y γ -ureidoetiltrimetoxi silano. Entre los ejemplos de silanos terminados en glicidil puede incluirse, sin limitación, el 3-(glicidoxipropil)trietoxisilano, el 3-(glicidoxipropil)trimetoxisilano, y el 3-(glicidoxipropil)dimetiletoxisilano, así como el 3-(glicidoxipropil)- metildimetoxisilano.

[0048] En otro aspecto adicional, el disolvente orgánico soluble en polifosfaceno puede ser un aldehído y actuar como un agente fijador. En un aspecto adicional, la disolución de un polifosfaceno puede llevarse a cabo en un disolvente específicamente adecuado, como el dimetoximetano (monogloma) o trimetil ortoformato, que pueden hidrolizarse en condiciones ácidas para formar formaldehído in situ, fijando de ese modo el tejido en cuestión, y precipitando paralelamente el polifosfaceno sobre el tejido, impregnándolo respectivamente.

[0049] Los agentes tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos o en forma de ión anfotérico, siempre que el agente tensioactivo sea compatible con la composición general. Por ejemplo, entre los agentes tensioactivos útiles se incluyen, sin limitación, un polisorbato, un poloxámero, glicerol, iminas de polietileno quitosanos, poliálilaminas, pirrolidona de polivinilo, PVP, DEAE, dextrano, y similares, incluyendo combinaciones de los mismos.

[0050] Por otra parte, el polifosfaceno puede utilizarse en combinación con, o como alternativa a, o alternativamente sin, un promotor de la adherencia monomérico, oligomérico o polimérico, un adhesivo de co-extrusión, un tensioactivo, un agente dispersante, un agente de relleno, un agente estabilizador o cualquier otro agente diseñado para mejorar la compatibilidad interfacial y/o la estabilidad entre el polifosfaceno y el implante bioprotésico cuando se encuentran en contacto mutuo. Dicha compatibilidad interfacial y/o estabilidad ayudan a alcanzar el rendimiento biomédico y mecanoelástico deseado.

[0051] En otro aspecto adicional, el implante bioprotésico puede estar revestido con un polifosfaceno preformando una membrana de polifosfaceno y aplicando a continuación dicha membrana al implante bioprotésico, o poniendo en contacto el polifosfaceno con el implante bioprotésico. La membrana puede aplicarse utilizando los promotores de la adherencia descritos en este documento, o alternativamente, aplicando un adhesivo de tejidos, que también se adhiere al polifosfaceno, o simplemente soldando con un disolvente la membrana al sustrato, de forma que el disolvente modifique la superficie del sustrato para que la membrana se adhiera favorablemente al sustrato. Entre los ejemplos de formación de una membrana de polifosfaceno se encuentran los proporcionados por la patente estadounidense N° 7.265.199. Aunque no se pretende quedar ligados por la teoría, se cree que puede formarse una red de semi-interpenetración entre los dos componentes. No obstante, esta invención incluye cualquier combinación de un implante bioprotésico y polifosfaceno, incluyendo una membrana preformada de polifosfaceno que se aplica a un implante bioprotésico, independientemente de cualquier mecanismo mediante el cual puedan interactuar el polifosfaceno y el implante bioprotésico.

[0052] Una vez que se hayan puesto en contacto el polifosfaceno y el tejido biológico, pueden evaporarse el disolvente y el resto de las sustancias volátiles sin ninguna medida adicional. En este aspecto, por ejemplo, la concentración de vapor del disolvente sobre el sustrato se fija de forma óptima de una manera controlada, al igual que la presión y la temperatura. La presión y la temperatura de la fase de secado tampoco constituyen un factor crítico, en la medida en que la presión y la temperatura sean adecuadas para el tejido biológico.

[0053] En un aspecto adicional, la presente invención incluye un procedimiento de tratamiento de una válvula cardiaca bioprotésica que incluye las etapas de poner en contacto el tejido de la válvula cardiaca con un polifosfaceno representado por la fórmula (I) como se indica en este documento. Este aspecto puede incluir adicionalmente el revestimiento del tejido con el polifosfaceno y/o la impregnación, es decir, el llenado total o parcial, o la permeación del tejido con el polifosfaceno. De este modo, la descripción también facilita un procedimiento de mejora de las características antitrombogénicas, de biocompatibilidad o de hemocaptabilidad de una válvula cardiaca bioprotésica, que comprende el poner en contacto la válvula cardiaca bioprotésica con un polifosfaceno de acuerdo con la fórmula (I) anteriormente indicada, donde el polifosfaceno se utiliza para revestir, difundirse, impregnar, injertarse o cualquier combinación de estas técnicas, en o sobre la válvula cardiaca bioprotésica.

[0054] La presente invención es aplicable a cualquier válvula cardiaca bioprotésica de tipo tejido que incluya conjuntos que presenten diversas cantidades, incluso pequeñas cantidades, de material biológico. Por ejemplo, algunas de estas válvulas incluyen sólo las valvas obtenidas a partir de materiales naturales, tales como de origen porcino, bovino o de origen mamífero de otros tipos, con estructuras anulares sintéticas o stents en las que se apoya la válvula. En otras válvulas, tanto las valvas como la estructura de apoyo anular están formadas por biopolímeros como el colágeno y/o la elastina. Todas estas válvulas, incluyendo las válvulas de biopolímeros y las denominadas válvulas de stent que contienen un stent y un elemento biológico de la válvula, son de aplicación a esta invención. Además, no existen limitaciones en relación con el tejido biológico específico que puede utilizarse, aunque normalmente los tejidos se obtienen a partir de válvulas cardiacas o de bolsas pericárdicas de origen bovino, equino, o porcino. De este modo, entre los ejemplos de tejidos biológicos que pueden utilizarse con el tejido de la válvula cardiaca descrito anteriormente pueden incluirse pericardios de origen mamífero, válvulas cardiacas de origen mamífero, injertos vasculares de origen mamífero u órganos de mamíferos, tales como el corazón.

[0055] Entre los ejemplos de dispositivos que pueden aplicarse a las bioprótesis humanas y animales de tipo tejido se encuentran los recogidos en las patentes estadounidenses Nos. 3.656.185 y 4.106.129. Dos ejemplos de válvulas de tipo tejido que se fabrican y comercializan actualmente son la válvula cardiaca MITROFLOW™, de Mitroflow International, Inc., 11220 Voyager Way, Unit 1, Richmond, B.C., Canadá V6X 351 y la Válvula pericárdica Bovina de Sorin Biomedical, S.P.A., 13040 Saluggia (VC), Italia.

[0056] En otra realización preferida de la presente invención, un implante bioprotésico incluye un tejido biológico y un polímero poli[bis(trifluoroetoxi)-fosfaceno] aplicado al tejido biológico. El tejido biológico puede incluir cualquiera de los tejidos biológicos descritos anteriormente, incluyendo una válvula cardiaca, un injerto vascular, una derivación u otros órganos corporales.

[0057] Una válvula cardiaca bioprotésica revestida de acuerdo con cualquiera de las realizaciones que anteceden puede tener un espesor de revestimiento de entre 1 nm y unas 100 µm. En este aspecto, la válvula cardiaca bioprotésica puede tener un espesor de revestimiento de entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 1 µm.

[0058] La tecnología utilizada para el tratamiento y/o el revestimiento puede incluir, sin limitación, el revestimiento por pulverización, el revestimiento por baño, electrospinning, red de interpenetración superficial, separación de fases, precipitación y similares. De este modo, el tratamiento y/o el revestimiento pueden efectuarse mediante cualquier procedimiento para poner el contacto la válvula cardiaca bioprotésica con el polifosfaceno.

[0059] Entre las ventajas que incluye la presente invención se encuentra la mejora de la biocompatibilidad (por ejemplo, una menor adherencia de las plaquetas y adherencia proteínica, y ausencia de trombogenicidad), resistencia antibacteriana, anti-restenosis, hemocompatibilidad, reducción de la calcificación de los tejidos de la válvula cardiaca biológica, una mayor vida útil del tejido y una disminución de las respuestas adversas inmunes a los xenoinjertos.

[0060] En un aspecto adicional, esta invención aporta un procedimiento de reducción de la calcificación del tejido de una válvula cardiaca de origen mamífero, y un procedimiento de aplicar una propiedad anti-calcificación a una válvula cardiaca de origen mamífero, que incluye el poner en contacto la válvula cardiaca de origen mamífero con un polifosfaceno. En este aspecto, el polifosfaceno puede ser poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno], cualquier otro polifosfaceno descrito en este documento o cualquier combinación de polifosfacenos descrita en este documento. Asimismo, los polifosfaceno(s) pueden estar aplicados a la válvula cardiaca de origen mamífero mediante revestimiento, difusión, impregnación, injerto o cualquier combinación de estas técnicas.

[0061] En las figuras adjuntas se muestran ejemplos de las diversas realizaciones y aspectos de esta invención. Por ejemplo, las figuras 1 y 2 muestran vistas en perspectiva de dos válvulas cardiacas de tipo injerto que pueden utilizarse en esta invención. La figura 1 es una vista en perspectiva de válvula cardiaca porcina de tipo injerto (xenoinjerto) 5 que puede someterse al tratamiento que se describe en este documento, en la que se muestran unas valvas naturales 10 y una porción anular de soporte 15. Igualmente, en la figura 2 se muestra en perspectiva una válvula cardiaca humana de tipo injerto (homoinjerto) 20, en la que pueden apreciarse las valvas naturales 25 y la porción anular de soporte 30.

[0062] La figura 3 muestra un ejemplo de válvula cardiaca de tipo tejido 35, que se presenta en sus configuraciones abierta y cerrada. En la figura 3A, la válvula tubular abierta y la porción anular de soporte 40 presenta juntas o pliegues flexibles 45, 50, 55, 60, 65, y 70. La figura 3B es una vista en perspectiva de la válvula mostrada en la figura 3A en posición cerrada, mostrando la porción anular de soporte 40 y las juntas o pliegues flexibles 45, 50, 55, 60, 65, y 70, que se muestran en su disposición abierta en la figura 3A.

[0063] La figura 4 presenta otra realización de la presente invención. En la figura 4A, la válvula tubular 75 se encuentra en posición abierta y tiene juntas o pliegues flexibles 80, 85, y una porción extendida 90. La figura 4B muestra la realización de la figura 4A en su posición cerrada, mostrando las juntas flexibles 80 y 85, que tienen un apoyo suficiente para mantener su posición relativa, pero que gozan de suficiente flexibilidad como para cerrarse, de forma que es posible que se emparejen en la porción extendida 90 con lo que se cerraría el flujo de sangre.

[0064] La figura 5 muestra otro ejemplo adicional de una válvula cardiaca de tipo tejido 100, en la que las valvas del tejido se encuentran fijadas a una porción anular sintética adecuada para su implantación. En la figura 5, la válvula cardiaca bioprotésica comprende un tejido biológico 105 con cúspides 110 y envolventes 115 que adoptan una forma similar a la de los senos aórticos, y está fijada a un marco anular más rígido 120 que tiene un anillo 125 para su fijación.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

[0065] Se extrae una válvula cardiaca de un ser humano u otro mamífero, y se somete a lavado con un agente deshidratante / disolvente con anterioridad al tratamiento. La válvula cardiaca lavada se somete entonces a un tratamiento previo poniéndola en contacto con un agente fijador como una amina, poliamina, aminosilano y similares. La válvula cardiaca pretratada se sumerge a continuación en una solución de polímero poli[bis(trifluoroetoxi)-fosfaceno] en acetona o disolvente THF, tras lo cual se deja secar la válvula tratada. Tras esta fase de revestimiento, la válvula tratada se hidrata nuevamente y se almacena en una solución salina o de nutrientes, y se acondiciona, esteriliza, almacena y utiliza con posterioridad de una forma acorde con la utilización de cualquier válvula cardiaca de tipo injerto utilizada como un implante bioprotésico.

EJEMPLO 2

[0066] Un polímero poli[bis(trifluoroetoxi)- fosfaceno] con un peso molecular medio de entre 10×10^6 g/mol y aproximadamente 2×10^7 g/mol se prepara de acuerdo con la solicitud de patente estadounidense N° 2003/0157142. Se prepara una disolución del poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] que contiene el polifosfaceno en una concentración de entre aproximadamente 0,1% a aproximadamente un 99% en un disolvente como la metiletilcetona, junto con un agente fijador como formaldehído o glutaraldehído y un agente tensioactivo. El agente tensioactivo puede seleccionarse entre un polisorbato o un poloxámero, una imina de polietileno o una polialilamina, o productos similares, según se describe en este documento. Alternativamente, pueden utilizarse como disolventes y agente fijador formaldehído o glutaraldehído sin necesidad de un disolvente adicional, como se describe en este documento. Asimismo, el disolvente o el agente fijador también pueden servir como agentes tensioactivos, sin necesidad de agentes tensioactivos adicionales.

[0067] Una válvula cardiaca porcina de tipo injerto se sumerge en la solución de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y se mantiene en dicha solución entre 5 y unos 20 minutos, se retira de la solución y se deja secar al aire a temperatura ambiente (aproximadamente a 23° C) y a la presión atmosférica, para eliminar sustancialmente los compuestos volátiles de la solución de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]. A continuación, la válvula se y se acondiciona, esteriliza, almacena y utiliza de una forma acorde con la utilización de cualquier válvula porcina cardiaca de tipo injerto utilizada como un implante bioprotésico.

EJEMPLO 3

[0068] Se enfría desde el exterior un recipiente que pueda someterse a presión, como un cilindro de lectura, lata presurizada o autoclave, cerrada con un miniregulador de gas de cuerpo de latón y que contenga entre 250 mL/150 g de éter dimetílico, mediante un baño enfriador de CO₂ sólido/etanol (o alternativamente, con un baño de Ni líquido) a una temperatura inferior a su punto de ebullición (-23° C) pero superior a su temperatura de fusión (-138,5° C). Poniendo en práctica las adecuadas medidas de seguridad (pantalla protectora, ventilación), se abre el regulador de gas después de que la presión del interior se haya igualado con la presión atmosférica, abriendo lentamente la válvula, y se retira el regulador. Se añade rápidamente una muestra sólida de polímero poli[bis(trifluoroetoxi)-fosfaceno] de 1,25 g. (0,5% peso en volumen) al contenido del recipiente, y a continuación se cierra herméticamente el recipiente a presión. A continuación se disuelve la muestra de polifosfaceno en el éter dimetílico durante un período de 24 horas a temperatura ambiente, utilizando un agitador horizontal para agitar el contenido del recipiente presurizado.

[0069] Se extrae una válvula cardiaca porcina de un animal donante, y se fija utilizando glutaraldehidato/formaldehído, en la forma conocida por cualquier persona versada en la materia, o mediante los

procedimientos que se describen en este documento. A continuación, el implante se trata mediante tensioactivos y/o promotores de la adherencia adicionales, como se ha descrito anteriormente.

5 **[0070]** Utilizando la válvula del recipiente presurizado, se reviste la válvula cardiaca en todas sus superficies, utilizando el recipiente de pulverización con el poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] preparado. El avance del proceso de revestimiento se controla midiendo los ángulos de contacto con una balanza Wilhelmy o un elipsómetro. En el caso de los procedimientos quirúrgicos y prácticos, el avance también resulta evidente por las propiedades hidrófugas impartidas al implante.

EJEMPLO 4

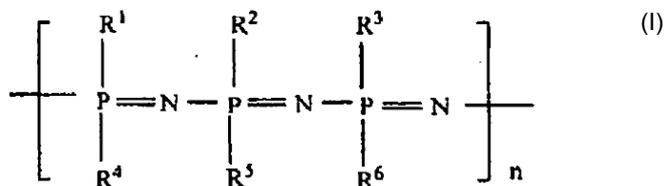
10 **[0071]** Se prepara un polímero de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y se aplica a una válvula cardiaca humana de tipo injerto (homoinjerto), como la mostrada en la figura 2, de acuerdo con cualquiera de los ejemplos 1 a 3. Una vez completado el tratamiento de la válvula cardiaca bioprotésica, la válvula podrá utilizarse de una forma acorde con la utilización válvula cardiaca humana de tipo injerto que se utilice como un implante bioprotésico.

EJEMPLO 5

15 **[0072]** Se prepara un polímero de poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] y se aplica a una válvula cardiaca de tipo tejido, como la que se muestra en las figuras 3 o 4, o a una válvula cardiaca que comprenda valvas de tejido y una porción anular sintética de bastidor, como se muestra en la figura 5, de acuerdo con cualquiera de los ejemplos 1 a 3. Una vez completado el tratamiento de la válvula cardiaca bioprotésica, la válvula podrá utilizarse de acuerdo con el modo en que se utiliza como un implante bioprotésico cualquier válvula cardiaca de ese tipo específico.

REIVINDICACIONES

1. Válvula cardiaca bioprotésica compuesta por un tejido biológico y un polifosfaceno representado por la fórmula (I):



donde n oscila entre 2 e ∞ , y

R¹ a R⁶ son grupos seleccionados independientemente entre alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquilotiolato, arilotiolato, alquilosulfonilo, alquiloamino, dialquiloamino o heterocicloalquilo, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos, o heteroaril, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos.

2. Válvula cardiaca bioprotésica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de los grupos R¹ a R⁶ es un grupo alcoxi sustituido con al menos un átomo de flúor.

3. Válvula cardiaca bioprotésica de la reivindicación 1, en la que el polifosfaceno es poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno].

4. Válvula cardiaca bioprotésica de la reivindicación 1, en la que el polifosfaceno se utiliza como revestimiento, se difunde, impregna, injerta o se lleva a cabo cualquier combinación de estas técnicas en o sobre el tejido biológico.

5. Válvula cardiaca bioprotésica de la reivindicación 1, en la que el revestimiento de polifosfaceno aplicado al tejido biológico tiene un espesor comprendido entre 1 nm a 100 μ m.

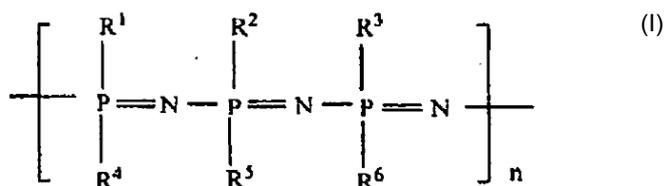
6. Válvula cardiaca bioprotésica de la reivindicación 1, en la que el polifosfaceno tiene un peso molecular medio comprendido entre 10 y 13 millones de Daltons.

7. Válvula cardiaca bioprotésica de la reivindicación 1, en la que el tejido biológico comprende al menos una válvula cardiaca de mamífero, un pericardio de mamífero, o un injerto vascular de mamífero.

8. Procedimiento para fabricar una válvula cardiaca bioprotésica, que incluye:

- proporcionar un tejido biológico; y

- poner en contacto con el tejido biológico con un polifosfaceno según la fórmula (I):



donde n oscila entre 2 e ∞ , y

R¹ a R⁶ son grupos seleccionados independientemente entre el alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquilotiolato, arilotiolato, alquilosulfonilo, alquiloamino, dialquiloamino o heterocicloalquilo, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos, o heteroaril, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados a partir del nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el polifosfaceno se utiliza como revestimiento, se difunde, impregna, injerta o se lleva a cabo cualquier combinación de estas técnicas en o sobre el tejido biológico.

10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que al menos uno de los grupos R¹ a R⁶ es un grupo alcoxi sustituido con al menos un átomo de flúor.

11. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el polifosfaceno es un poli[bis(trithioetoxi)fosfaceno].

12. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el tejido biológico comprende al menos una válvula cardiaca de mamífero, un pericardio de mamífero, o un injerto vascular de mamífero.

13. Procedimiento según la reivindicación 8, que incluye adicionalmente combinar el polifosfaceno, un agente fijador, un agente tensioactivo y un disolvente orgánico soluble para formar una solución de polifosfaceno antes de poner en contacto el tejido biológico con dicha solución de polifosfaceno.

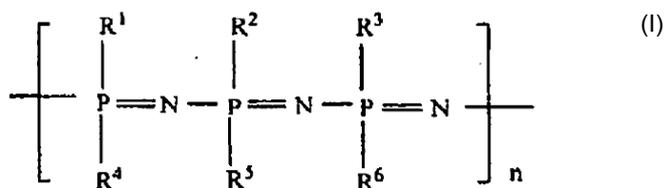
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el polifosfaceno es poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno].

15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el agente fijador se selecciona entre formaldehído, glutaraldehído, o una combinación de ambos.

16. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el agente tensioactivo se selecciona entre un polisorbato, un poloxámero, glicerol, iminas de polietileno, quitosanos, poliialilaminas, pirrolidona de polivinilo, PVP, DEAE, dextrano o una combinación de los mismos.

17. Procedimiento para mejorar las propiedades antitrombogénicas, de biocompatibilidad o hemocompatibilidad de una válvula cardiaca bioprotésica, que comprende:

- poner el contacto la válvula cardiaca bioprotésica con un polifosfaceno según la fórmula (I),



donde n oscila entre 2 e ∞ , y

R¹ a R⁶ son grupos seleccionados independientemente entre el alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioarilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, haloariloxi, alquilotiolato, arilotiolato, alquilosulfonilo, alquiloamino, dialquiloamino o heterocicloalquilo, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos, o heteroaril, comprendiendo uno o más heteroátomos seleccionados a partir del nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o una combinación de los mismos,

donde el polifosfaceno se utiliza como revestimiento, se difunde, impregna, injerta o se lleva a cabo cualquier combinación de estas técnicas en o sobre la válvula cardiaca bioprotésica.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el espesor del revestimiento de polifosfaceno aplicado a la válvula cardiaca bioprotésica varía entre 1 nm y 100 μ m.

19. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que al menos uno de los grupos R¹ a R⁶ es un grupo alcoxi sustituido con al menos un átomo de flúor.

20. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el polifosfaceno es un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno]

21. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el polifosfaceno tiene un peso molecular de 10 a 13 millones de Daltons.

22. Procedimiento según la reivindicación 17, que comprende adicionalmente

- combinar el polifosfaceno, un agente fijador, un agente tensioactivo y un disolvente orgánico soluble en polifosfaceno para formar una solución de polifosfaceno antes de poner en contacto la válvula cardiaca con dicha solución de polifosfaceno, donde

- el polifosfaceno es un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno];

- el agente fijador se selecciona entre formaldehído, glutaraldehído, o una combinación de ambos; y

- el agente tensioactivo se selecciona entre un polisorbato, un poloxámero, glicerol o una combinación de los mismos.

23. Válvula cardiaca bioprotésica que comprende una válvula cardiaca de mamífero y un poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno].

24. Procedimiento de fabricación de una válvula cardiaca bioprotésica que comprende

- proporcionar una válvula cardiaca procedente de un mamífero; y

- poner el contacto la válvula cardiaca procedente de un mamífero con un poli[bis(trifluoroetoxi)- fosfaceno];

5 donde el poli[bis(trifluoroetoxi)fosfaceno] se utiliza como revestimiento, se difunde, impregna, injerta o se lleva a cabo cualquier combinación de estas técnicas con la válvula cardiaca de mamífero.

FIG. 1

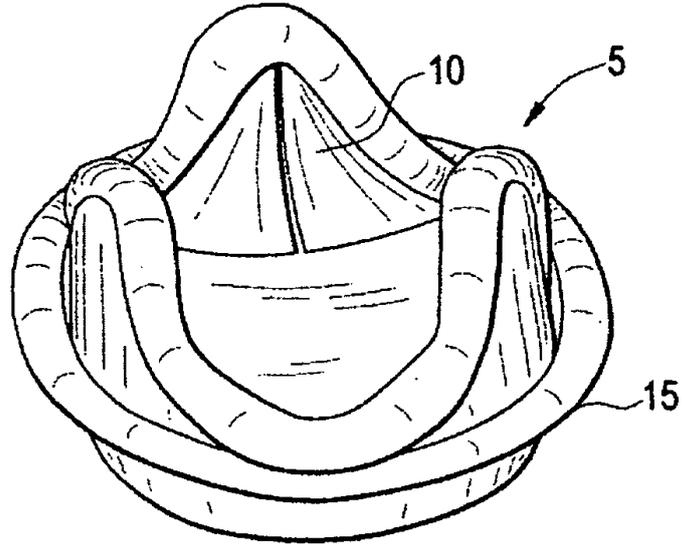


FIG. 2

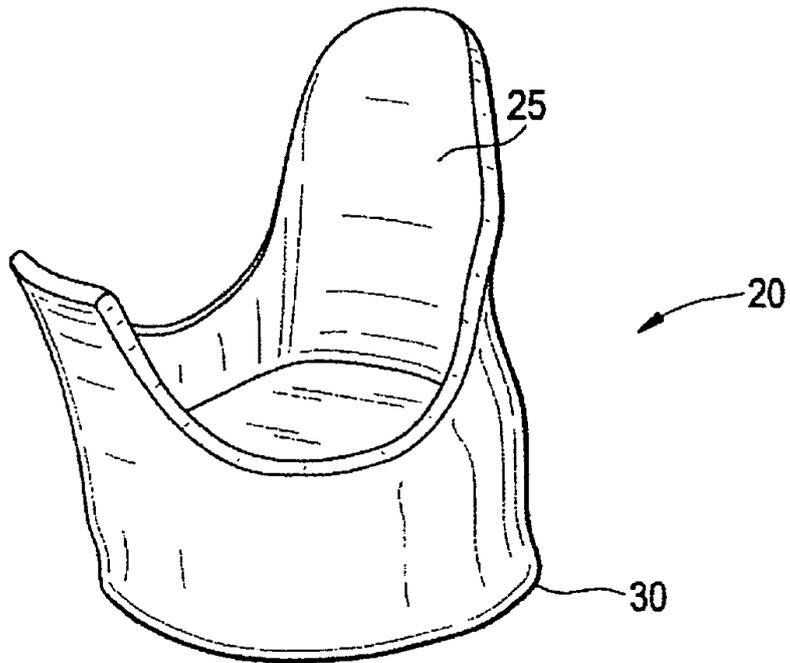


FIG. 3

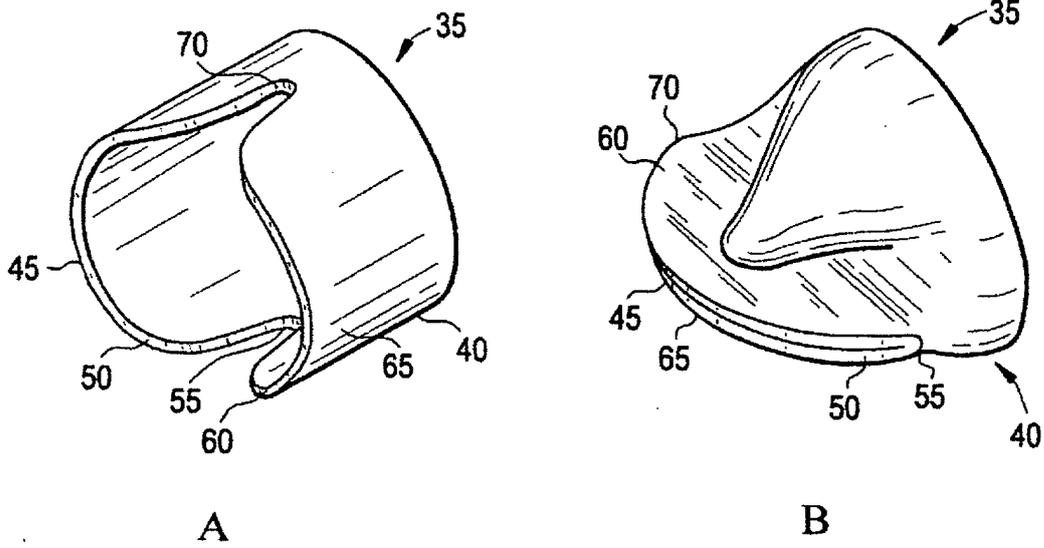


FIG. 4

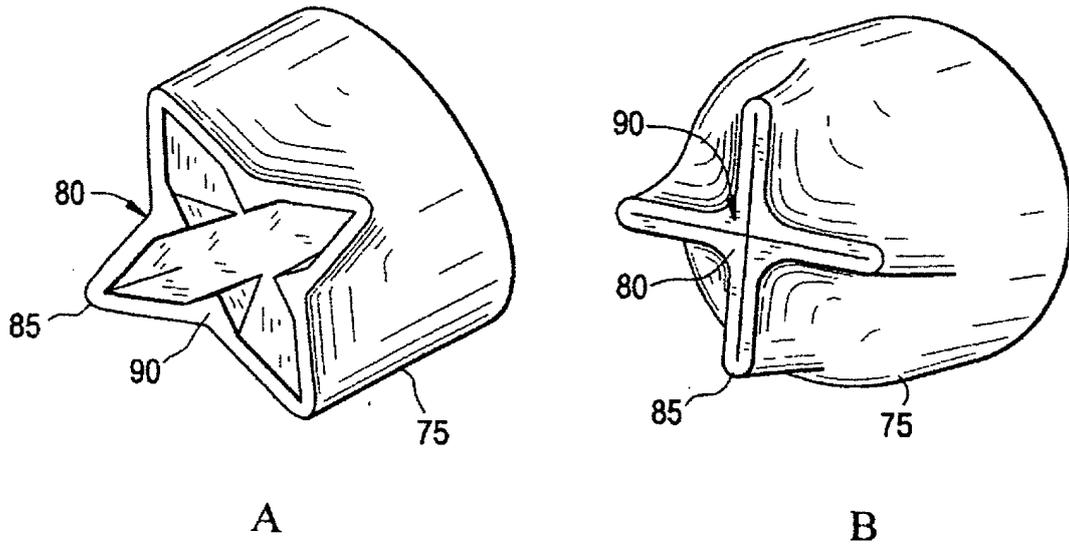
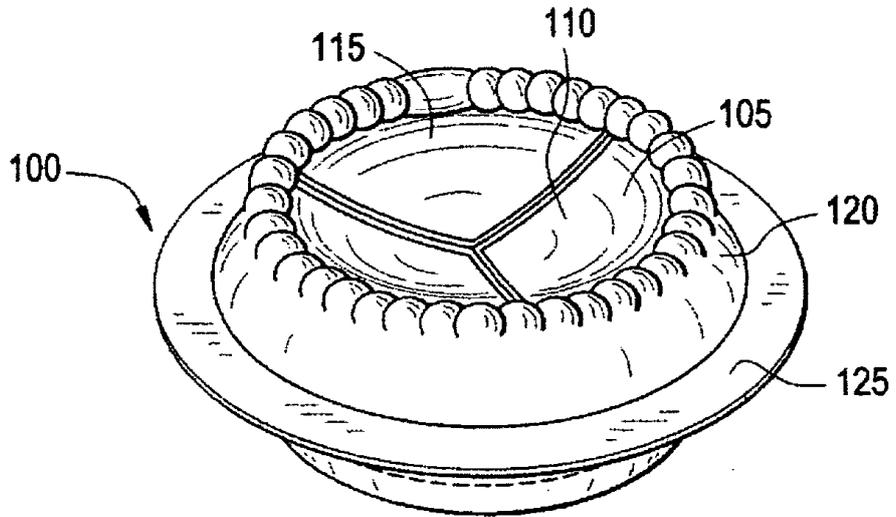


FIG. 5



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- DE 19613048 A [0007]
- US 20050136093 A [0008]
- WO 0128604 A [0009]
- DE 19613048 [0025]
- US 20030157142 A1 [0025]
- US 20050136093 A1 [0025]
- US 7265199 B [0051]
- US 3656185 A [0055]
- US 4106129 A [0055]
- US 20030157142 A [0066]