

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 358**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24	(2006.01)
A61M 25/01	(2006.01)
A61M 29/02	(2006.01)
A61F 2/82	(2006.01)
C12N 5/071	(2010.01)
A61M 5/00	(2006.01)
A61L 2/08	(2006.01)
A61L 2/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2011 PCT/US2011/026763**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11109450**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2011 E 11751242 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2542184**

54 Título: **Válvula cardíaca que se puede colocar por vía percutánea y procedimientos asociados**

30 Prioridad:

01.03.2010 US 309109 P

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

29.12.2016

73 Titular/es:

**COLIBRI HEART VALVE LLC (100.0%)
2150 W. 6th Ave, Suite M
Broomfield, CO 80020, US**

72 Inventor/es:

**FISH, R. DAVID y
PANIAGUA, DAVID**

74 Agente/Representante:

DÍAZ NUÑEZ, Joaquín

ES 2 595 358 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 que se puede colocar por vía percutánea y procedimientos asociados.

CAMPO DE LA TÉCNICA

- 5 [0001] La invención presente está relacionada con el campo de dispositivos médicos, y más en particular, con una válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea y con un método de hacer una válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea.

ANTECEDENTES

- 10 [0002] La enfermedad de la válvula de corazón es una condición degenerativa común que compromete la función fisiológica y causa síntomas que limitan y amenazan la vida de millones de pacientes por todo el mundo. Hay varias causas subyacentes, pero el funcionamiento defectuoso de válvulas de corazón se expresa por último como la conducción insuficiente de la sangre a través del plano de la válvula debido al estrechamiento de la vía anatómica (estenosis), o como el cierre incompetente que permite que la sangre vuelva atrás a través de la válvula otra vez, reduciendo así la conducción avanzada eficaz de la sangre a través de la válvula (insuficiencia o regurgitación).
- 15 Estos estados hemodinámicos llevan 1) a la deficiencia del rendimiento cardíaco y 2) cargas adversas en las cámaras de bombeo del corazón, los cuales llevan al compromiso funcional del paciente y a menudo a la muerte prematura a menos que no se corrija con eficacia.

- 20 [0003] El tratamiento correctivo definitivo de la enfermedad de la válvula de corazón se realiza convencionalmente por técnicas quirúrgicas a tórax abierto, donde la válvula se manipula, se repara o se sustituye por una válvula protésica bajo la visión directa. La cirugía de la válvula de corazón se realiza en cientos de miles de casos cada año por todo el mundo, pero lleva una alta carga de coste, morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes susceptibles que pueden ser mayores o por otra parte fisiológicamente comprometidos por una enfermedad colateral. Además, los gastos y los requisitos de recursos de la empresa quirúrgica limitan la disponibilidad del reemplazo de la válvula de corazón para muchos pacientes más por todo el mundo.

- 25 [0004] En la búsqueda de alternativas a la cirugía de la válvula de corazón, durante los diez años pasados varios programas de desarrollo han introducido la implantación transcáteter y percutánea de válvulas de corazón protésicas en el uso comercial en la Unión Europea (EU) y en ensayos clínicos fundamentales de los Estados Unidos de América. La experiencia clínica inicial en la UE se realizaba en pacientes que tenían estenosis crítica de la válvula aórtica, pero quienes corrían un riesgo inaceptablemente alto para el reemplazo de la válvula quirúrgico a corazón abierto. En varios miles de tales casos, utilizando tanto diseños expandibles de balón como diseños autoexpandibles en dos programas separados, se mostró que el reemplazo percutáneo de la válvula del corazón (PHVR) era factible y posiblemente competitivo con la cirugía en pacientes seleccionados con tasas de mortalidad a
- 30 12-18 meses de aproximadamente el 25%. (*Grube E., et al., Progress and Current Status of Percutaneous Aortic Valve Replacement: Results of Three Device Generations of the CoreValve Revolving System, Circ. Cardiovasc Intervent. 2008; 1:167-175.*)
- 35

- [0005] Hasta ahora, la aplicación de PHVR ha sido desafiada por las dificultades técnicas de la secuencia de la implantación – sobre todo en la posición de la válvula aórtica. La técnica para dispositivos disponibles es limitada por el gran calibre de los dispositivos y sus catéteres de liberación; a menudo, si se pudiera llegar a hacer en algunas arterias más pequeñas, se requeriría la exposición quirúrgica abierta y el manejo de la arteria femoral para insertar
- 40 los sistemas de 18 – 24 French (6 - 8 mm de diámetro), y su volumen dentro de las arterias centrales podría amenazar la seguridad de la secuencia de liberación. Además, complicaciones por pérdidas de sangre del sitio de

acceso forman una parte significativa de las circunstancias adversas de los procedimientos.

5 [0006] Normalmente, los diseños de *PHV* corrientes comprenden una membrana biológica que forma las valvas de funcionamiento de la válvula, fijada dentro de un marco metálico, que se colapsa entonces en un catéter de liberación o balón, y luego se reprime dentro de una vaina externa. Después de una dilatación inicial de la válvula enferma con un balón grande, este ensamblaje se avanza entonces al plano de la válvula y se coloca por auto expansión o expansión por balón.

10 [0007] El calibre eficaz del sistema de liberación de la válvula es determinado por la masa total de cada componente coaxialmente montado. La masa del propio *PHV* es determinado por el diámetro del marco y por el grosor, rigidez y disposición particular de la membrana interior que forma las valvas de funcionamiento de la válvula. El grosor característico de las membranas de *PHV* actuales es así un factor restrictivo en el perfil último de liberación de la *PHV*. Tal grosor característico de la membrana es, a su vez, un resultado de los métodos mediante los cuales está tratado y por último está suministrado para el uso. Normalmente, la fijación glutaraldehído (para el enlace de proteínas) del tejido animal se emplea para producir membranas biológicas aptas para la incorporación. Los requisitos de fuerza y durabilidad han determinado las variedades más útiles para el grosor del tejido y el enlace, que a su vez normalmente imponen una rigidez y fragilidad compensada. La hidratación subsecuente en soluciones convenientes mejora estas características, pero la membrana hidratada también experimenta un aumento de grosor mediante tal método.

20 [0008] Uno de los requisitos evidentes para un diseño de la *PHV* es que la válvula funcione inmediatamente con un alto grado de eficacia al ser colocada, ya que la supervivencia hemodinámica del paciente depende de él. Con este fin, en parte, al igual que las prótesis de válvulas quirúrgicas, los diseños de *PHV* actuales se completan, se transportan y se suministran para el uso en un estado hidratado en un frasco de solución. En el uso, las válvulas de corazón bioprostéticas quirúrgicas y percutáneamente implantadas comercialmente disponibles se aclaran y se preparan antes del uso en un estado «hidratado». Más en particular, las válvulas de corazón prostéticas comercialmente disponibles se aclaran, se prensan y se montan en el laboratorio de cateterización. En consecuencia, los problemas con las válvulas de corazón prostéticas actuales comercialmente disponibles incluyen el tiempo, coste y variabilidad asociada con la necesidad de aclarar, prensar, y montar la válvula en el laboratorio de cateterización. Es decir, el ensamblaje actual de válvulas de corazón prostéticas en el laboratorio de cateterización impone una o varias cargas técnicas, problemas de retraso, problemas de coste, y posibles errores. Evitar uno o varios de estos problemas sería ventajoso. Además, los diseños «hidratados» actuales de la válvula imponen un perfil adicional a la válvula colapsada. La membrana hidratada, que tiene la flexibilidad deseable y necesaria para el funcionamiento seguro e inmediato una vez colocada, también impone una gran parte del grosor de la válvula ensamblada y montada que complica su colocación.

35 [0009] La US 2008/177381 describe un método que incluye la preparación de una válvula bioprostética considerablemente deshidratada y luego el suministro de una pieza de soporte ampliable que tiene dispuestos opuestamente primeros y segundos extremos y una parte del cuerpo principal que se extiende entre los extremos. Después, se fija la válvula bioprostética considerablemente deshidratada a la pieza de soporte extensible de modo que la válvula bioprostética considerablemente deshidratada se fije para su uso dentro de la parte del cuerpo principal de la pieza de soporte extensible. La pieza de soporte extensible se prensa entonces para tener una configuración comprimida.

40 [0010] Detallando algunos problemas descritos previamente, el uso de *PHVs* corrientes en el laboratorio del catéter requiere varias acciones preparatorias que son potencialmente molestas y pueden prolongar la secuencia de liberación durante una fase crítica del procedimiento. Ya que, para el uso, las *PHVs* se entregan «hidratadas» en una solución preservadora, se tienen que tratar antes de su inserción con una serie de limpiezas y soluciones

hidratantes. Una vez que se haya completado dicho paso, se tienen que montar las *PHVs* en sus catéteres de liberación. Instrumentos especiales de prensado y montaje son necesarios en caso de la válvula ampliable por balón de Edwards Sapien, por ejemplo. En consecuencia, hay que abordar los defectos discutidos anteriormente.

RESUMEN

5 [0011] Es un objeto de la invención presente proporcionar un método mejorado para proporcionar una válvula de corazón protésica.

[0012] Este objeto se soluciona por un método según la reivindicación 1. La sub reivindicación comprende un modo de realización preferido de la invención.

10 [0013] Hay que entender que la invención presente incluye una variedad de versiones diferentes o modos de realización, y este Resumen no es limitante y tampoco incluye todas las posibilidades. Este Resumen proporciona algunas descripciones generales de algunos modos de realización, pero también puede incluir algunas descripciones más específicas de otros modos de realización.

15 [0014] En al menos un ejemplo, se proporciona un sistema de *PHV* de la membrana considerablemente «seca» donde un material de tejido está preparado y doblado en un estado seco para formar un ensamblaje de la valva de tejido. A partir de entonces, el ensamblaje de la valva de tejido se fija a un marco para formar una válvula de corazón protésica implantable que se pre monta posteriormente en un sistema de catéter de liberación integrado. El sistema de catéter de liberación que incluye la válvula de corazón protésica es envasado entonces y transportado mientras el ensamblaje de la valva de tejido permanece considerablemente seco. La válvula de corazón protésica está disponible para el uso inmediato una vez se haya sacado del envase. En consecuencia, se puede insertar en el
20 cuerpo sin necesidad de hidratar, prensar o montar instrumentos u otras acciones preparatorias. Es decir, el tejido que forma el ensamblaje de la valva de tejido de la válvula de corazón protésica se puede tratar y secar. Entonces, mientras permanece seco, se puede doblar para formar un ensamblaje de la valva de tejido. A partir de entonces, el ensamblaje de la valva de tejido se hidrata de nuevo, al menos parcialmente, y luego se fija dentro de un marco, como un stent, para formar una válvula de corazón protésica implantable. El ensamblaje de la valva de tejido de la
25 válvula de corazón protésica se permite entonces secar. Posteriormente, la válvula de corazón protésica puede ser envasada, entregada y transportada mientras el ensamblaje de la valva de tejido de la válvula de corazón protésica permanece en una condición seca. La válvula de corazón protésica se puede implantar entonces en el paciente de recepción. En consecuencia, el sistema *PHV* simplifica la introducción arterial, y, ya que la condición seca también confiere un perfil y una masa inferior, la manipulación procedimental y las complicaciones asociadas se pueden
30 reducir si no eliminar. Además, uno o varios modos de realización de la invención presente amplían la candidatura de pacientes con arterias más pequeñas para el procedimiento *PHV*. Como una ventaja añadida, al menos un modo de realización de la invención presente permite que la implantación ocurra en un periodo corto de tiempo en la fase más crítica del procedimiento.

35 [0015] En al menos un ejemplo, se proporciona un sistema *PHV* de membrana donde un material de tejido está preparado y doblado en un estado seco para formar un ensamblaje de la valva del tejido, y además donde el ensamblaje de la valva del tejido al menos parcialmente se hidrata a partir de entonces y se fija a un marco que se pre monta posteriormente en un sistema de catéter de liberación integrado.

40 [0016] En al menos un ejemplo, se proporciona un sistema *PHV* de membrana donde un material de tejido está preparado y doblado en un estado seco para formar un ensamblaje de la valva del tejido, y además donde el ensamblaje de la valva del tejido se hidrata al menos parcialmente y se fija a un marco para formar la válvula de corazón protésica. A partir de entonces, se permite el secado de la válvula de corazón protésica y posteriormente se pre monta en un sistema de catéter de liberación integrado después del cual el ensamblaje de la valva de tejido

de la válvula de corazón protésica permanece seco, y donde el sistema se incorpora entonces en un envase para el envío mientras el ensamblaje de la valva del tejido permanece seco.

5 [0017] En al menos un ejemplo, se proporciona un sistema *PHV* de membrana donde un material del tejido está preparado y luego doblado en un estado seco para formar un ensamblaje de la valva de tejido, y además donde el ensamblaje de la valva del tejido se hidrata al menos parcialmente y se fija a un marco para formar la válvula de corazón protésica. A partir de entonces, se permite el secado de la válvula de corazón protésica y posteriormente se pre monta en un sistema integrado de liberación por catéter después del cual el ensamblaje de la valva de tejido de la válvula de corazón protésica se hidrata al menos parcialmente y se incorpora en un envase para el envío.

10 [0018] En al menos un ejemplo, se proporciona un elemento adaptado para la liberación trans cáteter en un paciente, que comprende: una válvula de corazón protésica que comprende además un tejido tratado y fijado a un marco, donde el tejido tratado comprende un grosor de aproximadamente 50 a 500 micrómetros y una fuerza tensil límite de más de aproximadamente 15 MegaPascals cuando el contenido de agua es menor de aproximadamente el 50% en peso de la sección de tejido tratado. Aquí se señala que la fuerza tensil del tejido tratado descrito es más alta que la fuerza tensil de otros tejidos preparados conocidos, o hidratado o seco. En al menos un modo de realización, el contenido de agua del tejido tratado es menor de aproximadamente el 40% en peso del tejido tratado. En al menos un ejemplo, la fuerza tensil límite es más de aproximadamente 20 MegaPascals. En al menos un ejemplo, el tejido tratado no incluye una matriz que haya sido expuesta a una infiltración del polímero. En al menos un modo de realización el tejido tratado comprende un tejido de pericardio tratado.

20 [0019] En al menos un ejemplo, el método comprende además la exposición de la sección de tejido a la energía de luz; la duración de exposición se extiende hasta que no haya ninguna separación visible de gotitas de lípidos de una superficie expuesta de la sección de tejido. En al menos un ejemplo, la energía de luz es al menos equivalente a la exposición de la sección de tejido a una fuente de luz de 25-100 vatios, y más preferentemente, una fuente de luz incandescente de 50 vatios con una cara radiante llana situada a una distancia de aproximadamente 10 centímetros de la superficie expuesta durante aproximadamente 15 minutos. En al menos un modo de realización, el método comprende además: (d) el aclarado de la sección de tejido con agua destilada y alcohol isopropílico durante un periodo de tiempo de la post fijación de no menos de aproximadamente 7 días; donde el paso (d) ocurre después del paso (c).

30 [0020] En al menos un ejemplo, se proporciona una pieza adaptada a la implantación en un paciente, que comprende: una válvula de corazón protésica que comprende además un tejido tratado fijado a un marco, donde el tejido tratado comprende un contenido de agua menor de aproximadamente el 60% en peso del tejido tratado. En al menos un modo de realización, el tejido tratado comprende una sección de tejido de pericardio que tiene una fuerza tensil límite de más de aproximadamente 12 MegaPascals. En al menos un ejemplo, la sección del tejido tratado comprende un grosor de entre aproximadamente 50 a 300 micrómetros. En al menos un modo de realización, el contenido de agua del tejido tratado es menor de aproximadamente el 40% en peso del tejido tratado.

35 [0021] Como se utiliza en el presente documento, el término «seco» (o «considerablemente seco») en referencia al estado del tejido que forma la válvula de corazón de la válvula de corazón percutánea significa un contenido de humedad menor que el contenido de humedad de agua del tejido cuando se permite que el tejido se rehidrate totalmente una vez se haya colocado en el cuerpo de un paciente. Normalmente, el tejido de pericardio tratado de acuerdo con uno o varios modos de realización descritos en el presente documento es de aproximadamente el 70% en peso de agua cuando está totalmente hidratado. Secar hasta obtener una constitución menor del 40% en peso de agua cambia útilmente las propiedades de manejo con los objetivos de doblar y coser el tejido. Como los expertos en la técnica apreciarán, el contenido de humedad del tejido puede variar cuando está seco. Por ejemplo, el contenido de humedad del tejido doblado y seco puede ser diferente del contenido de humedad del tejido cuando

está seco y transportado en un estado pre montado dentro de un sistema de catéter de liberación.

[0022] Ventajosamente, al menos un ejemplo de una o varias invenciones presentes se dirige a una válvula de corazón prostética que se monta en un sistema de colocación de la válvula y se almacena en un envase estéril. En consecuencia, en al menos un ejemplo, se proporciona un ensamblaje, que comprende:

5 una válvula de corazón prostética que incluye:

un marco; y

un ensamblaje de la valva de tejido fijado al marco;

10 un mecanismo de colocación de la válvula percutáneamente insertable, donde la válvula de corazón prostética separable se monta en el mecanismo de colocación de la válvula percutáneamente insertable; y el envase estéril que contiene la válvula de corazón prostética separable montado en el mecanismo de colocación de la válvula percutáneamente insertable.

[0023] En al menos un ejemplo, el mecanismo de colocación de la válvula percutáneamente insertable comprende un catéter de balón. En al menos un ejemplo, el catéter de balón es un catéter de balón 12 a 14 *French*. En al menos un ejemplo, el catéter de balón es menos de aproximadamente 12 *French*. En al menos un ejemplo, el catéter de balón está entre aproximadamente 5 a 12 *French*. En al menos un ejemplo, el mecanismo de colocación de la válvula percutáneamente insertable comprende un mandril. En al menos un ejemplo, el tejido que forma el ensamblaje de la valva de tejido dentro del envase estéril, hay al menos un tejido hidratado y no considerablemente seco. En al menos un modo de realización, el tejido que forma el ensamblaje de la valva de tejido dentro del embalaje estéril está considerablemente seco. En al menos un ejemplo, el marco comprende un stent. En al menos un modo de realización, el tejido que forma el ensamblaje de la valva de tejido comprende el tejido de pericardio tratado.

[0024] Al menos un ejemplo de una o varias invenciones presentes incluye una válvula de corazón prostética para la implantación en un paciente. En consecuencia, se proporciona la válvula de corazón prostética trans catéter percutánea pre envasada y entregable y lista para la implantación en un paciente, que comprende:

25 un marco; y,

un ensamblaje de la valva de tejido fijado al marco, el ensamblaje de la valva de tejido que comprende un tejido considerablemente seco.

[0025] En al menos un modo de realización, el tejido considerablemente seco comprende el tejido de pericardio tratado. En al menos un ejemplo, el marco y el ensamblaje de la valva de tejido fijado al mismo están operativamente asociados a un catéter de balón 12 a 14 *French*. En al menos un ejemplo, el marco y el ensamblaje de la valva de tejido fijado al mismo están operativamente unidos a un catéter de balón que tiene una medida de menos de aproximadamente 12 *French*. En al menos un ejemplo, el marco y el ensamblaje de la valva del tejido fijado al mismo están operativamente unidos a un catéter de balón que tiene una medida de entre aproximadamente 5 a 12 *French*. En al menos un modo de realización, el tejido considerablemente seco comprende un contenido de humedad de agua de menos de aproximadamente el 40% en peso del tejido considerablemente seco.

[0026] En al menos otro ejemplo, se proporciona un ensamblaje para el uso con un paciente, que comprende:

un envase estéril sellado que contiene un sistema de colocación para posicionar percutáneamente una válvula de corazón en el paciente, la válvula de corazón que incluye:

un marco separable montado en el sistema de colocación dentro del envase estéril sellado; y

un ensamblaje de la valva de tejido fijado al marco.

[0027] En al menos un modo de realización, el ensamblaje de la valva de tejido comprende el tejido de pericardio.

[0028] En al menos un modo de realización, se proporciona un método, que comprende:

5 comprimir parcialmente y montar una válvula de corazón prostética sobre un catéter de liberación, la válvula de corazón prostética comprende un tejido;

 permitir el secado del tejido al menos parcialmente a menos del 40% en peso de agua;

 comprimir además y montar la válvula de corazón prostética sobre el catéter de liberación; y la esterilización y el envasado de la válvula de corazón prostética y el catéter de liberación.

10 [0029] En al menos un ejemplo, el método comprende además el transporte de la válvula de corazón prostética esterilizada y envasada y el catéter de liberación. En al menos un modo de realización, el tejido comprende el tejido de pericardio tratado. En al menos un modo de realización, antes de comprimir parcialmente y montar la válvula de corazón prostética sobre el catéter de liberación, el tejido es al menos (a) no considerablemente seco, y (b) al menos parcialmente hidratado.

15 [0030] Para varios ejemplos en el presente documento descritos, la válvula de corazón prostética, que incluye el ensamblaje de la valva del tejido, comprende el tejido de membrana además del tejido de pericardio.

[0031] En al menos un ejemplo, se proporciona un método, que comprende:

 la sujeción del tejido de pericardio a un marco;

20 comprimir parcialmente y montar el marco, con el tejido fijado al mismo, sobre el catéter de liberación; permitiendo que el tejido se seque al menos parcialmente;

 comprimir además y montar el marco, con el tejido fijado al mismo, sobre el catéter de liberación; y esterilizar y envasar el marco y el catéter de liberación, con el tejido fijado al mismo.

25 [0032] En al menos un ejemplo, antes de comprimir parcialmente y montar el marco, el tejido es al menos uno de (a) no considerablemente seco, y (b) al menos parcialmente hidratado. En al menos un modo de realización, el método comprende además el transporte del marco esterilizado y envasado, con el tejido fijado al mismo, montado sobre el catéter de liberación, a una instalación de procedimiento quirúrgica o médica. En al menos un ejemplo, antes de fijar el tejido al marco, el tejido se dobla para formar un ensamblaje de la valva de tejido. En al menos un modo de realización, el ensamblaje de la valva de tejido comprende al menos un manguito (*a cuff*) y al menos un pliegue.

30 [0033] En al menos un ejemplo, se proporciona un método de preparar una válvula de corazón prostética trans-catéter y percutánea, el método comprende:

 el suministro de un tejido de la membrana de un organismo;

 el tratamiento del tejido de la membrana con al menos un químico para producir un tejido de la membrana tratado;

 secar el tejido de la membrana tratado hasta que sea un tejido considerablemente seco;

fijar el tejido considerablemente seco dentro de un marco;

hidratar de nuevo el tejido considerablemente seco que se fija dentro del marco para formar un tejido rehidratado;

colapsar el marco con el tejido rehidratado, fijado al mismo; y

5 secar el tejido hidratado de nuevo dentro del marco colapsado hasta que sea un tejido considerablemente seco.

[0034] En al menos un ejemplo el método comprende además la compresión y el ensamblaje del marco, con el tejido considerablemente seco fijado al mismo, sobre un catéter de liberación. En al menos un modo de realización el método comprende además la esterilización y el envasado del marco, con el tejido considerablemente seco fijado al mismo, montado sobre el catéter de liberación. En al menos un modo de realización, el tratamiento comprende la esterilización del marco con el tejido considerablemente seco fijado al mismo, además con la exposición a al menos uno de óxido de etileno, un haz de protones y radiación gamma. En al menos un ejemplo, el método comprende además el transporte del marco esterilizado y envasado con el tejido considerablemente seco fijado al mismo, montado sobre el catéter de liberación, a un centro quirúrgico o centro de procedimiento médico. En al menos un ejemplo, antes del paso de sujeción, el tejido seco no se dobla para proporcionar un manguito y/o un pliegue. En al menos un ejemplo, antes del paso de sujeción el tejido seco se dobla para formar un ensamblaje de la valva del tejido. En al menos un ejemplo, el ensamblaje de la valva de tejido comprende al menos un manguito y al menos un pliegue.

[0035] En al menos un ejemplo, el método de preparar una válvula de corazón prostética trans- catéter y percutánea comprende además la implantación del marco con el tejido considerablemente seco fijado al mismo en un paciente. En al menos un ejemplo, el marco comprende un stent. En al menos un ejemplo, el método comprende además el montaje del marco y el ensamblaje de la valva de tejido fijado al mismo sobre un catéter de balón de 12 a 14 *French*. En al menos un ejemplo, el método comprende además el montaje del marco y el ensamblaje de la valva de tejido fijado al mismo sobre un catéter de balón que tiene una medida de menos de aproximadamente 12 *French*. En al menos un ejemplo, el método comprende además el montaje del marco y el ensamblaje de la valva de tejido fijado al mismo sobre un catéter de balón que tiene una medida de entre aproximadamente 5 a 12 *French*. En al menos un ejemplo, el método comprende además el montaje del marco y el ensamblaje de la valva de tejido fijado al mismo en un mandril. En al menos un ejemplo, el método de preparar una válvula de corazón prostética trans-catéter y percutánea comprende además la inmersión del tejido de la membrana en una formalina tamponada (*buffered*) o no del 1-37.5% durante aproximadamente 3 días a 3 semanas. En al menos un ejemplo, el método de preparar una válvula de corazón prostética trans-catéter y percutánea comprende además la inmersión del tejido de la membrana en formalina tamponada (*buffered*) o no del 1-37.5% durante aproximadamente 3 días a 5 semanas. En al menos un ejemplo el tratamiento comprende la inmersión del tejido de la membrana en glicerol del 100% para más de 3 semanas. En al menos un ejemplo el tratamiento comprende la inmersión del tejido de la membrana en glutaraldehído al 0,1 - 25% durante aproximadamente 3 días a 3 semanas. En al menos un ejemplo el tratamiento comprende la inmersión del tejido de la membrana en glutaraldehído al 0,1 - 25% durante aproximadamente 3 días a 5 semanas. En al menos un ejemplo el tratamiento comprende la inmersión del tejido de la membrana en glutaraldehído al 0,1 - 25% con filtrado oligomérico durante aproximadamente 3 días a 3 semanas. En al menos un ejemplo el tratamiento comprende la inmersión del tejido de la membrana en glutaraldehído al 0,1 - 25% con filtrado oligomérico durante aproximadamente 3 días a 5 semanas. En al menos un ejemplo el tratamiento comprende la inmersión del tejido de la membrana en la formalina ya mencionada, glutaraldehído, o soluciones de glutaraldehído con filtrado oligomérico, con los aminoácidos libres lisina y/o histidina añadidos. En al menos un ejemplo el tratamiento no incluye el contacto con y/o la exposición a un polímero para infiltrar y/o encapsular las fibras de tejido

del tejido.

[0036] En al menos un ejemplo, se proporciona un método de preparar una válvula de corazón prostética trans-catéter y percutánea, el método que comprende:

el suministro de una sección de tejido extraído de un organismo mamífero;

5 y causar el choque osmótico (*osmotic shocking*) de la sección de tejido realizando aclarados múltiples de la sección de tejido con agua destilada. En al menos un ejemplo, el método comprende además hidratar la sección de tejido durante una pluralidad de intervalos usando agua destilada. En al menos un ejemplo el tejido de la sección comprende tejido de pericardio. En al menos un ejemplo, el método comprende además no utilizar salina para causar al menos un choque osmótico e hidratar el tejido. En al menos un ejemplo, el método comprende además el pretratamiento de la sección de tejido con glicerol antes de poner dicha sección de tejido en contacto con uno o más de: alcohol isopropílico, glutaraldehído y formalina. En al menos un ejemplo, el método comprende además poner la sección de tejido en contacto con una solución que contiene formalina después de pre tratar la sección de tejido con glicerol. En al menos un ejemplo, el método comprende además poner la sección de tejido en contacto con una solución que contiene glutaraldehído después de pre tratar la sección de tejido con glicerol. *En al menos un ejemplo, el método comprende además el pre trato de la sección de tejido con alcohol isopropílico antes de poner la sección de tejido en contacto con glutaraldehído y/o formalina. En al menos un ejemplo, el método comprende además poner la sección de tejido en contacto con una solución que contiene formalina después de pre tratar la sección de tejido con alcohol isopropílico. En al menos un ejemplo, el método comprende además poner la sección de tejido en contacto con una solución que contiene glutaraldehído después de pre tratar la sección de tejido con alcohol isopropílico. En al menos un ejemplo, el método comprende además la exposición de la sección de tejido a energía de luz durante un período de tiempo, el período de tiempo se extiende hasta que no haya ninguna separación visible adicional de gotitas de lípidos de una superficie expuesta de la sección de tejido. En al menos un ejemplo, la energía de luz es al menos equivalente a exponer la sección de tejido a una fuente de luz incandescente de 50 vatios con una cara radiante plana situada a una distancia de aproximadamente 10 centímetros de la superficie expuesta durante aproximadamente 15 minutos.

[0037] En cuanto a las características de colocación, otra ventaja significativa de una válvula de corazón prostética implantable usando un componente del tejido relativamente delgado descrito en este documento consiste en que la válvula de corazón prostética implantable ofrece un volumen de embalaje relativamente bajo en comparación con válvulas de corazón prostéticas comercialmente disponibles. Como consecuencia, la válvula de corazón prostética implantable proporciona un perfil de colocación por catéter relativamente bajo, permitiendo así la implantación en pacientes que poseen sistemas vasculares de diámetro relativamente pequeño.

[0038] De acuerdo con uno o varios modos de realización, una membrana del tejido seca tiene considerablemente menos masa que una membrana mojada. Por vía del ejemplo, un tejido de pericardio considerablemente seco preparado por uno o varios de los modos de realización presentes tiene aproximadamente el 30% de la masa de un tejido de pericardio mojado así como una marcada reducción de perfil y volumen de embalaje, consiguiendo así un perfil relativamente bajo y haciéndolo apto para la implantación en un mayor número de pacientes, sobre todo los que tienen sistemas vasculares de pequeño diámetro. Además, una válvula de corazón prostética seca no requiere de almacenaje y transporte en conservantes. Una válvula de corazón prostética seca se puede montar en un catéter de liberación en su ubicación de fabricación, que permite el pre envase de un sistema de liberación integrado. Juntos con un perfil relativamente bajo, los modos de realización de las válvulas de corazón prostéticas ofrecen así fiabilidad y conveniencia porque la válvula de corazón prostética implantable se pre monta sobre un catéter de

liberación y forma parte de un sistema de colocación pre envasado. Además, una válvula de corazón prostética seca no requiere ser aclarado, rehidratado o ensamblado sobre un catéter de liberación en un laboratorio de cateterización. Por lo tanto, una válvula de corazón prostética seca se puede insertar directamente desde el envase en el cuerpo en una fase crítica durante el procedimiento. Ventajosamente, esto evita tiempo de procedimiento, manipulación y errores de montaje, prensado y orientación de catéteres y vainas. Una vez en la instalación/ubicación quirúrgica, la válvula de corazón prostética seca se inserta y se coloca mediante la extensión del catéter de balón en el plano de la válvula enferma de modo estándar y la válvula de corazón prostética seca comienza a funcionar inmediatamente, incluso en su estado seco o estado no totalmente rehidratado (porque alguna nueva hidratación ocurrirá al aclarar el catéter con la válvula de corazón prostética que reside dentro del mismo). Posteriormente, la rehidratación de la membrana del tejido se completa de forma natural en el cuerpo.

[0039] Varios componentes se refieren en el presente documento como «operativamente asociado». Como se utiliza en el presente documento, «operativamente asociado» se refiere a componentes que se unen de modo operable, y abarca modos de realización en los cuales los componentes se unen directamente, así como modos de realización en los cuales los componentes adicionales se colocan entre los dos componentes unidos.

[0040] Como se utiliza en el presente documento, «al menos uno», «uno o varios», y «y/o» son expresiones sin límites determinados que son tanto conjuntivas como disyuntivas en el funcionamiento. Por ejemplo, cada una de las expresiones «al menos uno de A, B y C», «al menos uno de A, B, o C», «uno o varios de A, B, y C», «uno o varios de A, B, o C» y «A, B, y/o C» significa solo A, solo B, solo C, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, o A, B y C juntos.

[0041] Como se utiliza en este documento, «algunas veces» significa algún lapso indefinido o indeterminado de tiempo. Así por ejemplo, como se utiliza en el presente documento, «algún tiempo después» significa siguiente, si es inmediatamente después o algún lapso indefinido o indeterminado del tiempo después del acto previo.

[0042] Varios modos de realización de las invenciones presentes se exponen en las figuras adjuntas y en la Descripción Detallada como está previsto en el presente documento y tal como están expresados en las reivindicaciones. Hay que entender, sin embargo, que este Resumen no contiene todos los aspectos y los modos de realización de una o varias invenciones presentes, no se destina a limitar o restringir de cualquier manera, y que las personas con una habilidad común en la técnica entienden que la invención (invenciones) como se describe en el presente documento abarca mejoras y modificaciones obvias.

[0043] Las ventajas adicionales de la invención presente se harán fácilmente aparentes por la discusión siguiente, en particular cuando se toman junto con los dibujos acompañantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0044] Para clarificar las dichas ventajas y otras, así como las características de una o varias invenciones presentes, se proporciona una descripción más particular de una o varias de las invenciones presentes mediante la referencia a los modos de realización específicos de la misma/las mismas que se ilustran en los dibujos añadidos. Se aprecia que estos dibujos representan únicamente modos de realización típicos de una o varias invenciones presentes y, por lo tanto, no deben ser considerados limitantes en su alcance. Se describen y se explican una o varias invenciones presentes con precisión adicional y se detallan a través del uso de los dibujos acompañantes en los cuales:

La la Fig. 1 es un organigrama de un método asociado con al menos un modo de realización de la invención presente;

Las Figuras. 2A-2B son organigramas que ilustran elementos de la preparación del tejido;

- La Fig. 3 es un organigrama que ilustra elementos de secado y de dimensionamiento;
- La Fig. 4 es un organigrama que ilustra elementos de la construcción de la válvula con la unión de valvas de la membrana del tejido a un marco;
- La Fig. 5 es un organigrama que ilustra elementos del ensamblaje de la válvula en un sistema de liberación;
- 5 La Fig. 6 es un organigrama que ilustra elementos del envoltorio, la esterilización y el embalaje;
- La Fig. 7 es un organigrama que ilustra elementos de la colocación de la válvula en un paciente;
- La Fig. 8A es una vista de una sección de una pieza del tejido antes de doblarse;
- La Fig. 8B es una vista de dos (o de tres) piezas separadas del tejido después de doblarse (detallado abajo);
- 10 La Fig. 8C es una vista de las dos piezas del tejido mostradas en la la Fig. 8B después de estar unidas mediante la suturación en el pliegue formado después de doblarse (detallado abajo);
- La Fig. 8D es una vista de un *'tissue blank'* con la línea de pliegue primaria mostrada usando una línea discontinua;
- La Fig. 8E es una vista en perspectiva del *'tissue blank'* doblado a lo largo de la línea primaria de pliegue;
- 15 La Fig. 8F es una figura en 2 partes que muestra las líneas por donde se doblan los pliegues y los pliegues después de ser doblados;
- La Fig. 8G es una vista detallada en perspectiva de un solo pliegue mostrado en la Fig. 8F;
- La Fig. 8H es una vista esquemática en perspectiva de un pliegue y el ensamblaje de la valva del tejido suturada;
- 20 La Fig. 8I es una vista esquemática en perspectiva de un marco;
- La Fig. 8J es una vista esquemática en perspectiva del marco de la Fig. 8I con el ensamblaje de la valva del tejido de Fig. 8H fijado al mismo;
- La Fig. 8K es la vista esquemática elevada del lado del dispositivo mostrado en la Fig. 8J;
- 25 La Fig. 8L es un vista esquemática del extremo del marco y el ensamblaje de la valva del tejido fijado al mismo;
- La Fig. 9 es un gráfico que muestra resultados reales de pruebas tensión/carga para cinco muestras del tejido preparadas de acuerdo con al menos un modo de realización;
- La Fig. 10 es una vista esquemática de una parte de un catéter con una válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea montada al mismo;
- 30 La Fig. 11A es una foto de una válvula de corazón protésica implantable, que incluye un ensamblaje de la valva del tejido fijado dentro de un marco, donde el tejido se sitúa en una orientación parcialmente abierta;
- La Fig. 11B es un dibujo de una válvula de corazón protésica implantable, que incluye un ensamblaje de la

valva del tejido fijado dentro de un marco, donde el tejido se sitúa en una orientación cerrada;

La Fig. 11C es una vista de la sección del lado de una válvula de corazón protésica implantable, que incluye un ensamblaje de la valva del tejido fijado dentro de un marco, donde el tejido se sitúa en una orientación cerrada;

5 La Fig. 11D es otra vista de la sección del lado de una válvula de corazón protésica implantable, que incluye un ensamblaje de la valva del tejido fijado dentro de un marco, donde el tejido se sitúa en una orientación cerrada;

10 La Fig. 12 es una foto del tejido de la válvula después de unas pruebas mediante 30.000.000 ciclos de bombeo empleados para simular las condiciones cardíacas humanas, donde la foto muestra una superficie uniforme lisa;

La Fig. 13 es un dibujo de un cirujano que sostiene una válvula de corazón pre montada que puede ser colocada por vía percutánea asociada con un catéter y que reside dentro del envase estéril;

15 La Fig. 14 es una vista esquemática simplificada de la sección de un corazón humano, que incluye válvulas de corazón que pueden ser destinadas a recibir un modo de realización de una válvula de corazón protésica implantable;

La Fig. 15 es una vista esquemática de una aorta humana que recibe un catéter con una válvula de corazón protésica implantable montada al mismo; y

La Fig. 16 es una vista esquemática de una aorta humana con la válvula de corazón protésica implantable implantada en el sitio original de la válvula aórtica enferma.

20 [0045] Los dibujos no son necesariamente a escala.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 [0046] Los modos de realización de una o varias invenciones descritas en el presente documento incluyen uno o varios dispositivos, ensamblajes y/o métodos relacionados con una válvula de corazón protésica. Una válvula de corazón protésica de acuerdo con al menos un modo de realización descrito en el presente documento puede ser quirúrgicamente implantada, como por colocación trans-catéter percutánea, al sitio de implantación dentro del paciente. Uno o varios modos de realización de las válvulas de corazón protésicas descritos en el presente documento tienen aplicación para al menos posiciones de las válvulas aórticas y pulmonares, incluyendo defectos estructurales y válvulas enfermas.

30 [0047] En al menos un ejemplo, el material biocompatible se fija dentro de un marco para formar una válvula de corazón protésica implantable y posteriormente, la válvula de corazón protésica implantable se implanta dentro de un paciente, como por vía del mecanismo de colocación transcatéter percutánea. Una vez implantada, la válvula de corazón protésica sirve para regular el flujo de sangre asociado con el corazón del paciente, permitiendo el avance del flujo sanguíneo e impidiendo considerablemente el reflujo o la regurgitación valvular.

35 [0048] En referencia ahora a la Fig. 1, un organigrama ilustra al menos un modo de realización de una preparación de la válvula de corazón protésica y forma de colocación 100. La preparación de la válvula de corazón protésica y la forma de colocación 100 generalmente incluye una pluralidad de procedimientos para incluir la preparación del tejido en 200, el secado en 300, la construcción del ensamblaje de la valva del tejido y la fijación al marco 400 para formar una válvula de corazón protésica implantable, el montaje de la válvula de corazón protésica (es decir el

marco con el ensamblaje de la valva del tejido) en un sistema de colocación en 500, el envainamiento, la esterilización y el envasado del sistema de colocación que incluye la válvula de corazón prostética en 600, y finalmente, la colocación de la válvula de corazón prostética en el paciente en 700. El detalle adicional de la preparación de la válvula de corazón prostética y forma de colocación 100 se proporciona abajo.

5 [0049] Al menos uno o varios ejemplos descritos en el presente documento incluyen un componente del tejido relativamente delgado. Por vía del ejemplo y no limitante, en al menos un modo de realización el tejido tiene un grosor de aproximadamente 50 - 150 mm, y además posee características de flexibilidad y resistencia a la calcificación después de la implantación. La naturaleza relativamente delgada del tejido usado en la válvula de corazón prostética implantable ayuda a la biocompatibilidad. Además, el componente del tejido relativamente
10 delgado asegura así una masa relativamente baja. Como consecuencia, una válvula de corazón prostética implantable usando el tejido puede acelerar a un ritmo de latidos de corazón relativamente alto por minuto con la función competente.

[0050] El tejido conveniente para el uso en una o varias válvulas de corazón prostéticas y/o uno o varios ensamblajes descritos en el presente documento es relativamente delgado y generalmente, puede considerarse una
15 membrana. Los expertos en la técnica apreciarán que tanto los tipos de materiales naturales como sintéticos pueden ser usados para formar un ensamblaje de la valva de unas válvulas de corazón prostéticas. En consecuencia, hay que entender que aunque el tejido de pericardio tratado se describa como un material conveniente para el uso en el ensamblaje de la valva de una válvula de corazón prostética de uno o varios modos de realización descritos en el presente documento, se puede usar material que no sea de la membrana de tejido xenoinjerto, y efectivamente, se
20 puede usar una membrana del tejido xenoinjerto que no sea el tejido de pericardio. Más expresamente, los materiales sintéticos pueden incluir, pero no se limitan a: politetrafluoroetileno (*PTFE*), polietileno tereftalato (*PET*), Dacrón y nilón. Es más, además del tejido de pericardio, la membrana del tejido xenoinjerto puede incluir, pero no se limita a, materiales de la membrana del intestino, pulmón y cerebro. El material conveniente también puede comprender el material aloinjerto, es decir el material de fuentes humanas. El listado de materiales posibles es para
25 fines ejemplares y no se debe considerar limitante.

[0051] En referencia ahora a la Fig. 2A, se describe el proceso asociado con la preparación de un tejido biocompatible consistente con las características anteriormente anotadas. En al menos un modo de realización, el tejido de pericardio, como el tejido de pericardio porcino o bovino, se extrae en 204 y luego se trata para servir como
30 tejido biocompatible para la asociación con un marco, tal como fijarlo dentro de un marco. En consecuencia, subsecuente a la extracción en 204, el tejido de pericardio se limpia y se descelulariza en 208. Más en particular, en al menos un ejemplo el tejido al principio se limpia con agua destilada usando un frotamiento suave y presión hidrodinámica en 208 a fin de quitar tejido no colágeno y no pericardio adherente. En al menos un ejemplo, la presión hidrodinámica en 208 se proporciona rociando el tejido con una corriente relativamente débil de líquido para
35 quitar al menos un poco del material no colágeno asociado con el tejido. El aclarado en 208 debe conseguir una descelularización eficaz del tejido de pericardio mediante el choque osmótico. Normalmente, el grosor del tejido en condición limpio varía de aproximadamente 50 a 500 micrómetros, según la fuente del tejido bruto. La limpieza preferentemente sigue hasta que no haya ningún tejido no pericardio o no colágeno adherente visible.

[0052] En referencia continuada a la Fig. 2A, después de que el tejido se haya limpiado y descelularizado en 208, se somete el tejido entonces a la eliminación adicional opcional de lípidos en 220 para tratar además el tejido para
40 prevenir la respuesta inmunológica y la calcificación. Más en particular, se somete primero el tejido opcionalmente a un pretratamiento de glicerol del 100% en 224 colocándolo en una superficie plana (p.ej., un plato acrílico), después de que el tejido se vuelve casi transparente.

[0053] En 228, se somete opcionalmente el tejido a un proceso «termofotónico». En al menos un modo de

realización, se expone opcionalmente el tejido a energía de luz para la eliminación adicional de lípidos y para el enlace inicial del colágeno. Por vía del ejemplo y no de limitación, en al menos un modo de realización una fuente incandescente de luz de 25-100 vatios, y más preferentemente, una fuente de luz incandescente de 50 vatios con una cara radiante plana se emplea a una distancia de aproximadamente 10 centímetros de la superficie del tejido, normalmente requiriendo 15 minutos de exposición antes de que la separación visible de gotitas de lípidos del tejido cese.

[0054] Todavía en referencia a la Fig. 2A, el tejido se limpia entonces de nuevo en una limpieza secundaria en 232. Más en particular, en 236 el tejido se aclara otra vez con agua destilada. A partir de entonces, en 240 el tejido se aclara con el alcohol isopropílico del 25% durante períodos de varias horas hasta varios días y semanas, según las propiedades deseadas del tejido en cuanto a la flexibilidad y la fuerza tensil. Por vía del ejemplo y no de limitación, el tejido ha sido preparado con éxito aclarándolo con alcohol isopropílico del 25% durante un periodo de 7 días, y después de los pasos de tratamiento adicionales descritos en el presente documento, se proporciona una fuerza tensil límite mayor de 25 MegaPascals. En el presente documento, la combinación de flexibilidad y fuerza tensil del tejido se busca con objetivos de producir un material que tiene características de propiedad convenientes para ser manipulado físicamente para formar un ensamblaje de la valva del tejido u otra configuración apropiada para fijarse a un marco, y además proporcionando un material de tejido que funcionará correctamente una vez implantado. Estas técnicas tienen el propósito de conservar y mantener las fibras de colágeno, minimizando el daño al tejido y mejorando las características del tejido. La preparación y las técnicas de fijación producen el material de la membrana del tejido que se puede proporcionar y usarse con menor grosor del normalmente proporcionado en la técnica previa. Las membranas más delgadas son más flexibles, pero con técnicas de preparación convencionales se sacrifica la fuerza tensil del tejido. Ventajosamente, las técnicas de preparación descritas en el presente documento han producido membranas que tienen hasta tres veces más fuerza tensil que un producto comercial de la técnica previa. Esta fuerza conseguida permite así proporcionar un ensamblaje de la valva del tejido que tiene un perfil bajo con la durabilidad apropiada, hasta en un estado considerablemente seco. Más en particular, el tejido posee una fuerza tensil relativamente alta. Por vía del ejemplo y no de limitación, las pruebas han mostrado que los modos de realización del tejido preparado como se describe en el presente documento proveen un tejido de una fuerza tensil de aproximadamente tres veces la fuerza tensil del tejido de la válvula pericardio actual, como alrededor de aproximadamente 25 MegaPascals, proporcionando así aproximadamente 2.000 veces la fuerza de la carga fisiológica al tejido de la válvula. Además, las pruebas de un modo de realización de una válvula de corazón protésica implantable hecha con el tejido preparado como se describe en el presente documento y bajo una carga estática de más de aproximadamente 250 mmHg mostraron menos de aproximadamente el 14% de pérdidas. Tales resultados generalmente se consideran superiores a las prótesis de la válvula de tejido colocadas quirúrgicamente.

[0055] En al menos un ejemplo donde el alcohol isopropílico se describe como un agente de aclarado, se puede usar etanol en su lugar como una alternativa, aunque las propiedades del tejido resultante pueden variar.

[0056] En cuanto a la Fig. 9, se muestran los resultados de la curva tensión/carga (*stress-strain*) para cinco muestras de tejido diferentes preparadas de acuerdo con un modo de realización. Para los resultados de pruebas mostrados, la fuerza tensil límite fue obtenida montando tiras de tejido fijadas por los extremos en un banco de pruebas de la fuerza lineal y aumentando la longitud en 0,3 mm/segundo. Se registró la fuerza (tensión) resultante hasta que el material se rompiera o se separara completamente; estas medidas fueron usadas entonces para calcular las curvas de tensión/carga representadas en la Fig. 9. Como se ilustra en el gráfico, la fuerza tensil límite de varias muestras del tejido variaron de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 MegaPascals. Más en particular, para cada curva mostrada en la Fig. 9, los procedimientos de pruebas fueron los mismos. Es decir, cada una de las curvas mostradas pertenece a piezas separadas del tejido que fueron sometidas a la misma prueba. Los resultados muestran una fuerza tensil límite mínima de 30 MegaPascals, con una variedad hasta 50 MegaPascals. Por consiguiente, los resultados ilustrados de dichas pruebas demuestran la consistencia de los resultados de la fuerza tensil límite para

el proceso de tratamiento del tejido.

[0057] Con referencia de nuevo a la Fig. 2A, el tejido se aclara con el agua destilada en 244 como un paso de limpieza final y para la rehidratación.

5 [0058] En referencia ahora a la Fig. 2B, después del aclarado con el agua destilada en 244, sigue el tratamiento del tejido. Más en particular, la fijación para el enlace de colágeno en 248 se consigue realizando al menos uno de los siguientes pasos:

10 a. En 248a, inmersión del tejido en formalina del 1-37.5%, idealmente una solución tampón (*buffered*), durante entre aproximadamente 3 días a 5 semanas, y más preferentemente, durante entre aproximadamente 3 días a 4 semanas, y más preferentemente aún, durante entre aproximadamente 3 semanas a 4 semanas, a una temperatura de entre aproximadamente 4 a 37°C, y más preferentemente, formalina del 10% durante 6 días a 20°C; o

b. En 248b, inmersión del tejido en glicerol del 100% durante hasta 6 semanas a entre 4 a 37°C, y más preferentemente, inmersión del tejido en glicerol del 100% durante aproximadamente 3 semanas a 20°C; o

15 c. En 248c, inmersión del tejido en glutaraldehído del 0,1 - 25% durante aproximadamente 3 días a 5 semanas, y más preferentemente, durante entre aproximadamente 3 días a 4 semanas, y más preferentemente aún, durante entre aproximadamente 3 semanas a 4 semanas, de 0 a 37°C, y más preferentemente, inmersión del tejido en el glutaraldehído del 0,25% durante 7 días a 4°C; o

20 d. En 248d, inmersión del tejido en glutaraldehído del 0,1 - 25% (filtrado para limitar el contenido de oligomérico) durante aproximadamente 3 días a 5 semanas, y más preferentemente, durante entre aproximadamente 3 días a 4 semanas, y más preferentemente aún, durante entre aproximadamente 3 semanas a 4 semanas, de 0 a 37°C, y más preferentemente, glutaraldehído del 0,25% durante 7 días a 4°C; o

25 e. En 248e, inmersión del tejido en uno de los dichos formalina, glutaraldehído, u soluciones de glutaraldehído filtrado oligomérico, con aminoácidos añadidos, lisina y/o histidina, donde la concentración de los aminoácidos L-lisina o histidina (usados como un aditivo al fijador) está en el rango de aproximadamente 100 - 1000 millimolar, con un valor preferido de aproximadamente 684 mm.

[0059] Además de lo arriba mencionado, se pueden realizar combinaciones de los procesos listados anteriormente, que incluyen: paso 'a' seguido del paso 'b'; paso 'a' seguido del paso 'c'; y paso 'a' seguido del paso 'd'.

30 [0060] Como los expertos en la técnica apreciarán, las pruebas de encogimiento por el calor se pueden llevar a cabo en muestras de tejido para correlacionar la eficacia del enlace de la proteína. Aquí, los resultados de las pruebas de encogimiento por el calor realizadas en una o varias muestras del tejido preparado de acuerdo con al menos un modo de realización usando la formalina, mostraron que el tejido tenía una temperatura de encogimiento de 90°C. Esto se compara favorablemente con muestras preparadas usando glutaraldehído, donde la temperatura de encogimiento era de 80°C. En consecuencia, la formalina es una variante conveniente de la fijación. Se ha de notar
35 que la formalina fue generalmente abandonada por el campo, en gran parte debido a propiedades materiales que eran desfavorables y debido a un enlace de proteína inadecuado o inestable. Tales problemas se han vencido mediante los pretratamientos descritos en el presente documento, permitiendo la producción del tejido con fuerza, flexibilidad y durabilidad en una membrana relativamente delgada. Cuando se usa en una válvula de corazón insertable por vía percutánea (también referida en el presente documento como «válvula de corazón protésica»), las
40 características del tejido impartidas por el proceso de preparación del tejido facilitan la formación de una

construcción que tiene un perfil relativamente bajo, que así también facilita el envasado seco de la válvula de corazón protética. Las mismas ventajas se consiguen también usando los pretratamientos cuando se usa un proceso de glutaraldehído.

5 [0061] En referencia todavía a la Fig. 2B, después de la fijación para el enlace de colágeno en 248, un tratamiento de post fijación de alcohol en 252 se realiza preferentemente aclarando el tejido en el agua destilada en 256, y luego en 260 se aclara el tejido en el alcohol isopropílico del 25% durante aproximadamente 30 minutos hasta 14 días o más a entre aproximadamente 0 a 37°C, y más preferentemente, durante al menos aproximadamente 7 días a 20°C. En 264, el tejido se somete a un aclarado con el agua destilada.

10 [0062] De acuerdo con al menos un ejemplo, el tratamiento del tejido, que empieza a partir del momento de la extracción hasta el momento de implantación o injerto; no incluye el contacto con y/o la exposición a un polímero para infiltrar y/o encapsular las fibras de tejido del tejido.

15 [0063] En referencia ahora a las Figuras. 1 y 3, el proceso de secado en 300 se realiza después de la preparación del tejido en 200. Así, de acuerdo con al menos un modo de realización, el tejido se seca bajo un peso. Más en particular, para el secado del tejido en 304, el tejido se coloca plano mínimamente estirado (es decir se estira sólo lo bastante para eliminar arrugas visibles y burbujas) en una superficie plana (p.ej., un polímero o placa acrílica) en 308, y se sostiene fijado en sus bordes en 312. Opcionalmente, el tejido unido y la placa subyacente se fijan entonces en una curva leve. La tensión mantiene la estructura considerablemente plana del tejido mientras se seca, mitigando así o previniendo un encogimiento excesivo, arrugamiento, y/o ondulación en los bordes, y además haciendo que el tiempo de secado sea más uniforme en toda la superficie del tejido debido a la tensión superficial entre la placa y el tejido. O bien, el tejido se seca mientras se comprime entre placas acrílicas. Cuando se seca el tejido, la temperatura se sostiene entre aproximadamente 4 a 37°C, y más preferentemente, entre aproximadamente 20 a 37°C (es decir, aproximadamente entre la temperatura ambiental y la temperatura normal del cuerpo humano), y más preferentemente, a aproximadamente 20°C. En 314, el proceso de secado se realiza en condiciones considerablemente oscuras (es decir, sin casi ninguna luz visible) durante aproximadamente 6 horas hasta 5 días, y más preferentemente, durante aproximadamente 72 horas. Por vía del ejemplo, el tejido se seca en condiciones oscuras a una temperatura de aproximadamente 20°C durante aproximadamente 6 horas hasta 5 días, y más preferentemente, durante aproximadamente 72 horas. Como los expertos en la técnica apreciarán, secar el tejido mientras el tejido se comprime entre placas requiere un período de tiempo más largo.

30 [0064] En al menos un ejemplo, después de secarse, las partes del tejido son inspeccionadas en 316, tal como por un microscopio estéreo, para identificar y desechar aquellas con defectos o discontinuidades de la matriz de fibra. Además, la dirección preferente de la fibra para cada pieza se identifica para determinar la orientación necesaria del borde libre de las piezas que formarán las valvas de la válvula. Según el tamaño (es decir, el área) del tejido preparado y el tamaño de tejido necesario para una válvula en concreto, el tejido se puede recortar o por otra parte dimensionar en un tamaño opcional en 320, cortando el tejido para conseguir una forma y un tamaño apropiado para la formación de la válvula. Preferentemente, el recorte de la membrana del tejido se orienta de modo que el borde libre que resulta de la valva sea paralelo a la dirección preferente de la fibra de la membrana de tejido. Opcionalmente, el borde libre de las valvas también se puede cortar con un perfil parabólico u otro perfil curvado para compensar el ángulo con la orientación hacia abajo desde el punto de unión de la valva comisural al punto de coaptación central y aumentar la superficie de contacto total entre las valvas que coaptan. Este enfoque minimiza debilidades focales en los márgenes de funcionamiento del ensamblaje de la valva y ventajosamente distribuye las fuerzas de carga principales de la válvula de funcionamiento por todo el eje largo de las fibras de colágeno. Como consecuencia, el tejido es resistente a la fractura y el desgaste superficial. Como se muestra en la Fig. 3, el dimensionamiento opcional en 320 se realiza después de secar en 304 e inspección en 316.

[0065] Con referencia ahora a la Fig. 4, se describe además un ejemplo asociado con la formación de un ensamblaje de la valva del tejido y fijación a un marco para formar una válvula de corazón prostética en 400. Hay que entender que el tejido generado de uno o varios de los procedimientos de preparación del tejido descritos en el presente documento se puede usar para una variedad de dispositivos o usos, y que el uso en una válvula de corazón prostética es sólo una de las aplicaciones posibles del tejido. Por ejemplo, el tejido se puede usar en una derivación, o como material de injerto para la reparación o modificación de uno o varios órganos humanos, que incluye el corazón y sus vasos sanguíneos. Por vía del ejemplo adicional, el tejido se puede usar como un parche (*patch*) de la membrana pericardica para la reparación de defectos congénitos de corazón. El tejido también tiene aplicación como un tejido prostético en el reemplazo del ligamento y el tendón, y como un producto de tejido para el tratamiento de una herida. Además, para el uso en una válvula de corazón prostética, el tejido se puede configurar en una variedad de maneras y fijarse a un marco en una variedad de maneras. Por vía del ejemplo y no de limitación, en al menos un modo de realización, el tejido preparado se forma en un ensamblaje de la valva del tejido en 404 doblando el tejido en 408, preferentemente mientras el tejido está en un estado seco, para formar al menos una parte del ensamblaje de la valva del tejido. Aquí, los expertos en la técnica apreciarán que un ensamblaje de la valva del tejido completado se puede formar de una sola pieza monolítica del tejido 800, como el mostrado en la Fig. 8A, o bien, como se muestra en las Figuras. 8B y 8C, se puede formar de una pluralidad de piezas del tejido 802 que están operativamente unidas, pegando o cosiendo las piezas del tejido a lo largo de las costuras 804. Como se puede ver en la Fig. 8C, las costuras 804 se sitúan preferentemente en partes de pliegues superpuestas 832 de la pluralidad de piezas de tejido 802.

[0066] Como los expertos en la técnica apreciarán además, una única pieza monolítica del tejido 800 o una pluralidad de piezas del tejido 802 puede ser usada para formar una válvula de corazón prostética, donde el ensamblaje de la valva del tejido no es una construcción doblada. Por vía del ejemplo y no de limitación, cada una de una pluralidad de piezas separadas de tejido puede ser fijada a un marco (p.ej. suturando) para formar una válvula de corazón prostética. A partir de entonces, si la válvula de corazón prostética se hace de un ensamblaje de la valva de tejido doblado o de una pluralidad de piezas de tejido separadas fijadas a un marco, la válvula de corazón prostética resultante se puede manipular aún más para la entrega como una válvula de corazón prostética seca.

[0067] En un ejemplo alternativo, se puede usar el tejido generado de uno o varios de los procedimientos de preparación del tejido descritos en el presente documento, para formar una válvula de corazón prostética que incluye un marco; y dicha válvula de corazón prostética que incluye un marco puede ser implantada de modo transapical. Siguiendo dicho método, la válvula de corazón prostética se inserta quirúrgicamente a través de la pared torácica y el ápice del corazón.

[0068] En otro ejemplo alternativo, se puede usar el tejido generado de uno o varios de los procedimientos de preparación del tejido descritos en el presente documento, para formar una válvula de corazón prostética que no incluye un marco, y que no se coloca vía un catéter, sino, que se implanta vía una apertura quirúrgica a través del pecho del paciente. En tal caso, la válvula de corazón prostética puede ser envasada para la entrega como una válvula de corazón prostética seca.

[0069] En todavía otro ejemplo alternativo, se puede usar el tejido generado de uno o varios de los procedimientos de preparación del tejido descritos en el presente documento, para formar una válvula de corazón prostética que incluye un marco, pero que no se suministra vía un catéter, sino, que se implanta vía una apertura quirúrgica a través del pecho del paciente. En tal caso, la válvula de corazón prostética puede ser envasada para la entrega como una válvula de corazón prostética seca.

[0070] Como una alternativa adicional a los modos de realización descritos en el presente documento, el tejido se

puede implantar en un estado «mojado» o hidratado. Por ejemplo, una válvula de corazón prostética que utiliza un tejido preparado, descrito en el presente documento, puede ser envasada para la entrega como una válvula de corazón prostética hidratada. En consecuencia, mientras que una parte del proceso de preparación del tejido puede incluir secar el tejido de modo que se pueda manipular más fácilmente, el tejido se puede hidratar entonces en un lapso posterior de tiempo antes de la implantación, y se puede mantener en una condición hidratada hasta e incluyendo el envasado, la entrega y la implantación en un paciente. Las ventajas asociadas con la utilización de un ensamblaje de la valva del tejido doblada incluyen que una estructura doblada permite que se use una membrana relativamente delgada evitando líneas de sutura en superficies cargadas y dinámicamente activas. En consecuencia, un ensamblaje de la valva sin suturas conserva la integridad a largo plazo. Sin embargo, hay que entender que una válvula de corazón prostética que no incluye un ensamblaje de la valva del tejido doblada es abarcada por uno o varios modos de realización descritos en el presente documento.

[0071] En referencia ahora a las Figuras 8D-8L, y de acuerdo con al menos un modo de realización, para una válvula de corazón prostética que incluye un ensamblaje de la valva del tejido formada de una membrana del tejido doblada, la secuencia para doblar el tejido se muestra para configurar el tejido en un ensamblaje de la valva del tejido completado. Más en particular, se muestra un *'tissue blank'* 808 en la Fig. 8D, donde el *'tissue blank'* 808 es una única pieza monolítica del tejido 800. Dependiendo de los requisitos de tamaño para un ensamblaje de la valva del tejido en concreto, se visualiza una línea de pliegue primaria o la línea de pliegue 812 (mostrado como una línea discontinua) para el *'tissue blank'* 808. Como se muestra en la Fig. 8D, el pliegue primario 814 se consigue a lo largo de la línea de pliegue 812 doblando el borde inferior 816 del *'tissue blank'* 808 hacia el borde superior 820, pero dejando una parte del manguito (*cuff*) 824 a lo largo de la parte superior 828 del *'tissue blank'* 808. Aquí, se señala que la dirección de la parte superior y inferior son relativas la una respecto a la otra y se usa como una conveniencia para describir la secuencia del plegado, donde tales direcciones corresponden a la orientación de la página que ilustra los dibujos. Ventajosamente, la geometría del plegado de las Figuras 8D-8L forman manguitos 824 que son continuos con las valvas, reduciendo así el riesgo de insuficiencia aórtica o derrames.

[0072] En referencia ahora a la Fig. 8F, después de doblar el *'tissue blank'* 808 a lo largo de la línea de pliegue 812 para formar el pliegue primario 814, se forman los pliegues doblando el tejido a lo largo de su longitud. Para el modo de realización mostrado en la Fig. 8F, se muestran tres pliegues 832a, 832b, y 832c. La Fig. 8G ilustra un dibujo del detalle de un solo pliegue 832 representativo de uno de los pliegues 832a-c. En la Fig. 8G, se muestra el borde libre del manguito de la valva interior 836, así como el seno de la válvula 840 y los pliegues de la comisura 844.

[0073] En referencia de nuevo a la Fig. 4 así como a la Fig. 8H, en 412 se cose el tejido doblado para formar un ensamblaje de la valva del tejido doblado. Más en particular, la Fig. 8H muestra un dibujo esquemático en perspectiva del ensamblaje de la valva del tejido 848, donde está cosida la construcción de tejido plegada mostrada en la mitad inferior de la Fig. 8F, como a lo largo de la costura 850, para formar una construcción considerablemente tubular. En 416, el ensamblaje de la valva de tejido doblado 848 se mantiene seco o se hidrata parcialmente antes del montaje del ensamblaje de la valva de tejido en un marco. En 420, el ensamblaje de la valva de tejido 848 se fija entonces dentro de un marco, como el marco 852 mostrado en la Fig. 8I. El ensamblaje de la valva de tejido 848 fijado dentro de un marco 852 forma una válvula de corazón prostética implantable 860, tal como la mostrada en el dibujo esquemático en perspectiva de la Fig. 8J, vista de elevación lateral de la Fig. 8K, así como se muestra en la foto de la Fig. 11A y el dibujo de la Fig. 11B. La Fig. 8K ilustra posibles puntos de sutura 864 donde el ensamblaje de la valva de tejido 848 se puede suturar al marco 852. Es decir, el ensamblaje de la valva de tejido 848 se puede fijar dentro del marco 852, suturando la capa externa del ensamblaje de la valva de tejido 848 al marco. En la frase anterior, y tal como se utiliza en el presente documento, se señala que el término «fijar» significa que el ensamblaje de la valva de tejido 848 se asegura al marco 852, aunque los bordes libres interiores de la capa de la valva 836 son capaces de moverse fácilmente durante el funcionamiento de la válvula de corazón prostética 860.

[0074] En referencia ahora a la Fig. 11C, se muestra una vista de la sección de la elevación lateral de una válvula de corazón prostética 860 que incluye un marco 852 con un ensamblaje de la valva de tejido que 848 fijado al mismo. El ensamblaje de la valva de la membrana de tejido 848 se dispone coaxialmente dentro del marco 852. Como se muestra en la Fig. 11C, la válvula 860 se ilustra en la posición cerrada con los bordes libres 836 de la valva en contacto al menos parcialmente el uno con el otro. Un arco 1112 de los bordes libres 836 de la valva (fuera del plano de la vista de la sección) es continuo con pliegues 832 en el borde radial del ensamblaje de la valva de tejido 848, y se puede ver en la vista alternativa mostrada en la Fig. 8L. El ensamblaje de la valva de la membrana del tejido 848 se fija al marco 852 a lo largo de los pliegues de la membrana orientados axialmente 832, como se ilustra otra vez en la Fig. 8L. El manguito del pliegue extendido se fija circunferencialmente en el borde distal 1104 del marco 852. Por vía del ejemplo y no de limitación, se puede utilizar sutura continua 1108 para fijar el manguito del pliegue extendido al borde distal 1104.

[0075] En referencia ahora a la Fig. 11D, se muestra un ejemplo donde el manguito del pliegue no se extiende distalmente al borde distal 1104 del marco 852. Como se muestra en la Fig. 11D, el borde distal del manguito del pliegue se fija circunferencialmente a un aspecto interior del marco 852, como a lo largo de aquellos posibles puntos de sutura 864 ilustrados en la Fig. 8K. Como consecuencia, una parte distal 1116 del marco 852 no incluye ninguna parte del ensamblaje de la valva del tejido 848, como el manguito del pliegue. Sin embargo, con la válvula 860 en la posición cerrada, los bordes libres 836 de la valva todavía se ponen en contacto al menos parcialmente el uno con el otro.

[0076] En referencia ahora a la Fig. 8L, se muestra una vista del extremo de la válvula de corazón prostética. Así representados en la Fig. 8L, los pliegues 832 se usan como la parte del ensamblaje de la valva del tejido 848 para fijarse al marco 852. Como se puede ver en la Fig. 8L, la capa del manguito exterior se fija a los elementos del marco del marco 852. Cuando la válvula de corazón prostética 860 se cierra, las cúspides 868 formadas por la capa de la valva interior generalmente se sitúan como se representa en la Fig. 8L. La Fig. 12 es una foto de las valvas del tejido de una válvula de corazón prostética después de 30.000.000 ciclos de pruebas para perfeccionar el rendimiento si se asocia con un corazón humano. En las pruebas, la válvula de corazón prostética 860 ha demostrado un gradiente inicial natural de aproximadamente 5 mmHg.

[0077] Será apreciado por uno con habilidad común en la técnica que el ensamblaje de la valva del tejido 848 descrito y mostrado en el presente documento es sólo una posible construcción para formar un mecanismo de control de flujo que se puede fijar a un marco para regular el flujo sanguíneo en el sistema vascular de un paciente después de la colocación. Es decir, el ensamblaje de la valva del tejido 848 ilustrado se proporciona por vía del ejemplo y no de limitación. De ninguna manera se debería interpretar para limitar las geometrías de ensamblajes de la valva de membrana que pueden ser usadas para regular el flujo de fluidos. En consecuencia, se consideran abarcadas otras construcciones y configuraciones de la valva por reivindicaciones dirigidas a o que por otra parte incluyan válvulas pre montadas que pueden ser colocadas por vía percutánea.

[0078] Como los expertos en la técnica apreciarán, el marco 852 puede ser un stent o una estructura que tiene semejanzas con un stent. El marco 852 sirve esencialmente como un mecanismo para sostener el ensamblaje de la valva del tejido 848 que se puede insertar percutáneamente en un paciente, donde el marco 852 sirve como una manera de anclar el ensamblaje de la valva de tejido doblada 848 a una parte vascular (p.ej., en el tejido arterial in situ) del paciente. Así, en 424 el ensamblaje de la valva de tejido 848 se inserta en un marco 852. Más en particular, en 424a el marco 852 puede comprender un marco expandible por balón, o bien, en 424b se puede usar un marco autoexpandible. Después de que el ensamblaje de la valva de tejido se inserta dentro del marco, en 428 el ensamblaje de la valva de tejido doblada 848 se fija al marco 852, suturando el ensamblaje de la valva de tejido 848 al marco 852 para formar una válvula de corazón prostética implantable 860, como se muestra en la Fig. 8L. En al menos un modo de realización, después de fijar el ensamblaje de la valva de tejido 848 dentro del marco 852 y unir

el ensamblaje de la valva de tejido 848 al marco 852 para formar una válvula de corazón prostética implantable 860, en 432 la válvula de corazón prostética 860 se hidrata totalmente para la inspección y las pruebas. A partir de entonces, la válvula de corazón prostética implantable totalmente construida 860 se puede secar y mantener en una condición considerablemente seca. En consecuencia, como los expertos en la técnica apreciarán, uno o varios modos de realización descritos en el presente documento proporcionan un tejido 800 conveniente para implantar en un ser humano, donde se puede permitir que el tejido implantable se seque antes de la implantación, o se puede hidratar antes de la implantación. Además, el tejido 800 es apto para formar un ensamblaje de la valva de tejido 848 para el uso en una válvula de corazón prostética, que incluye una válvula de corazón prostética implantable 860 que se puede implantar con su ensamblaje de la valva de tejido en un estado seco, o con su ensamblaje de la valva de tejido en un estado parcialmente o totalmente hidratado.

[0079] Se pueden implantar en el paciente uno o varios de los ejemplos de los ensamblajes de la valva de tejido descritos en el presente documento, utilizando un marco expandible por balón o un marco autoexpandible. Generalmente, se llevan los marcos expandibles al sitio de la válvula objetivo en catéteres de balón. Para la introducción, el marco expandible se sitúa en una configuración comprimida a lo largo del dispositivo de colocación, por ejemplo prensado en un catéter de balón que forma parte del dispositivo de colocación previsto para el ensamblaje coaxial en un alambre guía. Después de que se haya colocado el marco expandible sobre el plano de la válvula, el marco expandible es expandido por el dispositivo de colocación. Para un marco autoexpandible se retira comúnmente una vaina, permitiendo la extensión del marco autoexpandible.

[0080] En al menos un ejemplo, el marco comprende un marco de aleación que posee un diseño de alta tolerancia de carga y que se puede comprimir a un diámetro relativamente pequeño. Proporcionando un dispositivo de un perfil bajo, la válvula de corazón prostética implantable 860 permite la colocación aórtica arterial retrógrada estándar vía la introducción por la arteria femoral, sin corte quirúrgico o anestesia general. Esto se consigue proporcionando la válvula de corazón prostética en un sistema de colocación pre montado con el ensamblaje de la valva de tejido o construcción de la membrana de tejido en una condición considerablemente seca.

[0081] De acuerdo con uno o varios ejemplos, una membrana de tejido seca tiene considerablemente menos masa que una membrana mojada. Por vía del ejemplo, un tejido pericardio considerablemente seco preparado por uno o varios de los modos de realización presentes tiene aproximadamente el 30% de la masa de un tejido de pericardio mojado y una reducción marcada de perfil y volumen de embalaje, consiguiendo así un perfil relativamente bajo y haciéndolo apto para la implantación en un número mayor de pacientes, sobre todo los que tienen sistemas vasculares de pequeño diámetro. Además, una válvula de corazón prostética seca no requiere ni el almacenaje ni el transporte en conservantes. Una válvula de corazón prostética seca se puede montar en un catéter de liberación en su ubicación de fabricación, que permite el pre envasado de un sistema de colocación integrado. En la frase anterior, se señala que el término «montado» significa que la válvula de corazón prostética 860 se une temporalmente al catéter de liberación. Junto con un perfil relativamente bajo, los modos de realización de la válvula de corazón prostética ofrecen así la fiabilidad y la conveniencia porque la válvula de corazón prostética implantable 860 se pre monta sobre su catéter de liberación y forma parte de un sistema de colocación pre envasado. Además, una válvula de corazón prostética seca no requiere aclarado, rehidratación o ensamblaje en un laboratorio de cateterización. Por lo tanto, una válvula de corazón prostética seca se puede insertar directamente del envase en el cuerpo del paciente en una fase crítica durante el procedimiento. Ventajosamente, esto evita tiempo de procedimiento, manipulación y errores de ensamblaje, prensado y orientación de catéteres y vainas. Una vez en la instalación/ubicación quirúrgica, se inserta la válvula de corazón prostética seca y se coloca mediante la expansión del catéter por balón en el plano de la válvula objetivo de modo estándar y la válvula de corazón prostética seca comienza a funcionar inmediatamente, incluso sin pasos específicos para rehidratar la parte de la membrana de tejido de la válvula de corazón de su estado seco, ya que la hidratación de la membrana de tejido ocurre posteriormente de modo rápido y natural en el cuerpo. Más en particular, la hidratación de la parte de la membrana

de tejido ocurre rápidamente y comienza con una limpieza preparatoria con salina de los lúmenes del catéter. Después, la hidratación sigue con la introducción del dispositivo y el alojamiento de dicho dispositivo en los vasos sanguíneos centrales y la hidratación se completa naturalmente después de la colocación de la válvula prostética en el cuerpo del paciente.

- 5 [0082] El perfil bajo de la válvula prostética implantable es particularmente ventajoso para los pacientes que tienen sistemas vasculares con un diámetro relativamente pequeño. La tabla 1 proporciona el dimensionamiento de la prótesis de la válvula aórtica y pulmonar.

La Tabla 1: Dimensionamiento de la Prótesis de la Válvula Aórtica y Pulmonar

Diámetro de la Válvula Aórtica y Pulmonar	Tamaño de la Válvula de Corazón Prostética Implantable Colapsada (French)	Diámetro de la Válvula de Corazón Prostética Implantable Colapsada
19 - 21 mm	12 French	4,0 mm
22 – 26 mm	14 French	4,7 mm
27 - 30 mm	16 French	5,3 mm

- 10 Para la mayoría de los pacientes humanos, la arteria femoral tiene un diámetro de entre aproximadamente 5-8 mm. En consecuencia, es evidente que los modos de realización de las válvulas de corazón prostéticas implantables colapsadas 860 descritos en el presente documento ofrecen un perfil bajo, lo cual hace posible que un mayor grupo de pacientes sean candidatos para la recepción de una válvula de corazón prostética implantable 860. Como consecuencia de las ventajas de tamaño ofrecidas por uno o varios modos de realización de válvulas de corazón prostéticas implantables 860 descritos en el presente documento, prácticamente ningún candidato se excluiría del tratamiento con una válvula de corazón prostética implantable 860, sin cirugía a corazón abierto y sin anestesia general sobre la base del calibre de acceso al vaso sanguíneo femoral inadecuado. Además, uno o varios modos de realización de la válvula de corazón prostética implantable 860 descritos en el presente documento, presentan una construcción expansible, donde se pueden producir las válvulas de corazón prostéticas implantables 860 para acomodar diámetros de la válvula objetivo que oscilan entre 6 - 35 mm, y donde las válvulas de corazón prostéticas implantables 860 ofrecen la función consistente utilizando fundamentalmente un solo diseño.

- 15 [0083] En referencia ahora a la Fig. 5, se describe además el ensamblaje de la válvula de corazón prostética implantable 860 en un sistema de liberación en 500. Más en particular, en 504 una válvula de corazón prostética implantable 860 (también referida en el presente documento como una válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea) se colapsa. La fase inicial de colapso de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea se ejecuta con la membrana de tejido en una condición hidratada. Es decir, debido a que la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 incluye el marco 852 con el ensamblaje de la valva de tejido 848 fijado dentro del marco 852, la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 se colapsa como una unidad integral. Si se usa un marco expandible por balón, entonces se puede utilizar un extractor axial (*axial puller*) para colapsar el marco 852 de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860, sin la aplicación de la fuerza directamente a los lados del marco 852. Este procedimiento ofrece la ventaja de conservar la estructura celular del marco 852 manteniendo también la orientación de las valvas del ensamblaje de la valva de tejido 848 ya que la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 se comprime. La orientación apropiada y la disposición de las valvas son facilitadas por el estado hidratado de las valvas. Esto ayuda a prevenir el prolapso del tejido o abultamiento del tejido 800 o 802 a través del marco 852. Además, esta técnica reduce la carga de recompresión en el marco metálico 852 (p.ej., un stent) que puede tender a comprometer la resistencia a la fatiga del marco 852. Esta técnica también tiende a promover el colapso uniforme

circunferencialmente de células en el marco 852, mitigando así una acumulación del tejido que forma el ensamblaje de la valva del tejido 848 de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860. Para un marco autoexpandible, los lados son forzados a colapsarse aplicando una fuerza de compresión radial al marco y puede ser ayudado con una fuerza de tracción axial.

5 [0084] En referencia adicional a la Fig. 5, la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 (es decir, el marco 852 con el ensamblaje de la valva del tejido 848 fijado además) se colapsa en un estado al principio hidratado. En 508 el mandril o balón de liberación se inserta en una vaina de liberación, y se extiende entonces el segmento de montaje por fuera del extremo de la vaina. Después, en 512 la vaina y el marco se montan coaxialmente y luego se comprimen con un prensado inicial sobre el segmento de montaje con el ensamblaje de la valva de tejido 848 todavía en un estado hidratado. En 516, el ensamblaje de la valva de tejido 848 de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 se permite entonces secar, lo que además reduce el volumen y perfil de las valvas de la membrana de tejido, permitiendo la compresión adicional por la fuerza radial. En consecuencia, en el paso de compresión final, la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 se prensa además con un instrumento de prensado circunferencial en 520 para montar finalmente la válvula/marco comprimido en el mandril de liberación o catéter de balón.

[0085] En referencia ahora a la Fig. 6, se describen la envoltura, la esterilización y el embalaje en 600. Más en particular, una vez que la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 se monta coaxialmente y se prensa en un mandril de liberación o catéter de balón como se describe anteriormente y se muestra en la Fig. 5, el ensamblaje es insertado entonces en 604 en un extremo distal de una vaina de liberación, por ejemplo mediante «retrocarga» («*backloading*») del ensamblaje en posición con un extremo distal de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 contenida dentro de la vaina de liberación próxima al extremo de la vaina. Se hace referencia en el presente documento a la Fig. 10 que esquemáticamente ilustra el catéter 1000 con una válvula de corazón protésica implantable 860 montada al mismo.

[0086] En referencia adicional a la Fig. 6, en 608 la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 y los catéteres de liberación son esterilizados, usando una o una combinación de las siguientes opciones: óxido de etileno, rayo de protón o radiación gamma. En 612, el ensamblaje es opcionalmente envasado entonces en un envase estéril. Los elementos adicionales opcionalmente se transportan con el ensamblaje, donde, por vía del ejemplo, tales elementos pueden incluir cualquier instrumento de liberación necesario y documentación. En al menos un modo de realización, el envase puede contener opcionalmente un dispositivo para controlar el contenido del vapor de agua dentro del volumen sellado del envase. La Fig. 13 representa a un cirujano que sostiene un envase estéril 1300 que contiene una válvula de corazón protésica pre montada percutáneamente implantable.

[0087] En referencia ahora a la Fig. 7, se proporciona un organigrama que ilustra el procedimiento general asociado con la implantación de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860. Más en particular, en 704, se logra el acceso del catéter a la arteria femoral del paciente y se coloca un alambre guía a través del plano de la válvula enferma destinada a recibir la implantación. La Fig. 14 es una vista esquemática simplificada de la sección de un corazón humano, que incluye válvulas de corazón destinadas a recibir un modo de realización de una válvula de corazón protésica implantable. La Fig. 15 ilustra la aorta con el alambre guía colocado a través de la válvula aórtica enferma. En 708, la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 en forma de una válvula de corazón protésica seca ensamblada pre envasada se saca del envase estéril. El ensamblaje de la válvula de corazón protésica seca, que incluye sus lúmenes, preferentemente se limpian con agua y se preparan del modo habitual para balones y catéteres estándares que no contienen un tejido biocompatible. Ventajosamente, la implantación del ensamblaje de la válvula de corazón protésica seca se puede realizar sin maniobras específicas para la rehidratación del ensamblaje de la valva del tejido 848 de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860. Puede ocurrir alguna rehidratación de las valvas del tejido como consecuencia de la limpieza

rutinaria de los lúmenes del catéter en la preparación para el uso como con cualquier otro catéter. Además, la implantación del ensamblaje de la válvula de corazón prostética seca puede realizarse sin pasos de limpieza adicionales, tal como la necesidad de usar soluciones de aclarado de agua o alcohol. Además, no es necesario el montaje adicional del ensamblaje de la valva del tejido seca 848 que reside en el marco 852 de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860, evitando así la necesidad de otro paso de ensamblaje. En consecuencia, la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 se puede implantar esencialmente percutáneamente en su estado seco. En 712, el catéter portador o catéter de balón se monta coaxialmente entonces y se avanza sobre el alambre guía, tal como bajo la visión fluoroscópica al principio al nivel del gran vaso donde se puede inspeccionar bajo fluoroscopia. En 716, y después de que la configuración y posición nominal se confirme, el sistema de liberación se avanza a través del plano de la válvula enferma bajo fluoroscopia, y se retira la vaina, en este punto o durante el avance anterior, exponiendo así la válvula de corazón prostética implantable montada 860. En 720, en caso de un marco expandible por balón y adoptando el enfoque de liberación que implica el pre ensamblaje de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 en el balón expandible, se infla el balón entonces, liberando la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 en el plano de la válvula. En 724, las valvas de la válvula de corazón que puede ser colocada por vía percutánea 860 funcionan inmediatamente. La válvula de corazón prostética liberada 860 se muestra en la Fig. 16, donde el ensamblaje de la valva del tejido 848 sirve para controlar correctamente el flujo de sangre.

[0088] La invención presente se puede representar en otras formas específicas sin alejarse de su espíritu o características esenciales. Los modos de realización descritos se deben considerar en todos los aspectos sólo como ilustrativos y no restrictivos. El alcance de la invención es, por lo tanto, indicado por las reivindicaciones añadidas, más que por la descripción anterior. Todos los cambios que se encuentran dentro del significado y la variedad de la equivalencia de las reivindicaciones se deben acoger dentro de su alcance.

[0089] Una o más de las invenciones presentes, en varios modos de realización, incluyen componentes, métodos, procesos, sistemas y/o aparatos substancialmente como se representan y se describen en el presente documento, que incluye varios modos de realización, subcombinaciones y subconjuntos de los mismos. Aquellos con habilidad en la técnica sabrán hacer y usar la invención presente después de entender la descripción presente.

[0090] La invención presente, en varios modos de realización, incluye la proporción de dispositivos y procesos en ausencia de artículos no representados y/o descritos en el presente documento o en varios modos de realización de este documento, incluyendo en ausencia de tales artículos que se pueden haber usado en dispositivos o procesos anteriores (p.ej., para mejorar el rendimiento, conseguir la facilidad y/o reducir el coste de la implementación).

[0091] La discusión anterior de la invención se ha presentado con fines de ejemplo y descripción. Lo anterior no limita la invención a la forma o las formas descritas en el presente documento. En la Descripción detallada anterior por ejemplo, se agrupan varias características de la invención en uno o varios modos de realización para consolidar la descripción. Este método de la descripción no debe interpretarse como el reflejo de una intención de que la invención reivindicada requiere más características que las expresamente citadas en cada reivindicación. Más bien, como las reivindicaciones siguientes reflejan, los aspectos inventivos se basan en menos que todas las características de un solo modo de realización anteriormente descrito. Así, las reivindicaciones siguientes se incorporan en esta Descripción Detallada. Cada reivindicación es independiente como un modo de realización preferido separado de la invención.

[0092] Además, aunque la descripción de la invención haya incluido la descripción de uno o varios modos de realización y ciertas variaciones y modificaciones, otras variaciones y modificaciones están dentro del alcance de la invención (p.ej., como puede ser dentro de la habilidad y el conocimiento de aquellos en la técnica, después de entender la descripción presente). Dicha descripción tiene el propósito de obtener derechos que incluyen modos de

realización alternativos en la medida permitida, que incluye estructuras alternas, intercambiables y/o estructuras, funciones, rangos o acciones equivalentes a los reivindicados, si tales estructuras, funciones, rangos o acciones equivalentes y/o alternos o intercambiables se describen en el presente documento o no, y sin la intención de dedicar en público alguna materia patentable.

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un método, que comprende:

5 comprimir parcialmente y montar una válvula de corazón prostética (860) en un catéter de liberación (1000),
la válvula de corazón prostética comprende un tejido que está hidratado;

 permitir que el tejido se seque a menos del 40% en peso del agua;

 comprimir y montar además la válvula de corazón prostética (860) en el catéter de liberación (1000);

 y esterilizar y envasar la válvula de corazón prostética y el catéter de liberación.

10 2. Método de la Reivindicación 1, donde el tejido comprende un tejido de pericardio tratado.

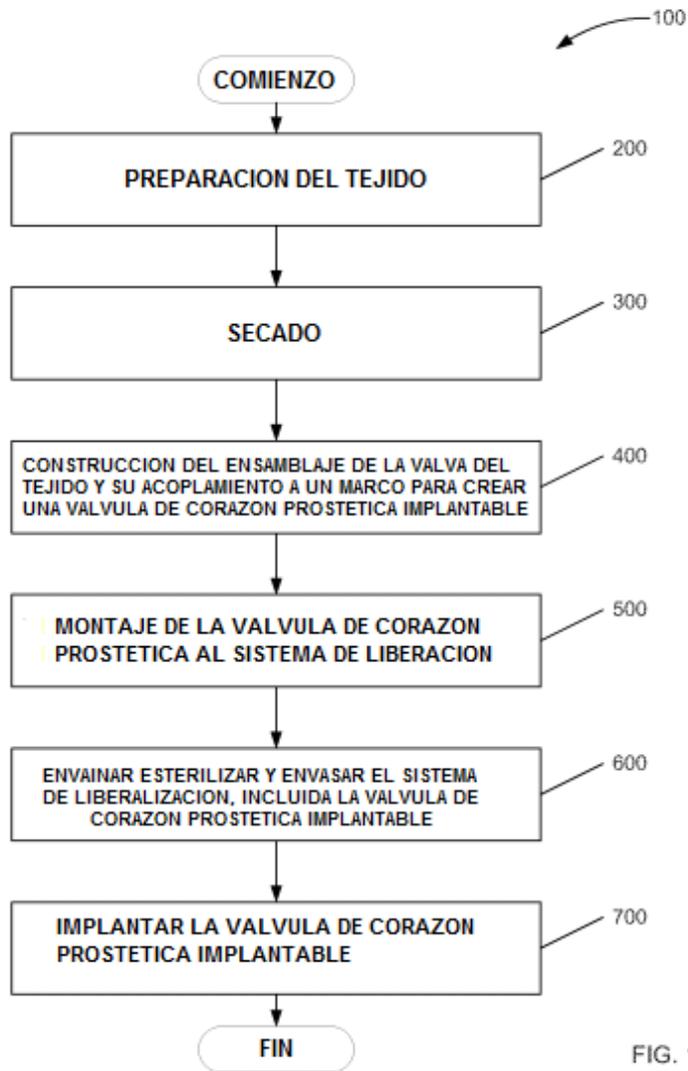


FIG. 1

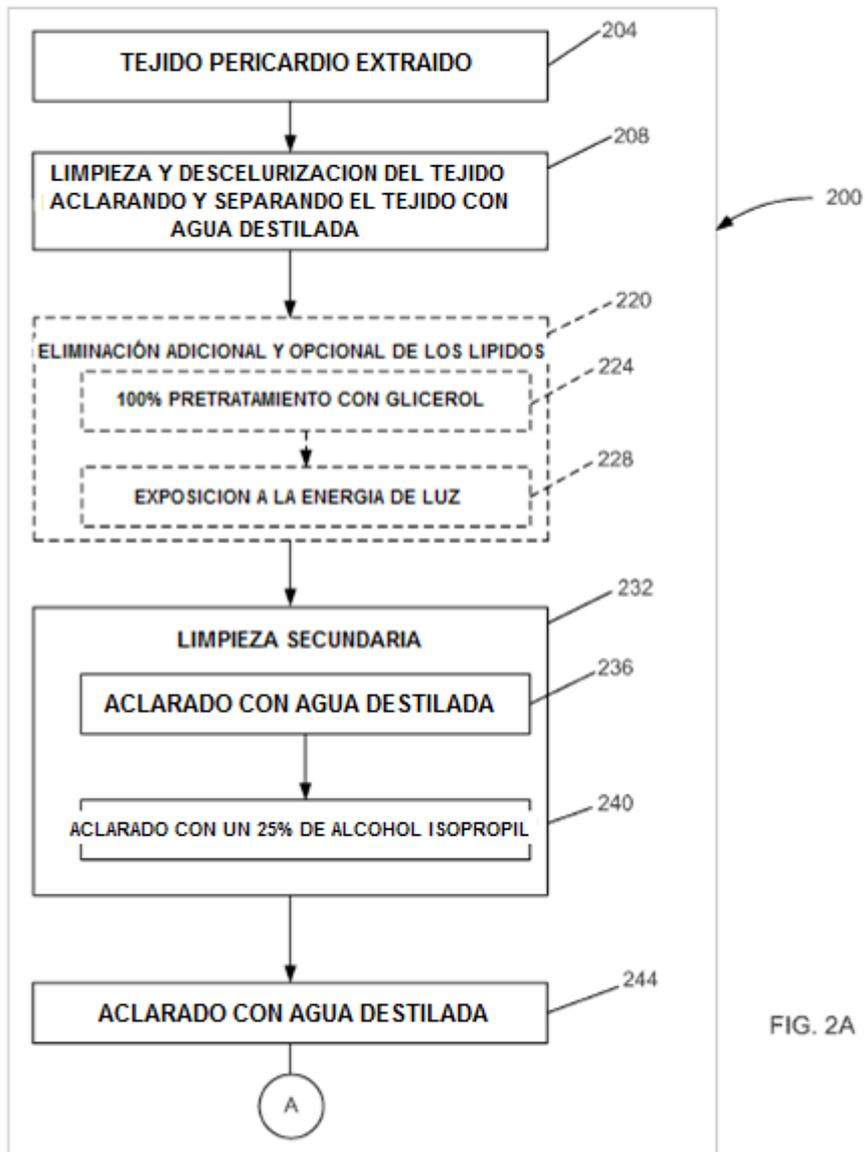


FIG. 2A

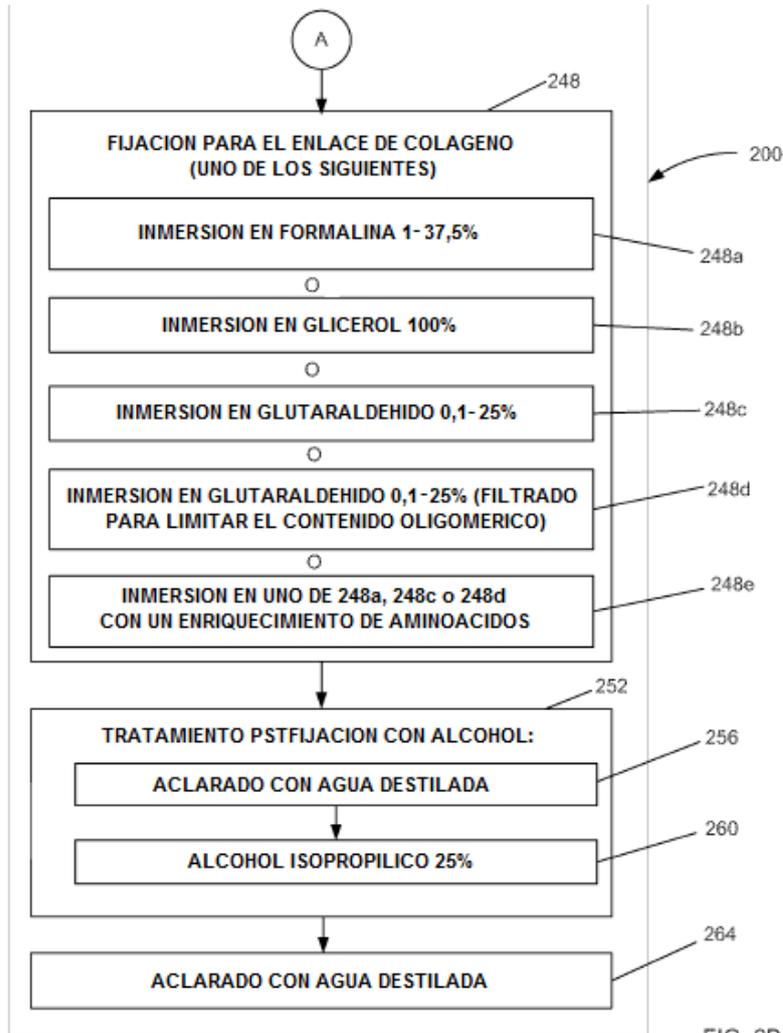


FIG. 2B

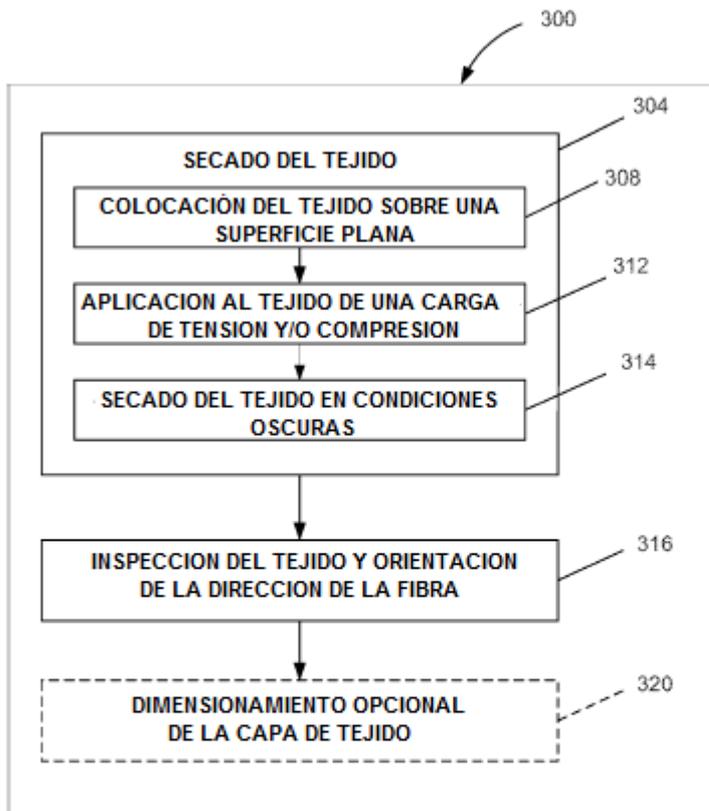


FIG. 3

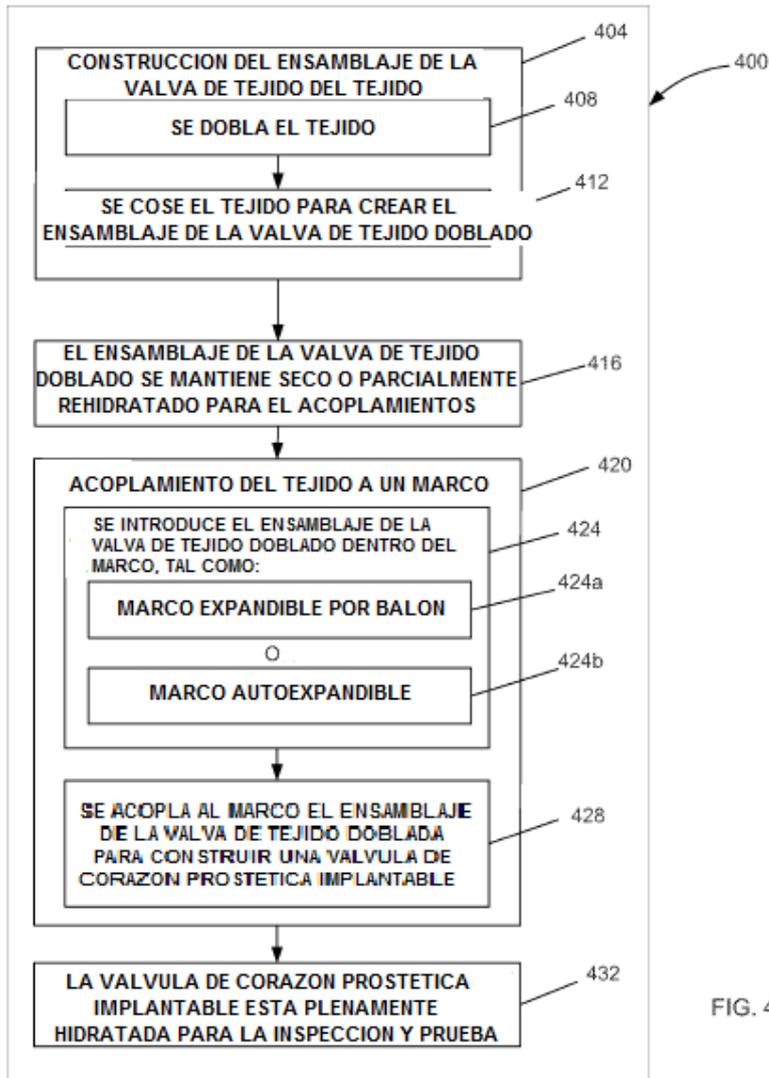


FIG. 4

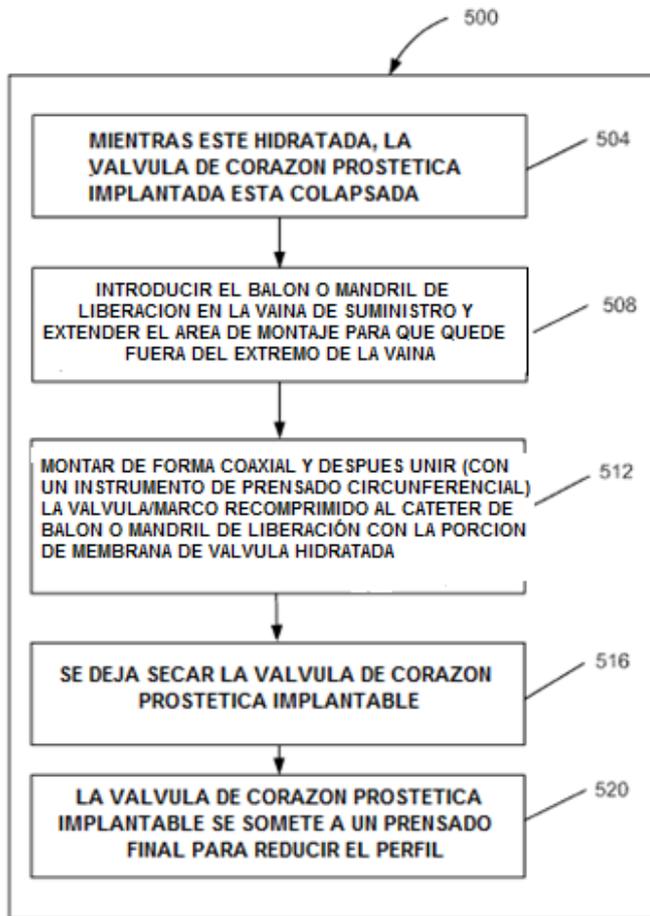


FIG. 5

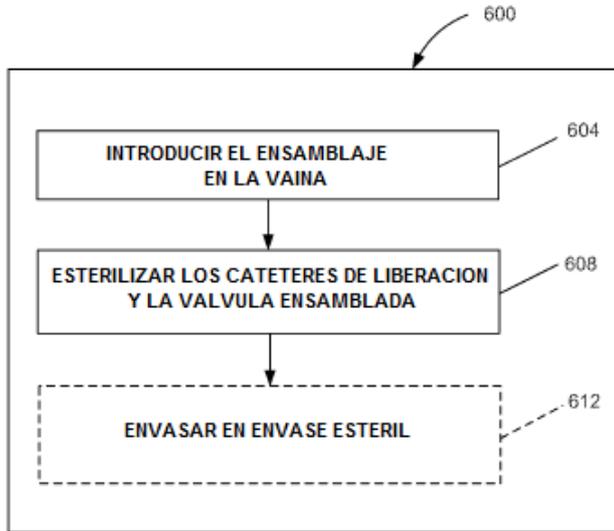


FIG. 6

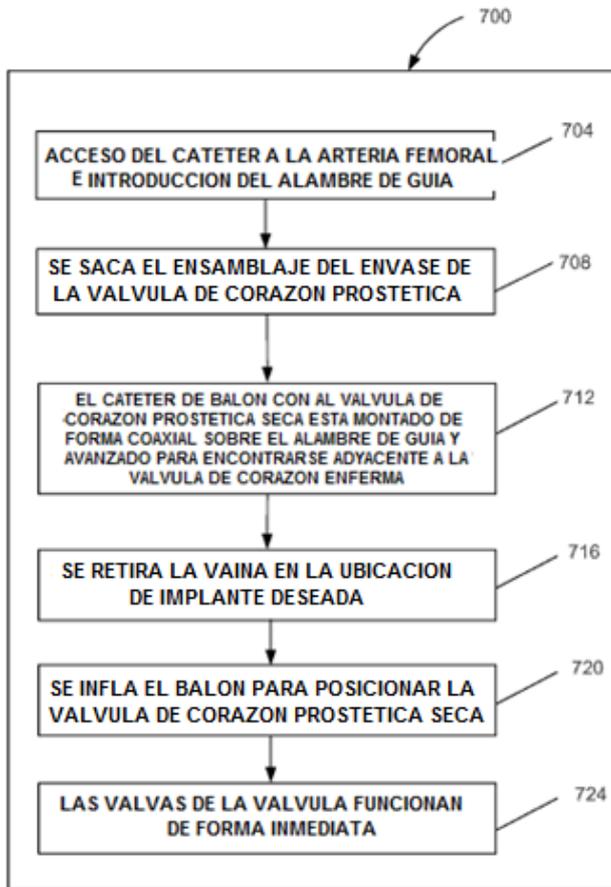
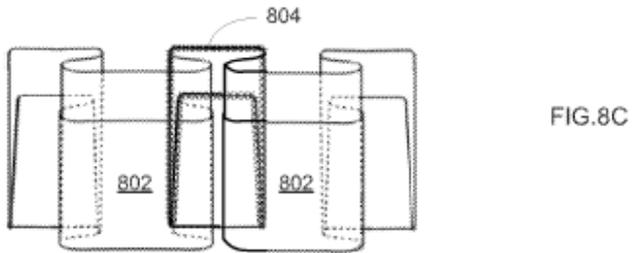
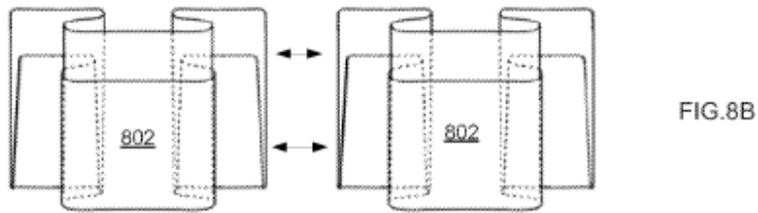
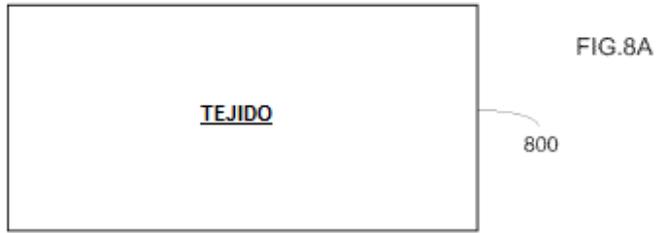
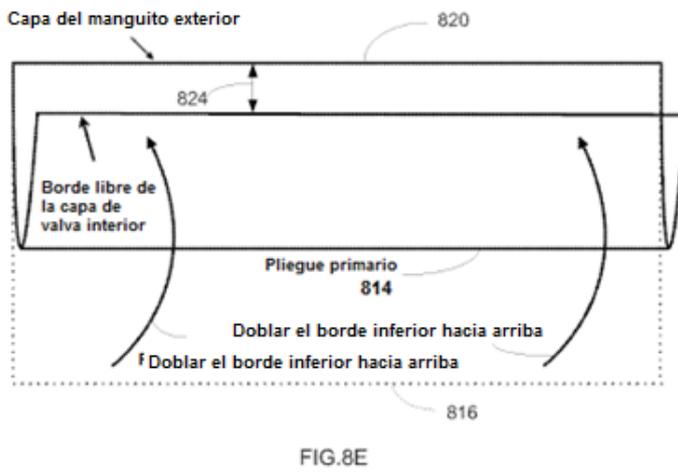
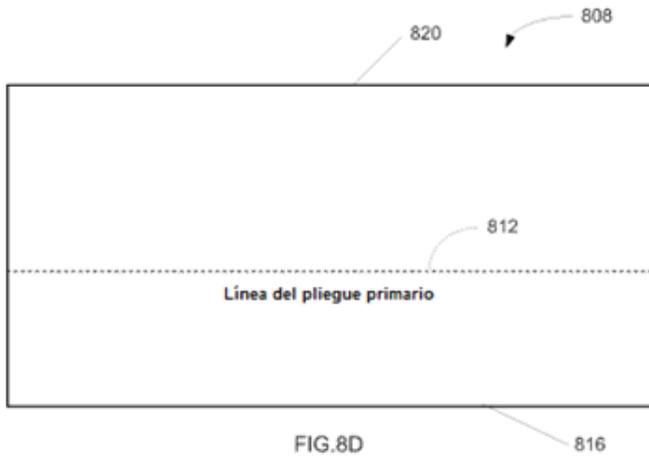


FIG.7





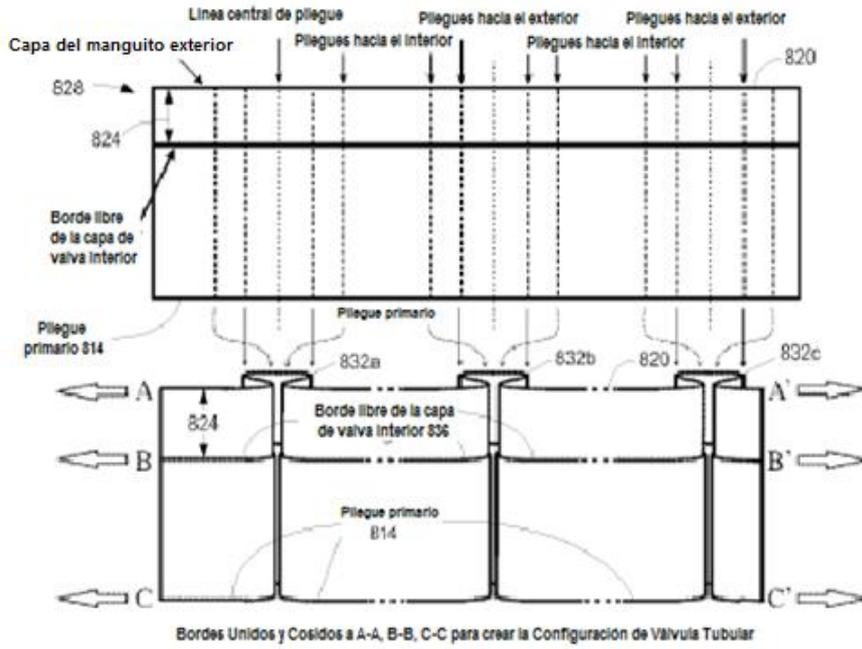
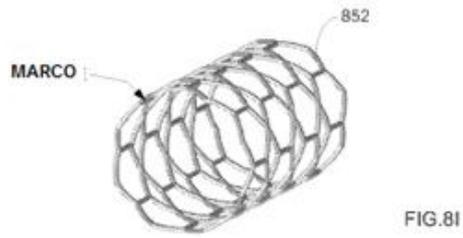
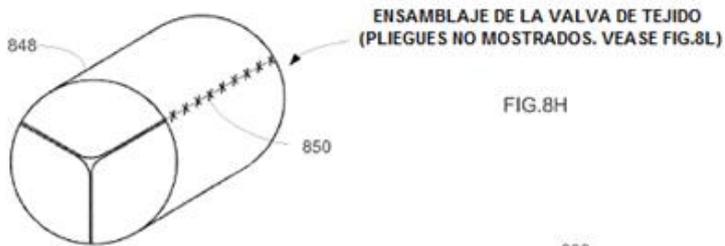
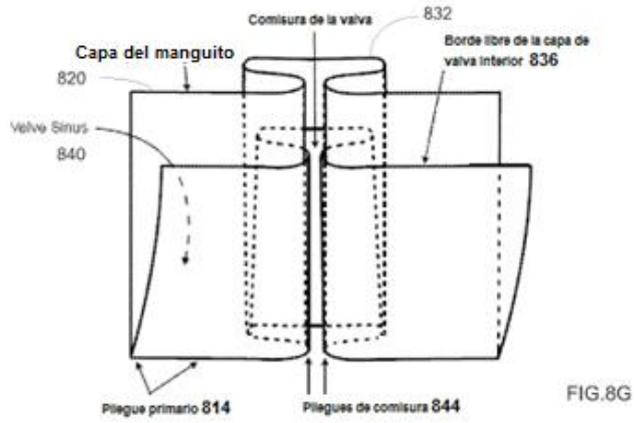


FIG.8F



ENSAMBLAJE DE VALVA DE TEJIDO COLOCADO
DENTRO DEL MARCO PARA CREAR UNA VALVULA DE
CORAZON PROSTETICA
(LOS PLIEGUES NO ESTAN MOSTRADOS, VEASE FIG.8I)

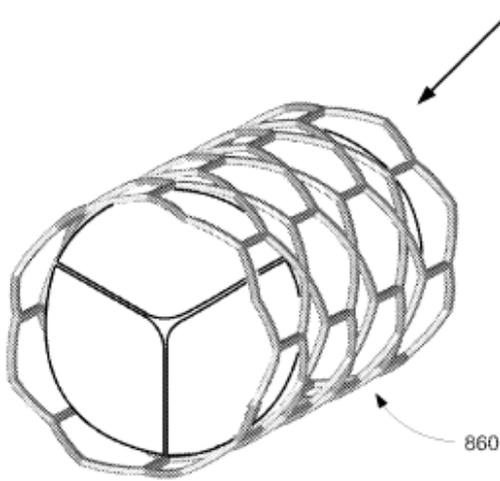


FIG. 8J

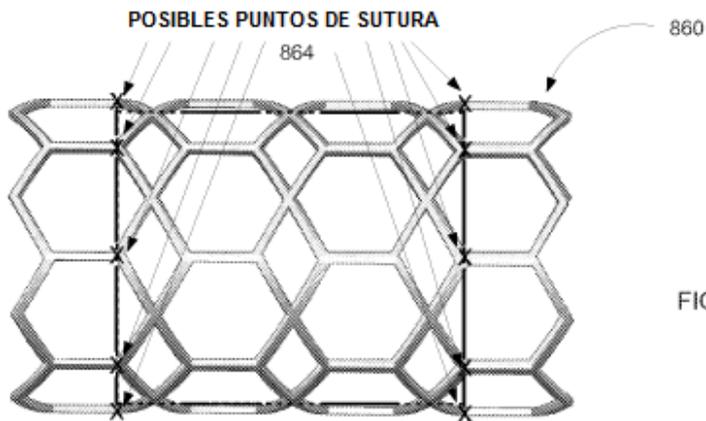


FIG. 8K

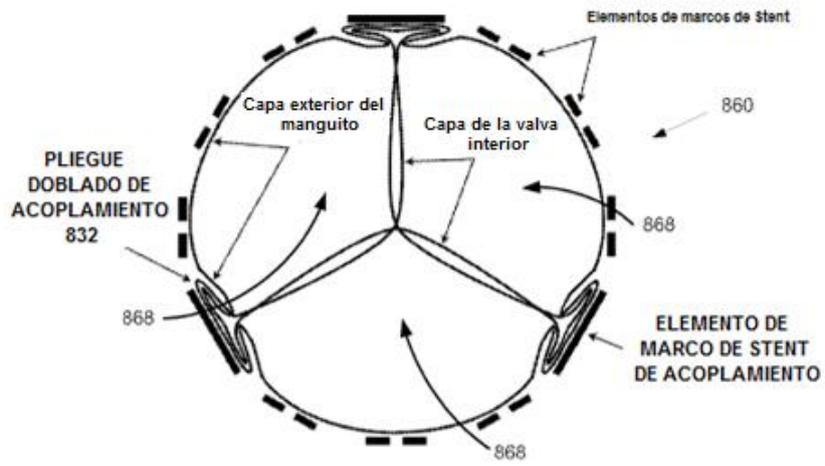


FIG.8L

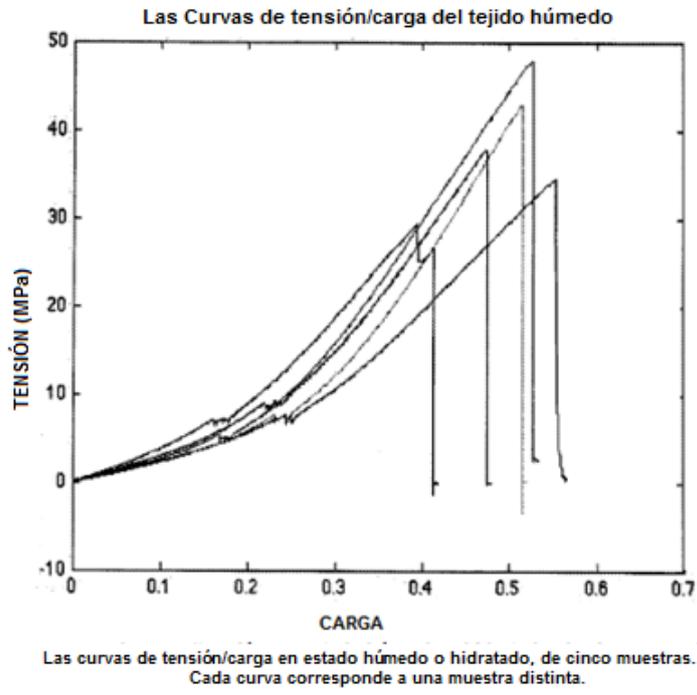


FIG. 9

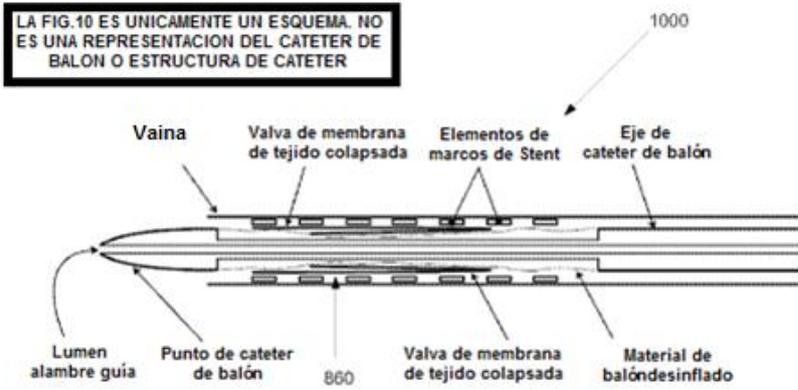


FIG.10

Fotografía de un ensamblaje de valva de tejido colocado en un marco para crear la válvula de corazón prostética implantable

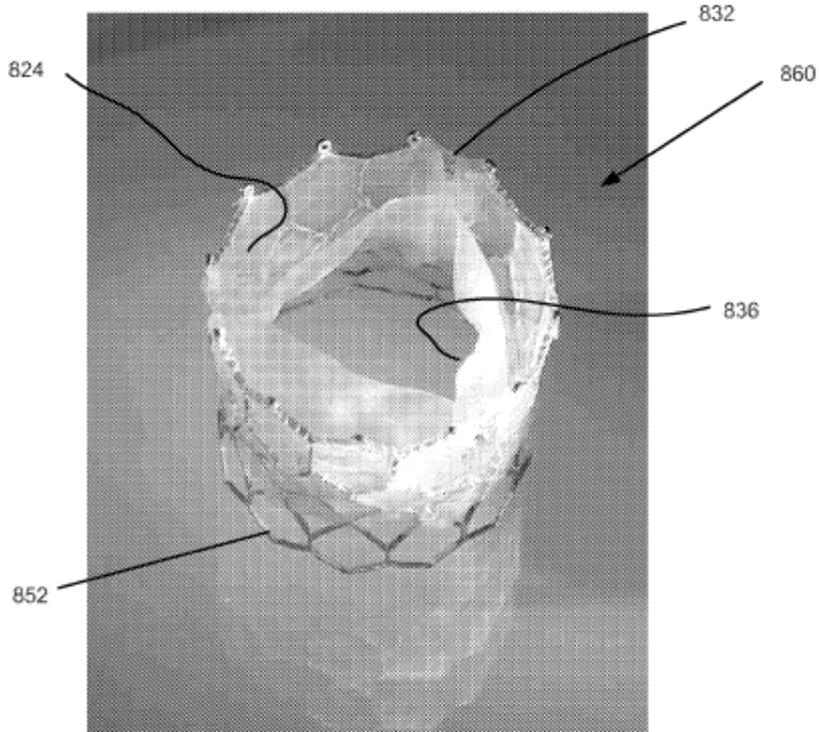


FIG.11A

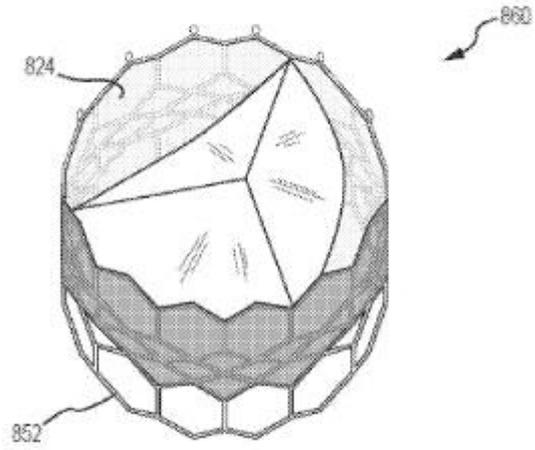


FIG. 11B

MODELO DE VALVULA CON LA CAPA DEL MANGUITO EXTENDIDO

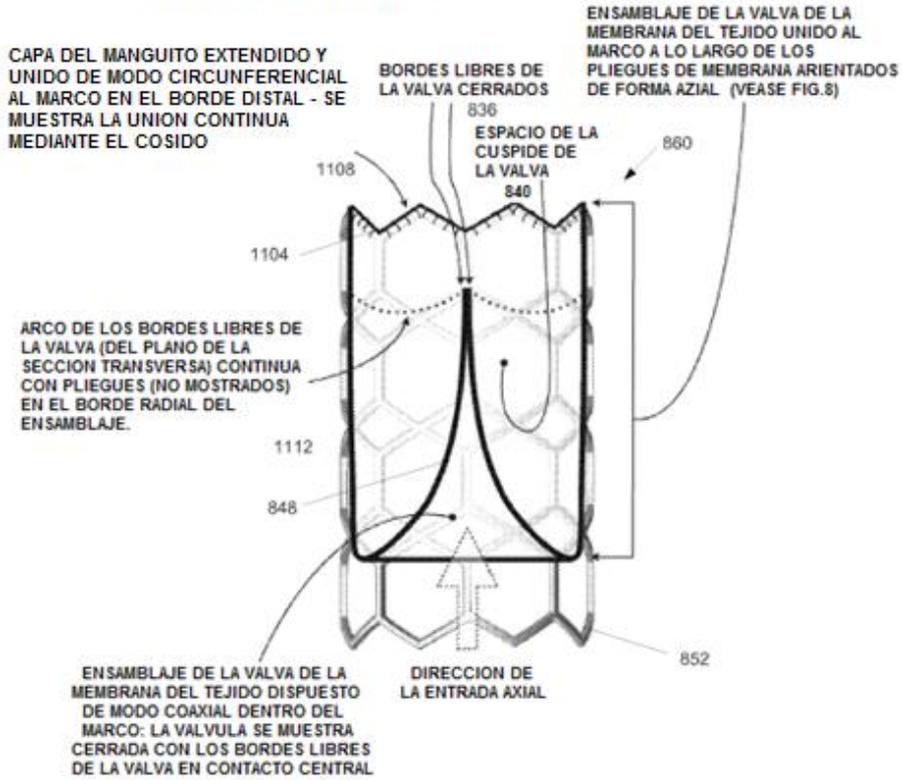


FIG. 11C

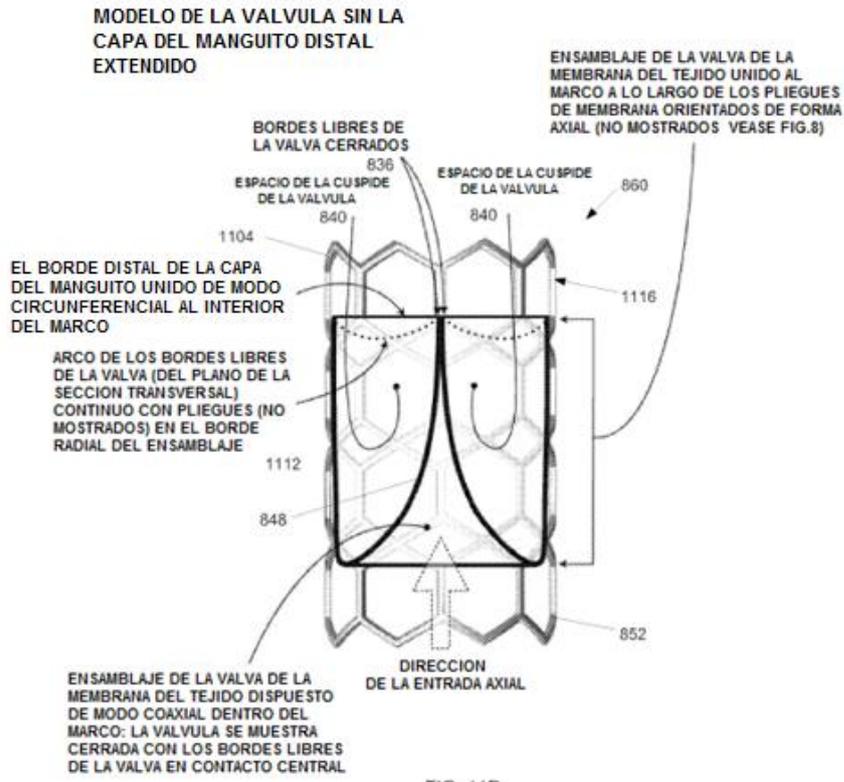


FIG. 11D

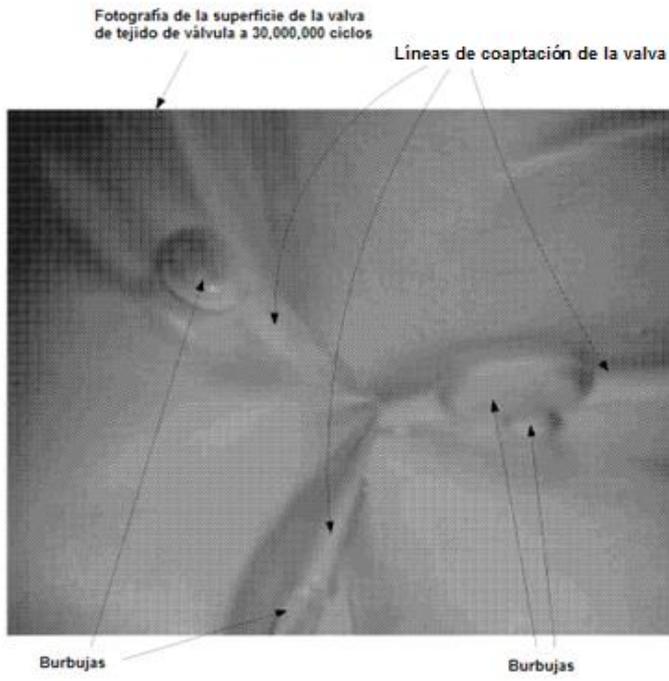


FIG.12

Un cirujano que sostiene una válvula de corazón que se libera por vía percutánea y se une a un catéter. El aparato reside dentro de un envase estéril.

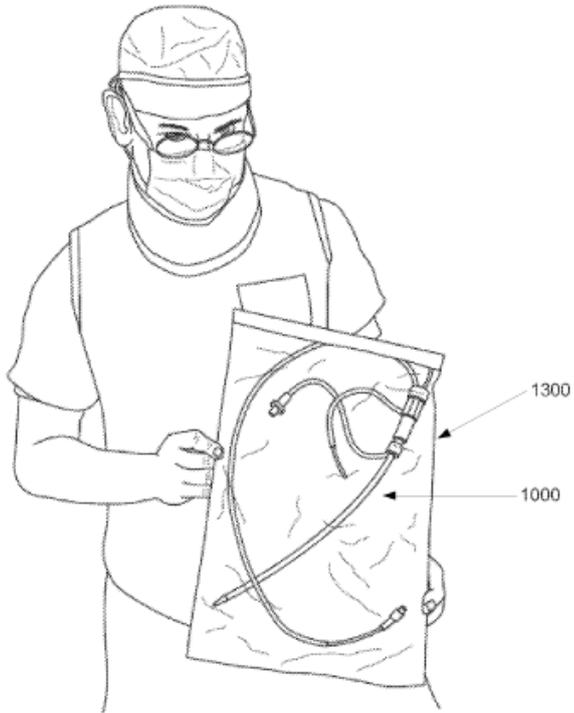


FIG.13

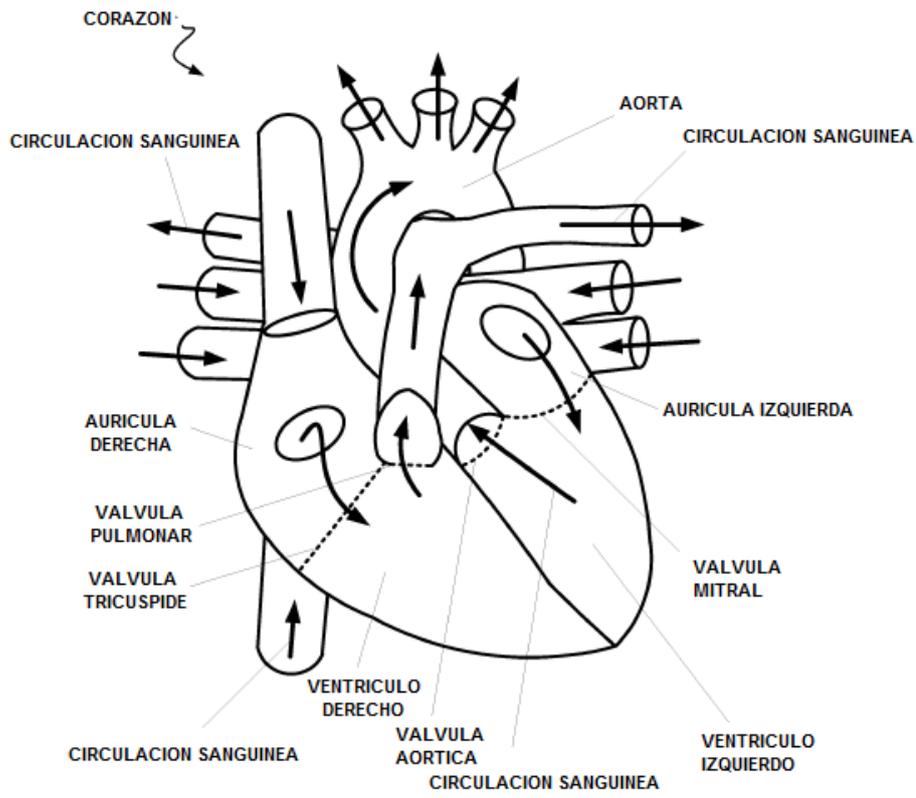


FIG.14

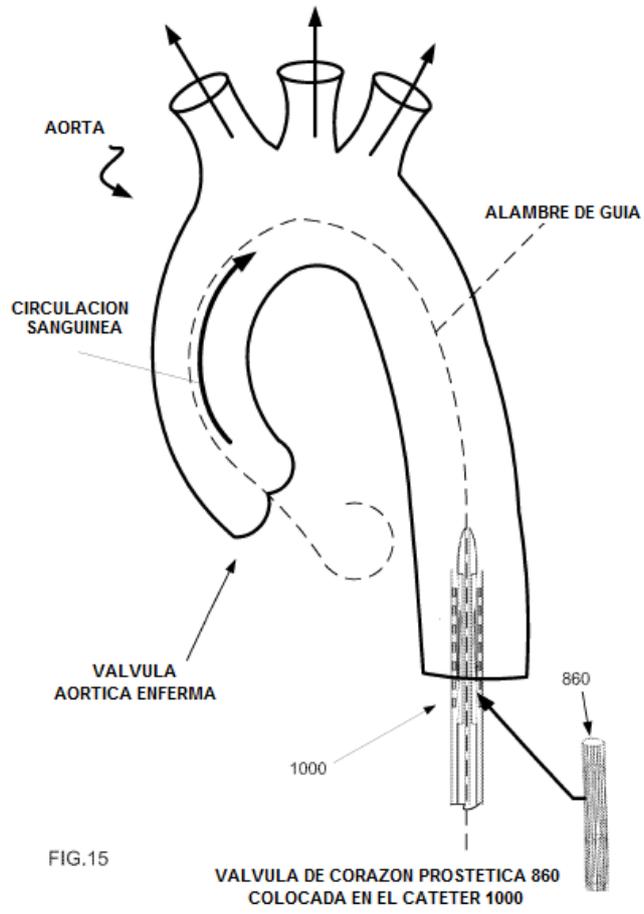


FIG.15

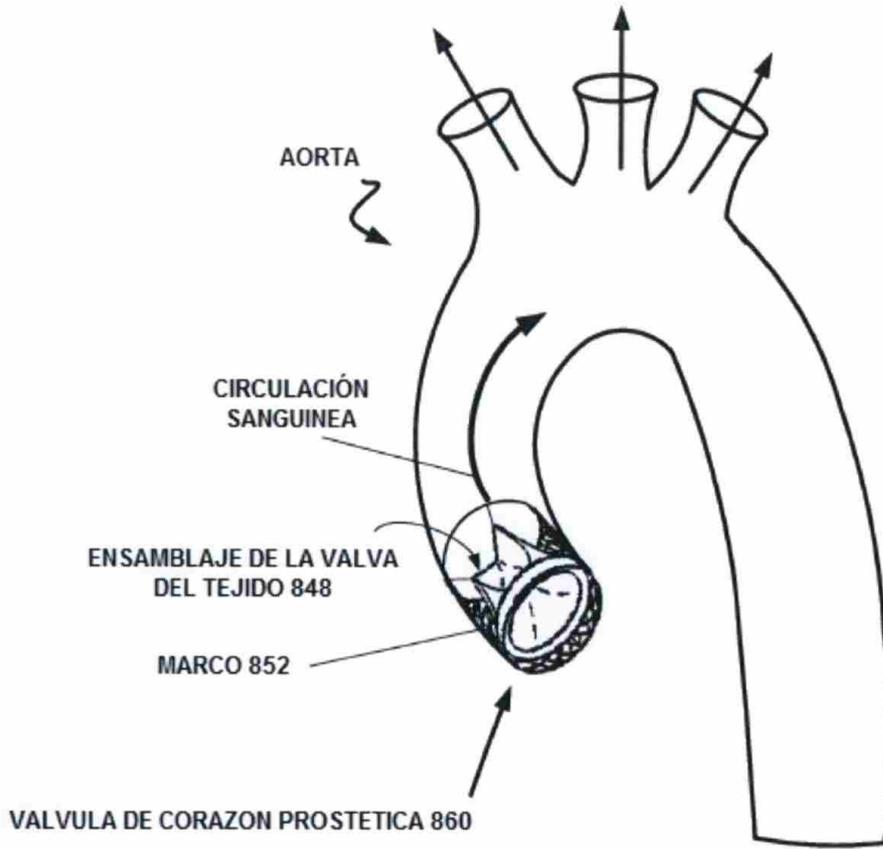


FIG. 16