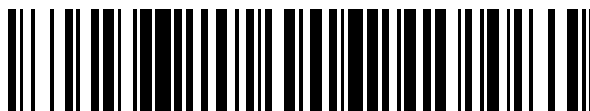


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 173**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2012 PCT/US2012/040529**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12167131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2012 E 12727514 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2713954**

54 Título: **Compuesto polimérico de alta resistencia multicapa duradero adecuado para implantes y artículos producidos a partir del mismo**

30 Prioridad:

01.06.2011 US 201161492324 P
31.05.2012 US 201213485823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRUCHMAN, WILLIAM, C. y
HARTMAN, CODY, L.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 643 173 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

Compuesto polimérico de alta resistencia multicapa duradero adecuado para implantes y artículos producidos a partir del mismo

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud es una solicitud de continuación en parte de la solicitud de patente de los Estados Unidos en trámite con número de serie 13/078.774 presentada el 1 de abril de 2011, y también reivindica prioridad de la solicitud provisional con número de serie 61/492.324 presentada el 1 de junio de 2011.

Antecedentes

Campo

- 10 Esta descripción se refiere a materiales utilizados en implantes médicos. Más en concreto, la descripción se refiere a un material biocompatible adecuado para su uso en aplicaciones de flexión de alto ciclo que incluyen válvulas cardíacas artificiales.

Antecedentes

- 15 Las válvulas cardíacas artificiales deben durar de preferencia al menos diez años *in vivo*. Para durar ese tiempo, las válvulas cardíacas artificiales deben demostrar una durabilidad suficiente de al menos cuatrocientos millones de ciclos o más. Las válvulas, y más en concreto las valvas de válvula cardíaca, deben resistir degradación estructural que incluya formación de agujeros, desgarros y similares, así como consecuencias biológicas adversas que incluyan calcificación y trombosis.

- 20 Fluoropolímeros, tales como formas expandidas y no expandidas de politetrafluoretileno (PTFE), PTFE modificado y copolímeros de PTFE, ofrecen una serie de propiedades deseables, que incluyen una excelente inercia y una biocompatibilidad superior, y por tanto hacen que estos materiales sean candidatos ideales. Se han utilizado PTFE y PTFE expandido (ePTFE) para crear valvas de válvula cardíaca. Sin embargo, se ha demostrado que el PTFE se hace más rígido con la flexión repetida, lo que puede derivar en un rendimiento de flujo inaceptable. También se han observado fallos debido a la formación de agujeros y desgarros en el material. Anteriormente, se han empleado
- 25 varios materiales poliméricos para valvas de válvula cardíaca protésica. El fallo de estas valvas debido a la rigidez y a la formación de agujeros se produjo durante los dos años del implante. Los esfuerzos para mejorar la durabilidad de las valvas mediante el espesamiento de las valvas dieron como resultado un rendimiento hemodinámico inaceptable de las válvulas, es decir, la caída de presión a través de la válvula abierta era demasiado alta.

- 30 De esta manera, sigue siendo deseable proporcionar un diseño de válvula cardíaca artificial biocompatible que dure al menos diez años *in vivo* demostrando una durabilidad suficiente durante al menos aproximadamente cuatrocientos millones de ciclos de flexión o más.

La patente US 6.776.604 (Chobotov et al.) describe métodos y dispositivos para moldear una configuración deseada como una sección de injerto endovascular hecha de una pluralidad de capas de material fusible.

- 35 La publicación de solicitud de patente EP 0773971 (Kranzler et al.) describe un material laminado de PTFE poroso de alta resistencia que tiene una alta resistencia en todas las direcciones dentro del plano del material laminado.

El documento WO 2012/135.603 (Bruchman et al.) describe un compuesto polimérico duradero de alta resistencia adecuado para implantación, y artículos producidos a partir del compuesto. Este documento está comprendido en el artículo 54 (3) del EPC.

Breve descripción

- 40 La invención se define en la reivindicación 1 adjunta. De acuerdo con un aspecto, se proporciona un artículo implantable de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas para regular la dirección de circulación sanguínea en un paciente humano. Tal artículo puede incluir, aunque no está limitado a, una válvula cardíaca o una válvula venosa.

En una realización, el material compuesto comprende menos de aproximadamente 80 % en peso de fluoropolímero.

- 45 En otras realizaciones ejemplares, el artículo implantable incluye una estructura de soporte; apoyándose la valva sobre la estructura de soporte. La valva puede mantener un rendimiento sustancialmente inalterado después de la activación de la valva al menos 40 millones de ciclos.

- 50 El artículo implantable puede incluir también un elemento amortiguador situado entre al menos una parte de la estructura de soporte y al menos una parte de la valva, en el que el elemento amortiguador está formado a partir de una pluralidad de capas de fluoropolímero y tiene una relación de espesor de valva (μm) a número de capas de fluoropolímero inferior a aproximadamente 5. La valva mantiene un rendimiento sustancialmente inalterado después de la activación de la valva al menos 40 millones de ciclos.

En realizaciones ejemplares, el artículo implantable puede incluir una valva polimérica con un espesor inferior a aproximadamente 100 µm.

5 En otra realización, el artículo implantable puede incluir una estructura de soporte generalmente anular que tiene un primer extremo y un segundo extremo opuesto. El primer extremo de la estructura de soporte tiene un poste que se extiende longitudinalmente. Una lámina de material de valva se extiende a lo largo de una periferia externa de la estructura de soporte y forma unas valvas primera y segunda que se extienden a lo largo de lados opuestos del poste. Un elemento amortiguador está acoplado al poste y proporciona amortiguación entre el poste y las valvas para minimizar la tensión y el desgaste de las valvas cuando las valvas efectúan ciclos entre posiciones abiertas y cerradas.

10 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una mejor comprensión de la invención y se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones ejemplares de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención.

15 Las figuras 1A, 1B, 1C y 1D son vistas en alzado frontal, lateral y superior, y una vista en perspectiva, respectivamente, de una herramienta para formar una valva de válvula cardiaca, de acuerdo con una realización;

La figura 2A es una vista en perspectiva de una almohadilla de amortiguación que se estira sobre una herramienta de valva, de acuerdo con una realización;

La figura 2B es una vista en perspectiva de una capa separable que se estira sobre la herramienta de valva cubierta por la almohadilla de amortiguación en figura 2A, de acuerdo con una realización;

20 Las figuras 3A, 3B y 3C son vistas en alzado superior, lateral y frontal que ilustran una etapa de la formación de una valva de válvula, en la que la herramienta de valva cubierta por la almohadilla de amortiguación y la capa separable (mostradas en las figuras 2A y 2B, respectivamente) se coloca sobre un material compuesto para cortar y después montar, de acuerdo con una realización;

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

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

La figura 5B es una vista en perspectiva del conjunto de tres valvas y de una herramienta de base alineado y montado para formar un conjunto de herramientas de base, de acuerdo con una realización;

30 La figura 6A es una vista plana aplastada de un armazón de estent o estructura de soporte, de acuerdo con una realización;

La figura 6B es una vista plana aplastada de la estructura de soporte cubierta con un revestimiento de polímero, de acuerdo con una realización;

35 Las figuras 7A, 7B y 7C son imágenes de micrografía por barrido electrónico de membranas de fluoropolímero expandido utilizadas para formar las valvas de válvula, de acuerdo con una realización;

La figura 8 es una vista en perspectiva de un conjunto de válvula, de acuerdo con una realización;

Las figuras 9A y 9B son vistas en alzado superior del conjunto de válvula cardiaca de la figura 8 mostradas a modo de ilustración en posiciones cerrada y abierta, respectivamente, de acuerdo con una realización;

40 La figura 10 es un gráfico de salidas medidas de un sistema duplicador de pulso de flujo cardiaco utilizado para medir el rendimiento de los conjuntos de válvula;

Las figuras 11A y 11B son un gráfico y una tabla de datos de salidas medidas de un probador de fatiga de alta potencia usado para medir el funcionamiento de los conjuntos de válvula;

45 Las figuras 12A y 12B son gráficos de salidas medidas del sistema duplicador de pulso de flujo cardiaco tomadas mientras se prueban conjuntos de válvula de acuerdo con una realización en cero ciclos y después de aproximadamente 207 millones de ciclos, respectivamente;

Las figuras 13A y 13B son gráficos de salidas medidas del sistema duplicador de pulso de flujo cardiaco tomadas mientras se prueban conjuntos de válvula de acuerdo con realizaciones en aproximadamente 79 millones de ciclos y después de aproximadamente 198 millones de ciclos, respectivamente;

50 La figura 14 es una vista en perspectiva de un mandril para fabricar un conjunto de válvula cardiaca, de acuerdo con una realización;

ES 2 643 173 T3

- La figura 15 es una vista en perspectiva de un armazón de válvula para una válvula cardíaca, de acuerdo con una realización;
- La figura 16 es una vista en perspectiva del armazón de válvula de la figura 15 encajado junto con el mandril de la figura 14, de acuerdo con una realización;
- 5 La figura 17 es una vista en perspectiva de una válvula moldeada, de acuerdo con una realización;
- La figura 18 es una vista en perspectiva de una válvula moldeada, que muestra un elemento de fijación para reforzar una unión entre valvas de válvula adyacentes y un poste de un armazón de válvula, de acuerdo con una realización;
- La figura 19 es una vista en perspectiva de un armazón de válvula, de acuerdo con una realización;
- 10 La figura 20 es una vista en perspectiva del armazón de válvula de la figura 19 con postes que están envueltos con almohadilla, de acuerdo con una realización;
- La figura 21 es una vista en perspectiva de un mandril formado mediante estereolitografía, de acuerdo con una realización;
- La figura 22 es una vista en perspectiva del armazón de válvula envuelto con almohadilla de la figura 20 montado sobre el mandril de la figura 21, de acuerdo con una realización;
- 15 La figura 23 es una vista en perspectiva de una válvula que tiene valvas de válvula acopladas y apoyadas sobre el armazón de válvula envuelto con almohadilla de la figura 20, de acuerdo con una realización;
- La figura 24 es una vista en perspectiva de un armazón de estent o estructura de soporte no plegable, de acuerdo con una realización;
- La figura 25 es una vista en perspectiva de un armazón de estent laminado, de acuerdo con una realización;
- 20 La figura 26A es una vista en perspectiva del conjunto de tres valvas, la herramienta de base, el armazón de estent encapsulado dentro de un alivio de tensión y anillo de sutura compuestos, de acuerdo con una realización;
- La figura 26B es una vista en perspectiva de un conjunto de tres valvas, de acuerdo con una realización;
- La figura 27 es una vista en perspectiva de una válvula, de acuerdo con una realización;
- La figura 28 es una vista en perspectiva de una válvula y un accesorio, de acuerdo con una realización;
- 25 La figura 29 es una vista en perspectiva de una válvula, un accesorio y una prensa, de acuerdo con una realización;
- La figura 30 es una vista en perspectiva de una válvula completa, de acuerdo con una realización;
- La figura 31 es una vista en perspectiva de un armazón de estent o estructura de soporte no plegable de la figura 24 con un elemento amortiguador que cubre un perímetro de la estructura, de acuerdo con una realización;
- 30 La figura 32 es una vista en perspectiva de una válvula completa que tiene valvas acopladas y apoyadas sobre un armazón o estructura de soporte con un elemento amortiguador que cubre un perímetro de la estructura de soporte, un alivio de tensión y una brida de sutura, de acuerdo con una realización;
- La figura 33A es una vista en perspectiva de un armazón de estent o estructura de soporte plegable de la figura 6A con un elemento amortiguador que cubre las regiones de la estructura a las que están fijadas las valvas, de acuerdo con una realización;
- 35 La figura 33B es una vista plana aplastada de la estructura de soporte de la figura 6A con un revestimiento de polímero que encapsula los elementos amortiguadores, de acuerdo con una realización;
- La figura 34 es una vista en perspectiva del armazón de estent y de elementos amortiguadores plegables de las figuras 33A y 33B con material de valva envuelto como un cilindro por el exterior del armazón con tres hendiduras axiales, de acuerdo con una realización;
- 40 La figura 35 es una vista en perspectiva de la figura 34 con tres lengüetas de material de valva introducidas en el armazón de estent a través de aberturas individuales, de acuerdo con una realización;
- La figura 36 es una vista en perspectiva de una válvula completa que tiene valvas acopladas en y apoyadas sobre un armazón plegable con un elemento amortiguador en puntos de fijación de valva de estructura y un alivio de tensión, de acuerdo con una realización;
- 45 La figura 37 es un gráfico del espesor de valva y del número de capas para un único material compuesto, de acuerdo con realizaciones;
- La figura 38 es un gráfico que compara el espesor de valva y el número de capas para dos materiales compuestos diferentes, de acuerdo con realizaciones;

La figura 39 es un gráfico de muestra del espesor de valva y el número de capas con límites definidos para un rendimiento hidrodinámico, un número mínimo de capas, una resistencia mínima, un espesor compuesto máximo y un porcentaje máximo de fluoropolímero, de acuerdo con realizaciones;

5 La figura 40 es un gráfico del espesor de valva y el número de capas con límites definidos para un rendimiento hidrodinámico, un número mínimo de capas, una resistencia mínima, un espesor compuesto máximo y un porcentaje máximo de fluoropolímero para las configuraciones de valva de los ejemplos 1, 2, 3, A, B, 4A, 4B, 4C, 5, 6, 7 y 8, de acuerdo con realizaciones;

La figura 41A es un gráfico del espesor de valva y el número de capas que representan tendencias generales de durabilidad mejorada observadas durante una prueba de desgaste acelerado;

10 La figura 41B es un gráfico del espesor de valva y del número de capas que representa tendencias generales de durabilidad reducida observadas durante una prueba de desgaste acelerado;

La figura 42 es un gráfico de datos de rendimiento hidrodinámico (EOA y fracción regurgitante) que compara dos válvulas, de acuerdo con realizaciones;

15 La figura 43 es la Tabla 4, que es una tabla de datos de rendimiento para válvulas ejemplares, de acuerdo con realizaciones; y

La figura 44 es la Tabla 6, que es una tabla de datos de rendimiento, por ejemplo, válvulas, de acuerdo con realizaciones.

Descripción detallada de las realizaciones ilustradas

20 Las definiciones para algunos términos usados en el presente documento se proporcionan más adelante en el Apéndice.

25 Las realizaciones presentadas en el presente documento se refieren a una necesidad persistente de un material que cumpla los requisitos de durabilidad y biocompatibilidad de aplicaciones de implantes de flexión de alto ciclo, tales como valvas de válvula cardiaca. Se ha observado que las valvas de válvula cardiaca formadas a partir de materiales de fluoropolímero poroso o, más en concreto, de ePTFE que no contiene elastómero, experimentan rigidez en pruebas de flexión de alto ciclo y en implantación en animales.

30 En una realización, descrita con más detalle a continuación, la durabilidad de flexión de valvas de válvula cardiaca de fluoropolímero poroso aumenta significativamente al añadir un porcentaje relativamente alto de elastómero de resistencia relativamente baja a los poros. Opcionalmente, pueden añadirse capas adicionales del elastómero entre las capas compuestas. Sorprendentemente, en realizaciones en las que se embebieron membranas de fluoropolímero poroso con elastómero, la presencia del elastómero aumentó el espesor total de la valva, el espesor incrementado resultante de los elementos de fluoropolímero debido a la adición del elastómero no dificultó o disminuyó la durabilidad de flexión. Además, después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, se encontró que elementos de fluoropolímero en general funcionaron mejor con porcentajes cada vez mayores de elastómero dando como resultado vidas útiles significativamente superiores a 40 millones de ciclos *in vitro*, y no mostraron signos de calcificación en determinadas condiciones de laboratorio controladas.

35 Un material de acuerdo con la invención incluye un material compuesto que comprende una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico. Se puede apreciar fácilmente que se pueden combinar múltiples tipos de membranas de fluoropolímero y múltiples tipos de materiales elastoméricos aunque dentro del espíritu de las presentes realizaciones. También se puede apreciar fácilmente que el material elastomérico puede incluir múltiples elastómeros, múltiples tipos de componentes no elastoméricos, tales como rellenos inorgánicos, agentes terapéuticos, marcadores radiopacos y similares, aunque dentro del espíritu de las presentes realizaciones.

En una realización, el material compuesto incluye un material de fluoropolímero expandido hecho de membrana de ePTFE poroso, por ejemplo, como se describe en general en la patente US 7.306.729.

45 El fluoropolímero expandible, utilizado para formar el material de fluoropolímero expandido descrito, puede comprender homopolímero de PTFE. En realizaciones alternativas, se pueden usar mezclas de PTFE, PTFE modificado expandible y/o copolímeros expandidos de PTFE. Ejemplos no limitativos de materiales de fluoropolímero adecuados se describen, por ejemplo, en la patente US 5.708.044, de Branca, la patente US 6.541.589, de Baillie, la patente US 7.531.611 de Sabol et al., la solicitud de patente US 11/906.877, de Ford y la solicitud de patente US 12/410.050, de Xu et al.

50 El fluoropolímero expandido de las presentes realizaciones puede comprender cualquier microestructura adecuada para conseguir el rendimiento de valva deseado. En una realización, el fluoropolímero expandido puede comprender una microestructura de nodos interconectados por fibrillas, tal como se describe en la patente US 3.953.566 de Gore. En una realización, la microestructura de una membrana de fluoropolímero expandido comprende nodos interconectados por fibrillas, como se muestra en la imagen de micrografía por barrido electrónico de la figura 7A.

55 Las fibrillas se extienden desde los nodos en una pluralidad de direcciones y la membrana tiene una estructura generalmente homogénea. Las membranas que tienen esta microestructura pueden presentar normalmente una

relación de resistencia a la tracción de matriz en dos direcciones ortogonales de menos de 2, y posiblemente de menos de 1,5.

En otra realización, el fluoropolímero expandido puede tener una microestructura sustancialmente solo de fibrillas, tal como, por ejemplo, la representada en las figuras 7B y 7C, como se enseña generalmente en la patente US 7.306.729, de Bacino. La figura 7C es una ampliación más grande de la membrana de fluoropolímero expandido mostrada en la figura 7B, y muestra más claramente la microestructura homogénea que tiene sustancialmente sólo fibrillas. La membrana de fluoropolímero expandido que tiene sustancialmente solo fibrillas, como se representa en las figuras 7B y 7C, puede poseer una superficie grande, tal como mayor de 20 m²/g, o mayor de 25 m²/g, y en algunas realizaciones puede proporcionar un material de resistencia altamente equilibrada que tiene un producto de resistencias a la tracción de matriz en dos direcciones ortogonales de al menos 1,5 x 10⁵ MPa², y/o una relación de resistencias a la tracción de matriz en dos direcciones ortogonales inferior a 2, y posiblemente inferior a 1,5.

El fluoropolímero expandido de las presentes realizaciones puede adaptarse para que tenga cualquier espesor y masa adecuados para conseguir el rendimiento de valva deseado. En algunos casos, puede ser deseable utilizar una membrana de fluoropolímero expandido muy delgada que tenga un espesor inferior a 1,0 µm. En otras realizaciones, puede ser deseable utilizar una membrana de fluoropolímero expandido que tenga un espesor superior a 0,1 µm e inferior a 20 µm. Las membranas de fluoropolímero expandido pueden poseer una masa específica inferior a aproximadamente 1 g/m² y superior a aproximadamente 50 g/m².

Las membranas de acuerdo con las realizaciones pueden tener resistencias a la tracción de matriz comprendidas entre aproximadamente 50 MPa y aproximadamente 400 MPa o mayores, en base a una densidad de aproximadamente 2,2 g/cm³ para PTFE.

Se pueden incorporar otros materiales en los poros o dentro del material de las membranas o entre las capas de las membranas para mejorar las propiedades deseadas de la valva. Los compuestos de acuerdo con una realización pueden incluir membranas de fluoropolímero con espesores que oscilan entre aproximadamente 500 µm y menos de 0,3 µm.

La membrana de fluoropolímero expandido combinado con elastómero proporciona los elementos de las presentes realizaciones con las características de rendimiento requeridas para su uso en aplicaciones de implantes de flexión de alto ciclo, tales como valvas de válvula cardiaca, en al menos varios modos significativos. Por ejemplo, la adición del elastómero mejora la resistencia a la fatiga de la valva eliminando o reduciendo la rigidez observada con materiales solo de ePTFE. Además, reduce la probabilidad de que el material sea sometido a una deformación estable permanente, tal como arrugas o pliegues, que podría derivar en un rendimiento perjudicado. En una realización, el elastómero ocupa sustancialmente todo el volumen o espacio de poro dentro de la estructura porosa de la membrana de fluoropolímero expandido. De acuerdo con la invención, el elastómero está presente sustancialmente en todos los poros de la al menos una capa de fluoropolímero. El hecho de que el elastómero llene sustancialmente el volumen de poro o esté presente sustancialmente en todos los poros reduce el espacio en el que se pueden incorporar de manera no deseada materiales extraños en el compuesto. Un ejemplo de tal material extraño es el calcio. Si se incorpora calcio al material compuesto, como se utiliza en una valva de válvula cardiaca, por ejemplo, puede producirse daño mecánico durante el ciclo, lo cual deriva en la formación de agujeros en la valva y la degradación hemodinámica.

En una realización, el elastómero que se combina con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno (TFE) y éter perfluorometilvinílico (PMVE), tal como se describe en la patente US 7.462.675. Como se ha comentado anteriormente, el elastómero se combina con la membrana de fluoropolímero expandido de manera que el elastómero ocupa sustancialmente todo el espacio vacío o poros dentro de la membrana de fluoropolímero expandido. Este llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido con elastómero puede realizarse usando varios métodos. En una realización, un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de disolver el elastómero en un disolvente adecuado para crear una solución con una viscosidad y tensión superficial que sea adecuada para fluir total o parcialmente a los poros de la membrana de fluoropolímero expandido y permitir que el disolvente se evapore, olvidándose del relleno.

En otra realización, un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de suministrar la carga mediante una dispersión para llenar parcial o totalmente los poros de la membrana de fluoropolímero expandido;

En otra realización, un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de poner en contacto la membrana de fluoropolímero expandido poroso con una lámina del elastómero en condiciones de calor y/o presión que permiten que el elastómero fluya hacia los poros de la membrana de fluoropolímero expandido.

En otra realización, un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de polimerizar el elastómero dentro de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido llenando primero los poros con un prepolímero del elastómero y después curando al menos parcialmente el elastómero.

Después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, las valvas construidas a partir de materiales de fluoropolímero o ePTFE generalmente mejoraron su rendimiento, dando como resultado porcentajes cada vez

mayores de elastómero vidas útiles significativamente mayores. En una realización, el elastómero combinado con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y éter perfluorometilvinílico, tal como se describe en la patente US 7.462.675, y en otras referencias que serían conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en otra realización mostrada en el Ejemplo 1, se formó una valva a partir de un compuesto de 53 % en peso de elastómero a ePTFE y se sometió a pruebas de ciclo. Se observó rigidez a aproximadamente los 200 millones de ciclos de prueba, aunque solo con un efecto modesto en hidrodinámica. Cuando el porcentaje en peso de elastómero se elevó hasta aproximadamente el 83 % en peso, como en la realización del Ejemplo 2, no se observaron cambios de rigidez o cambios negativos en la hidrodinámica a aproximadamente 200 millones de ciclos. Por el contrario, con valvas no compuestas, es decir, todo el ePTFE sin elastómero, como en el Ejemplo Comparativo B, fue evidente una rigidez extrema a los 40 millones de ciclos de prueba. Como se demuestra con estos ejemplos, la durabilidad de elementos fluoropolímeros porosos puede aumentarse significativamente añadiendo un porcentaje relativamente alto de elastómero de resistencia relativamente menor a los poros de los elementos fluoropolímeros. La alta resistencia del material de las membranas de fluoropolímero también permite que configuraciones específicas sean muy delgadas.

Otros polímeros biocompatibles que pueden ser adecuados para su uso en realizaciones pueden incluir, aunque no estar limitados a, los grupos de uretanos, siliconas (organopolisiloxanos), copolímeros de silicio-uretano, copolímeros de estireno/isobutileno, poliisobutileno, polietileno-co-poli(vinil acetato), copolímeros de poliéster, copolímeros de nylon, polímeros y copolímeros de hidrocarburos fluorados o mezclas de cada uno de los anteriores.

Las valvas construidas a partir de un material compuesto que comprende menos de aproximadamente 55 % en peso de fluoropolímero se pueden montar en varias configuraciones basadas en el espesor deseado de laminado o valva y en el número de capas de compuesto. El espesor del compuesto está directamente relacionado con el porcentaje en peso de fluoropolímero y el espesor de membrana. El uso de un intervalo de espesor de membrana de entre aproximadamente 300 nm y más de 3.556 nm y un rango de porcentaje en peso de fluoropolímero de, por ejemplo, entre 10 y 55 permitió la formación de espesores compuestos que oscilaban entre 0,32 μm y más de 13 μm .

La relación entre el espesor de valva y el número de capas compuestas se muestra a modo de ilustración en un gráfico en la figura 37, en el que se muestran dos configuraciones de valva, indicadas como A y B. En una realización, estas configuraciones A y B pueden construirse a partir de un único compuesto. En otra realización, puede haber una relación generalmente lineal entre el espesor de valva y el número de capas, donde $Y = mX$; en la que Y = espesor de valva, m = pendiente, y X = número de capas. La pendiente (m) o relación entre espesor de valva y número de capas es igual al espesor de compuesto. Por tanto, duplicar el número de capas de 20 a 40 para configuraciones A y B, por ejemplo, tiene el resultado de duplicar el espesor de 40 μm a 80 μm . Debe apreciarse que la pendiente de la línea o incluso la forma del gráfico de espesor de valva frente al número de capas compuestas puede variar dependiendo de la cantidad de elastómero entre las capas y la uniformidad de las capas.

Cuando se reduce el porcentaje en peso de fluoropolímero para la misma membrana, se aumenta el espesor del compuesto. Como se muestra en la figura 38, este aumento de espesor del compuesto se indica con la pendiente aumentada de la línea de puntos con respecto a la línea continua de la realización anterior. En la realización ilustrada mediante la línea de puntos, una reducción del porcentaje en peso de fluoropolímero para la misma membrana de aproximadamente la mitad da como resultado aproximadamente un aumento de espesor del compuesto de aproximadamente dos, lo que se refleja en la pendiente aumentada de la línea de puntos. Por tanto, una valva, como se representa en la configuración C de la figura 38, puede tener el mismo número de capas que la configuración A o el mismo espesor de valva que la configuración B variando el porcentaje en peso de fluoropolímero.

Al determinarse qué configuraciones de porcentaje en peso de fluoropolímero, espesor de compuesto y número de capas influyeron tanto en la hidrodinámica como en la durabilidad de rendimiento, se observaron límites, como se muestra mejor en el gráfico de la figura 39. Hay cinco límites que generalmente definen configuraciones de valva adecuadas que se han observado hasta ahora. El primer límite está definido por un rendimiento hidrodinámico aceptable establecido por el documento guía ISO para implantes cardiovasculares (5840:2005) que define límites de EOA y una fracción regurgitante para un tamaño de válvula dado. Normalmente, valvas con un espesor mayor de 100 μm formadas a partir de estos compuestos funcionan cerca de estos límites de aceptabilidad. El segundo límite es un número mínimo de capas (10) como se observa por fallos de durabilidad ilustrados adicionalmente en los ejemplos proporcionados. De forma similar, el tercer límite es una relación máxima entre el espesor de valva y el número de capas o espesor de compuesto de 5 μm . Generalmente, un menor número de capas construidas a partir de compuestos espesos rinden poco si se comparara con un mayor número de capas del mismo porcentaje en peso de fluoropolímero y espesor de valva. El cuarto límite está definido por el número mínimo de capas de un compuesto dado que está determinado por la resistencia requerida para resistir la fluencia de fluoropolímero durante la carga hidrodinámica de la valva cuando la válvula está cerrada durante el ciclo cardíaco. La resistencia del laminado se mide mediante una prueba de rotura de bóveda, en la que normalmente se requiere una presión de rotura de al menos 207 KPa para asegurar que las valvas conserven su forma y función. El quinto límite está definido por el porcentaje máximo en peso de fluoropolímero (55 %) necesario para aumentar significativamente la durabilidad cíclica. En la figura 40, se muestra un gráfico que ilustra estos límites con las configuraciones de valva de todos los ejemplos proporcionados para ilustrar mejor estos hallazgos.

El número máximo de capas de un compuesto dado se puede determinar por el espesor deseado de valva. Se ha observado que a medida que aumenta el espesor de valva, el comportamiento de rendimiento hidrodinámico para

una geometría de válvula dada disminuye mientras que mejoran las características de flexión. “Rendimiento hidrodinámico” se refiere generalmente a la combinación de EOA y fracción regurgitante trazada en un sistema de coordenadas cartesianas en dos dimensiones para un tamaño de válvula dado, como se representa en la figura 42. El término “características de flexión” se refiere generalmente a la cantidad cualitativa de arrugas y/o pliegues desarrollados en la estructura de valva durante deformaciones inducidas por aperturas y cierres cíclicos. Por el contrario, a medida que disminuye el espesor de valva, el comportamiento de rendimiento hidrodinámico para una geometría dada aumenta mientras se reducen las características de flexión. Esta observación de las diferencias en las características de flexión como una función del espesor de valva se ilustra adicionalmente con ejemplos de dos válvulas con espesores de valva de 13 μm y 130 μm , denominadas válvula 42A y válvula 42B, respectivamente. Un gráfico de datos de rendimiento hidrodinámico (EOA y fracción regurgitante) que compara estas dos válvulas se muestra en la figura 42 donde es deseable minimizar la fracción regurgitante y maximizar el EOA.

Se ha observado que materiales de película delgada expuestos a grandes deformaciones cíclicas durante largos periodos de tiempo son generalmente susceptibles a arrugas y pliegues. También es generalmente sabido por los expertos en la técnica que la durabilidad de materiales delgados expuestos a grandes deformaciones cíclicas durante largos periodos de tiempo se reduce como resultado de tales arrugas y pliegues que se pueden formar durante el ciclo de trabajo.

Por tanto, fue sorprendente cuando valvas de espesor similar (aproximadamente 16 μm) que se construyeron a partir de materiales compuestos ultra delgados (0,32 μm) y que tenían cinco veces el número de capas (aproximadamente 50) frente a valvas convencionales, tuvieron el comportamiento de curvatura deseable solo conseguido anteriormente con valvas que tenían espesores de 75 μm o mayores. Además, cuando se compara la durabilidad de un número bajo de capas de materiales compuestos con un número elevado de capas, el número elevado de capas suele superar el rendimiento del número bajo de construcciones de capas por órdenes de magnitud utilizando el número de ciclos de trabajo como comparación. Se demostró que una válvula con cincuenta capas y valvas de 16 μm de espesor tenía sustancialmente menos arrugas y pliegues que una construcción de seis capas de aproximadamente el mismo espesor.

Al comparar valvas de aproximadamente el mismo espesor en sección transversal con capas las 4, 9, 26, 50 y 21 respectivamente, se apreció que el aumento del número de capas facilita tanto la capacidad del laminado para adoptar un radio de curvatura menor como también la capacidad de adaptarse a una curvatura ajustada almacenando la longitud de capas individuales a través de pandeo localizado.

Las tendencias generales que se han observado al variar el espesor y el número de capas se ilustran en los gráficos de las figuras 41A y 41B y se refuerzan además con los ejemplos proporcionados.

Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ilustrar adicionalmente realizaciones. También se puede apreciar fácilmente que pueden usarse otros diseños de armazón de válvula distintos de los ilustrados en los ejemplos siguientes y en las figuras adjuntas.

Ejemplo 1

Se formaron valvas de válvula cardíaca de acuerdo con una realización a partir de un material compuesto que tenía una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico y se unió a un estent metálico expandible con balón utilizando una capa intermedia de FEP, como se describe mediante el siguiente procedimiento:

1) Se formó una almohadilla o capa gruesa de amortiguación de herramientas de sacrificio plegando una capa de ePTFE sobre sí misma para crear un total de cuatro capas. La capa de ePTFE tenía aproximadamente 5 cm (2”) de ancho, aproximadamente 0,5 mm (0,02”) de espesor y un alto grado de compresibilidad, formando una almohadilla de amortiguación. Refiriéndonos a las figuras 1 y 2, la almohadilla de amortiguación 200 se estiró después (figura 2) sobre una herramienta de valva, indicada generalmente con 100. La herramienta de valva 100 tiene una parte de valva 102, una parte de cuerpo 104 y un extremo inferior 106. La parte de valva 102 de la herramienta de valva 100 tiene una superficie extrema convexa generalmente arqueada 103. La almohadilla de amortiguación 200 se estiró y se alisó sobre la superficie extrema 103 de la parte de valva 102 de la herramienta de valva 100 forzando la herramienta de valva 100 en la dirección representada por la flecha (figura 2A). Un borde periférico 202 de la almohadilla de amortiguación 200 se estiró sobre el extremo inferior 106 de la herramienta de valva 100 y se retorció para mantener la almohadilla de amortiguación 200 en su sitio (figura 2B).

2) Refiriéndonos a figura 2B, una capa 204 se estiró después sobre la parte de valva 102 de la herramienta de valva 100 que en la etapa anterior estaba cubierta con la almohadilla de amortiguación 200. En una realización, la capa separable 204 estaba hecha de un ePTFE sustancialmente no poroso que tenía una capa de etileno-propileno fluorado (FEP) dispuesta a lo largo de una superficie exterior o lado de la misma. La capa separable 204 se estiró sobre la herramienta de valva 100 de manera que la capa de FEP quedó orientada hacia la almohadilla de amortiguación 200 y el ePTFE sustancialmente no poroso orientado hacia afuera o en dirección opuesta a la almohadilla de amortiguación 200. La capa separable tenía aproximadamente 25 μm de espesor y una longitud y una anchura suficientes para permitir que la capa separable 204 fuera arrastrada sobre el extremo inferior 106 de la herramienta de valva 100. Al igual que con la almohadilla de amortiguación 200 en la etapa anterior, un borde periférico 206 de la capa separable 204 fue arrastrado hacia el extremo inferior 106 de la herramienta de valva 100 y después retorcido sobre el extremo inferior 106 de la herramienta de valva 100 para retener o mantener la capa

ES 2 643 173 T3

separable 204 en su sitio. La capa de FEP de la capa separable 204 se soldó por puntos a continuación y, de ese modo, se fijó de manera permanente a la almohadilla de amortiguación 200, según se requiriera, mediante el uso de un soldador en caliente.

5 3) Se repitieron los procesos de las etapas 1) y 2) para preparar tres herramientas de valva independientes, teniendo cada una almohadilla de amortiguación cubierta por una capa separable.

10 4) Un material de valva de acuerdo con una realización se formó a partir de un material compuesto que comprendía una membrana de ePTFE embebida con un fluoroelastómero. Un trozo del material compuesto de aproximadamente 10 cm de ancho se envolvió sobre un mandril circular para formar un tubo. El material compuesto estaba formado por tres capas: dos capas externas de ePTFE y una capa interna de un fluoroelastómero dispuesto entre ellas. La membrana de ePTFE se fabricó de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la patente US 7.306.729. El fluoroelastómero se formuló de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la patente US 7.462.675. Otros fluoroelastómeros pueden ser adecuados y se describen en la publicación US 2004/0024448.

15 La membrana de ePTFE tenía las siguientes propiedades: espesor = aproximadamente 15 μm ; MTS en la dirección de mayor resistencia = aproximadamente 400 MPa; resistencia MTS en la dirección ortogonal = aproximadamente 250 MPa; Densidad = aproximadamente 0,34 g/cm^3 ; IBP = aproximadamente 660 KPa.

El copolímero consiste esencialmente entre aproximadamente 65 y 70 por ciento en peso de éter perfluorometilvinílico y complementariamente entre aproximadamente 35 y 30 por ciento en peso de tetrafluoroetileno.

El porcentaje en peso del fluoroelastómero con respecto al ePTFE fue de aproximadamente el 53 %.

20 El compuesto multicapa tenía las siguientes propiedades: espesor de aproximadamente 40 μm ; densidad de aproximadamente 1,2 g/cm^3 ; fuerza de rotura/anchura en la dirección de mayor resistencia = aproximadamente 0,953 kg/cm ; resistencia a la tracción en la dirección de mayor resistencia = aproximadamente 23,5 MPa (3,400 psi); fuerza de rotura/anchura en la dirección ortogonal = aproximadamente 0,87 kg/cm ; resistencia a la tracción en la dirección ortogonal = aproximadamente 21,4 MPa (3100 psi), punto de burbuja IPA mayor de aproximadamente 12,3 MPa, Número de Gurley mayor de aproximadamente 1.800 segundos y masa/área = aproximadamente 14 g/m^2 .

25 Se utilizaron los siguientes métodos de prueba para determinar las capas de ePTFE y el compuesto multicapa.

30 El espesor se midió con un Calibre Mutitoyo Absolute, con un pie de diámetro de 12,7 mm (0.50"), modelo ID-C112E, número de serie #10299, fabricado en Japón. La densidad se determinó mediante un cálculo de peso/volumen utilizando una Balanza Analítica Mettler PM400 Nueva Jersey, Estados Unidos. La resistencia a la rotura y las resistencias a la tracción se midieron usando una celda de carga Instron Modelo # 5500R Norwood, MA, de 50 kg, longitud calibrada = 25,4 cm, velocidad de cruceta = 25 mm/minuto (tasa de deformación = 100 % por minuto) con mordazas enfrentadas planas. El Punto de Burbuja IPA se midió con un probador de punto de burbuja IPA, Regulador de Presión Industrial Data Systems Modelo LG-APOK, Salt Lake City, UT, EE.UU., con una inclinación de rampa de 1,38 KPa/s (0,2 psi/s), área de prueba de 3,14 cm^2 . El Número de Gurley se determinó como el tiempo en segundos para que 100 cm^3 de aire fluyeran a través de una muestra de 6,45 cm^2 a 124 mm de presión de agua usando un Probador de Gurley, Modelo #4110, Troy, NY, Estados Unidos.

35 A menos que se indique lo contrario, estos métodos de prueba se usaron para generar los datos en ejemplos posteriores.

40 Capas del material compuesto, cada una de las cuales tenía dos capas externas de ePTFE y una capa interna de un fluoroelastómero dispuesta entre ellas, se envolvieron sobre un mandril que tenía un diámetro de aproximadamente 28 mm (1,1") de manera que la dirección de mayor resistencia de la membrana quedaba orientada en la dirección axial del mandril. En una realización, cuatro capas del material compuesto se envolvieron de manera no helicoidal, generalmente circunferencial sobre el mandril. El material compuesto tenía un ligero grado de pegajosidad que permitía que el material se adhiriera a sí mismo. Mientras estaba todavía en el mandril, el material compuesto se cortó longitudinalmente, generalmente a lo largo del eje largo del mandril para formar una lámina de aproximadamente 10 cm (4") por aproximadamente 90 mm (3,5").

45 5) La lámina resultante de material de valva (o material compuesto de la etapa 4) se cortó y envolvió sobre la herramienta de valva 100 que tenía una almohadilla de amortiguación 200 cubierta por una capa separable 204. Más en concreto, como se muestra en las figuras 3A-3C, el material de valva 300 se colocó sobre una superficie de corte plana. La herramienta de valva 100 con la almohadilla de amortiguación 200 y la capa separable 204 se alineó después sobre el material de valva 300 aproximadamente como se muestra. Se formaron después cuatro hendiduras 302, 304, 306, 308 en el material de valva 300 con una cuchilla de afeitar. Un par de hendiduras 302, 304 se extienden desde un lado de la herramienta de valva 100 y terminan en un borde 300a del material de valva 300, y el otro par de hendiduras 306, 308 se extienden desde un lado opuesto de la herramienta de valva 100 y terminan en un borde opuesto 300b del material de valva 300. Las hendiduras 302, 304, 306, 308 estaban separadas de la parte de valva 102 de la herramienta de valva 100. Las hendiduras 302, 304, 306, 308 no sobresalieron por debajo de la herramienta de valva 100. Debe apreciarse que las anchuras de las hendiduras individuales no se muestran a escala. Las hendiduras 302, 304, 306, 308 en el material de valva 300 dieron como resultado la formación de una parte de plegado 310, un par de tiras 312, 314 y un exceso de material del material de

valva 315. Las partes de plegado 310 se plegaron después en la dirección general indicada con las flechas 316 en la figura 3 y se alisaron sobre la herramienta de valva 100, que estaba cubierta por la almohadilla de amortiguación 200 y la capa separable 204 en las etapas anteriores.

5 6) El material de valva 315 se estiró y alisó después sobre la parte de valva 102, en particular la superficie extrema 103 de la herramienta de valva 100. Se repitieron las etapas 4) y 5) para formar tres conjuntos de valvas independientes. Los tres conjuntos de valvas 402, 404, 406 se sujetaron juntos después para formar un conjunto de tres valvas 400, como se muestra en la figura 4. Se muestran los tres conjuntos de valvas independientes 402, 404, 406, teniendo cada uno un exceso de material de material de valva 315 que se extiende en general radialmente más allá de la periferia del conjunto de tres valvas 400.

10 7) A continuación se proporcionó una herramienta de base que tenía cavidades para acoplar las superficies extremas de las herramientas de valva del conjunto de tres valvas y recortar el exceso de área de valva para formar tres valvas. Refiriéndonos a la figura 5A, la herramienta de base se indica generalmente con 500 y se extiende longitudinalmente entre un extremo 501 y un extremo inferior opuesto 503. Se forman tres cavidades cóncavas 502, 504, 506 en el extremo 501 de la herramienta de base 500. Cada cavidad cóncava 502, 504, 506 está formada para adaptarse a o encastrarse en la superficie extrema 103 de uno de los tres conjuntos de valvas 402, 404, 406. Tres elementos que se extienden radialmente 508, 510, 512 se extienden hacia fuera desde el extremo de la herramienta de base 500. Cada elemento 508, 510, 512 está dispuesto entre un par adyacente de cavidades cóncavas 502, 504, 506.

20 La herramienta de base 500 se preparó después con una almohadilla de compresión y una capa separable (no mostrada) de manera similar a como se preparó la herramienta de valva en las etapas 1 y 2. Como se describe para cada herramienta de valva en las etapas 1 y 2, la almohadilla de compresión y la capa separable se extendieron de manera similar y se fijaron a la herramienta de base 500 para formar un conjunto de herramientas de base.

25 8) Refiriéndonos a la figura 5B, el conjunto de herramientas de base (ilustrado por motivos de conveniencia como la herramienta de base 500 sin mostrar la almohadilla de amortiguación ni la capa separable) y el conjunto de tres valvas, generalmente indicado con 400, se alinearon después axialmente entre sí de manera que la superficie extrema (no mostrada) de cada herramienta de valva 100 se asentó en una de las cavidades cóncavas (no mostradas) del extremo 501 de la herramienta de base, indicada generalmente con 500, para formar un conjunto combinado de herramientas.

30 9) Después se fabricó un estent metálico expandible con balón. Se cortó con láser un tubo de acero inoxidable 316 que tenía un espesor de pared de aproximadamente 0,5 mm (0,020") y un diámetro de aproximadamente 2,5 cm (1,0"). Se cortó un patrón en el tubo para formar un armazón de estent o estructura de soporte cortado con forma anular, que se indica generalmente con 600 y se muestra a modo de ilustración en una vista plana aplastada en la figura 6a. La estructura de soporte 600 incluye una pluralidad de pequeñas celdas cerradas 602, una pluralidad de grandes celdas cerradas 604 y una pluralidad de celdas cerradas de valva 606. Obsérvese que una de la pluralidad de celdas cerradas de valva 606 aparece como una celda abierta en la figura 6A debido a la vista en planta aplastada. Las celdas 602, 604, 606 están generalmente dispuestas en filas que crean la forma anular de la estructura de soporte 600.

40 10) A continuación, se adhirieron materiales poliméricos al armazón de estent cortado con láser. En primer lugar, se envolvió una capa de compresión de sacrificio de membrana de ePTFE sin superposición sobre un mandril (no mostrado) que tenía un diámetro de aproximadamente 2,5 cm (1,0"). La capa de compresión de sacrificio de membrana de ePTFE tenía un espesor de aproximadamente 0,5 mm (0,02") y una anchura de aproximadamente 10 cm (4"), y era flexible y compresible para proporcionar una capa de compresión de sacrificio suave.

45 11) Cuatro capas de una película de ePTFE sustancialmente no poroso fueron envueltas después sobre el mandril en la parte superior de la membrana de capa de compresión. La película de ePTFE sustancialmente no poroso tenía un espesor de aproximadamente 25 μm (0,001"), tenía una anchura de aproximadamente 10 cm (4") y una capa de FEP en un lado. La película de ePTFE sustancialmente no poroso fue envuelta con el FEP orientado en dirección opuesta al mandril. La película de ePTFE sustancialmente no poroso tenía las propiedades de la capa separable descrita anteriormente en la etapa 2).

50 12) Se construyó una película delgada de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) utilizando fusión por extrusión y estiramiento. Se añadieron 10 capas adicionales de película de FEP de este tipo 1 (ASTM D3368) al mandril, que previamente se envolvieron en la membrana de capa de compresión en la etapa 10 y las cuatro capas de película de ePTFE sustancialmente no poroso en la etapa 11. La película de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) tenía un espesor de aproximadamente 40 μm (0,0016") y una anchura de aproximadamente 7,7 cm (3").

55 13) El mandril envuelto se trató después térmicamente en un horno de convección de aire a aproximadamente 320 °C durante aproximadamente 5 minutos y se dejó enfriar.

14) La estructura de soporte (indicada con 600 in la figura 6A) se colocó después sobre el mandril tratado térmicamente y envuelto. Dos capas adicionales de la película de FEP de tipo 1 (ASTM D3368) (proporcionada en la etapa 12) se envolvieron después sobre la estructura de soporte, que se colocó previamente sobre el mandril envuelto.

15) El mandril envuelto y la estructura de soporte apoyada sobre el mismo se trataron después térmicamente en un horno de convección de aire a aproximadamente 320 °C durante aproximadamente 10 minutos y se dejaron enfriar, formando una estructura de soporte con revestimiento polimérico.

5 16) La estructura de soporte con revestimiento polimérico se recortó después con un bisturí para formar un armazón de estent recortado, que se indica generalmente con 700 y se muestra a modo de ilustración en una vista plana aplastada en la figura 6B. Más en concreto, de una manera, el revestimiento polimérico se recortó aproximadamente 2 mm (0,08") más allá de los bordes de la estructura de soporte (600, figura 6A) para formar una variedad de perfiles de borde 708. De otra manera, se permitió que el revestimiento polimérico cubriera celdas enteras para formar una banda en cada celda. En cualquier caso, la estructura de soporte 600 se encapsuló completamente dentro de un revestimiento polimérico 702 para formar el armazón de estent recortado 700. El armazón de estent recortado 700 incluye una pluralidad de aberturas de valva 704 que corresponden en número y generalmente en forma a la pluralidad de celdas cerradas de valva 606 (figura 6A). Además, una hendidura 706 está formada en el revestimiento polimérico 702 de cada una de las pequeñas celdas cerradas, como se muestra en la figura 6B. En concreto, cada hendidura 706 es lineal y generalmente paralela a un eje central longitudinal (no mostrado) de la estructura de soporte con forma anular 600.

10 17) El armazón de estent recortado se colocó después sobre el conjunto de herramientas combinadas de la etapa 8. Las partes de valva (102) de las herramientas de valva se alinearon con las aberturas de valva (704 en la figura 6B) en el armazón de estent recortado. Las tres áreas de exceso de material de valva (315 en la figura 4) se arrastraron a través de las aberturas de valva del armazón de estent. Cada uno de los tres pares de tiras (312, 314 en la figura 3A) fueron arrastrados a través de una de las hendiduras (706 en la figura 6B) y envueltos alrededor del armazón de estent recortado. Cada par de tiras fue envuelto en direcciones opuestas entre sí. Las seis tiras fueron pegadas térmicamente después al armazón de estent recortado usando un soldador en caliente.

15 18) El conjunto de herramientas combinadas (etapa 8) y el armazón de estent recortado que tenía las tiras envueltas y pegadas térmicamente se montaron después en un mecanismo de portaherramienta giratorio. El mecanismo de portaherramienta giratorio se ajustó a continuación para aplicar una carga compresiva ligera y longitudinal. Las áreas de exceso de material de valva (315 en la figura 4) se pegaron a continuación térmicamente a la herramienta de base (500 en la figura 5) usando un soldador en caliente.

20 19) Las herramientas combinadas de la etapa 18 se envolvieron después con 2 capas adicionales de película FEP de tipo 1 (ASTM D3368) (de la etapa 12). A continuación, se sobrenvolvieron tres capas adicionales del compuesto (etapa 4) y se pegaron al armazón de estent recortado.

25 20) Durante la preparación de un tratamiento térmico final, se aplicaron capas separables y de sacrificio de una cinta de compresión y fibra de compresión tanto circunferencial como longitudinalmente al conjunto de la etapa 19. La cinta/fibra de compresión se pone en contacto con y comprime el conjunto tanto circunferencial como longitudinalmente durante el posterior tratamiento térmico. Una capa de sacrificio de cinta de compresión se envolvió circunferencialmente de forma helicoidal sobre el conjunto de la etapa 19. Esta cinta de compresión tenía las propiedades de la capa de compresión de sacrificio de ePTFE descrita anteriormente en la etapa 10. Una fibra de compresión de ePTFE se envolvió después firmemente sobre la cinta de compresión. Aproximadamente 100 vueltas de la fibra de compresión se aplicaron circunferencialmente siguiendo un patrón helicoidal de poca separación. La fibra de compresión de ePTFE tenía un diámetro de aproximadamente 1 mm (0,04") y se estructuró para encogerse longitudinalmente cuando se calentara de manera suficiente. El conjunto sujeto se retiró después del mecanismo de portaherramienta giratorio. A continuación, se envolvieron tres capas de cinta de compresión de sacrificio de manera longitudinal alrededor del conjunto. Aproximadamente 20 envueltas de la fibra de compresión fueron envueltas después longitudinalmente sobre la cinta de compresión longitudinal.

30 21) El conjunto de la etapa 20 se trató después térmicamente en un horno de convección de aire a aproximadamente 280 °C durante aproximadamente 90 minutos y luego se templó en agua a temperatura ambiente. Esta etapa de tratamiento térmico facilita la circulación del fluoroelastómero termoplástico a los poros de la membrana de ePTFE usada para crear el material de valva descrito en la etapa 4.

35 22) Las cintas/fibras de compresión de sacrificio se retiraron después. Los materiales poliméricos se recortaron para permitir que la valva y las herramientas de base se separaran. Las capas poliméricas de estent se recortaron a continuación para permitir la retirada del armazón de estent con las valvas adjuntas. A continuación, se recortaron las valvas, dando esto como resultado un conjunto de válvula como se muestra en la figura 8 y se indica generalmente con 800.

40 De acuerdo con una realización, el conjunto de válvula resultante 800 incluye valvas 802 formadas a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros de la al menos una capa de fluoropolímero. Cada valva 802 es móvil entre una posición cerrada, mostrada a modo de ilustración en la figura 9A, en la que se impide que circule sangre a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, mostrada a modo de ilustración en la figura 9B, en la que se permite que circule sangre a través del conjunto de válvula. De este modo, las valvas 802 del conjunto de válvula 800 alternan entre las posiciones cerrada y abierta, normalmente para regular la dirección de circulación sanguínea en un paciente humano,

El rendimiento de las valvas de válvula en cada conjunto de válvula se caracterizó por un duplicador de pulso en tiempo real que midió presiones anatómicas típicas y flujos a través de la válvula, generando un conjunto de datos inicial o de "fatiga cero" para ese conjunto de válvula particular. El conjunto de válvula fue transferido después a una máquina para pruebas de fatiga de alta potencia y se sometió a aproximadamente 207 millones de ciclos. Después de cada bloque de aproximadamente 100 millones de ciclos, la válvula fue devuelta al duplicador de pulso en tiempo real y se volvieron a medir los parámetros de rendimiento.

El rendimiento de flujo se caracterizó por el siguiente procedimiento:

1) El conjunto de válvula se encapsuló en un anillo anular de silicona (estructura de soporte) para permitir que el conjunto de válvula fuera evaluado posteriormente en un duplicador de pulso en tiempo real. El proceso de encapsulado se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante de duplicadores de pulso (ViVITRO Laboratories Inc., Victoria BC, Canadá)

2) El conjunto de válvula encapsulada se colocó después en un sistema duplicador de pulso de flujo cardíaco izquierdo en tiempo real. El sistema duplicador de pulso de flujo incluía los siguientes componentes suministrados por VSI Vitro Systems Inc., Victoria BC, Canadá: un Servo Amplificador de Potencia de Super Bomba con Número de Pieza SPA 3891; un área de cilindro de 38,320 cm² de Cabezal de Super Bomba con Número de Pieza SPH 5891B; una estación/accesorio de válvula; un TriPack de Generador de Forma de Onda con Número de Pieza TP 2001; una Interfaz de Sensor con Número de Pieza VB 2004; un Componente del Amplificador de Sensor con Número de Pieza AM 9991; y un Medidor de Flujo Electromagnético de Onda Cuadrada, de Carolina Medical Electronics Inc., East Bend, Carolina del Norte, EE.UU.

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

3) El sistema duplicador de pulso de flujo cardíaco se ajustó para producir el flujo deseado, la presión media y la frecuencia de pulso simulada. La válvula sometida a prueba se sometió a continuación a ciclos durante aproximadamente entre 5 y 20 minutos.

4) Se recogieron y midieron datos de presión y flujo durante el período de prueba, incluyendo presiones ventriculares, presiones aórticas, velocidades de flujo y posición del pistón de bomba. En la figura 10, se muestra a modo de ilustración un gráfico de salidas típicas de datos del sistema duplicador de pulso de flujo cardíaco.

5) Parámetros utilizados para determinar la válvula y compararlos con valores posteriores de fatiga son la caída de presión a través de la válvula abierta durante la parte de presión positiva del flujo hacia adelante, el área de orificio efectivo y la fracción regurgitante.

Después de la determinación, el conjunto de válvula se retiró del sistema duplicador de pulso de flujo y se colocó en un probador de fatiga de alta potencia. Un Probador de Durabilidad de Válvula Cardíaca de Seis Posiciones, con Número de Parte M6 fue suministrado por Dynatek, Galena, MO, EE.UU., y fue accionado por un Controlador Dynatek Delta DC 7000. Este probador de fatiga de alta potencia desplaza fluido a través de un conjunto de válvula a una frecuencia de ciclo típica de aproximadamente 780 ciclos por minuto. Durante la prueba, el conjunto de válvula puede ser examinado visualmente usando una luz estroboscópica sintonizada. La caída de presión a través de la válvula cerrada también se puede supervisar, como se muestra en las figuras 11A y 11B. En las figuras 11A y 11B se muestra un conjunto de datos típicos que verifica que el probador de fatiga de alta potencia estaba produciendo formas de onda de presión constante.

El conjunto de válvula fue sometido a ciclos continuamente y supervisado periódicamente para controlar cambios visuales y de caída de presión. Después de aproximadamente 200 millones de ciclos, el conjunto de válvula se retiró del probador de alta potencia y se devolvió al duplicador de pulso en tiempo real. Se recogieron los datos de presión y flujo y se compararon con los datos originales recogidos.

En la figura 12A se muestra una captura de pantalla que muestra salidas típicas de datos medidos procedentes del sistema duplicador de pulso de flujo cardíaco en tiempo real. Se muestran Presiones Ventriculares, Presiones Aórticas y Velocidades de flujo. Los datos de fatiga inicial o cero para una válvula particular se muestran a modo de ilustración en la figura 12A. Se tomaron las mismas medidas y se recogieron datos para la misma válvula particular después de 207 millones de ciclos. Los datos de los 207 millones de ciclos para la válvula particular se muestran a modo de ilustración en la figura 12B. Ambos conjuntos de mediciones se tomaron a una velocidad de flujo de 5 litros por minuto y 70 ciclos por minuto. Si comparamos las figuras 12A y 12B, se puede apreciar fácilmente que las formas de onda son sustancialmente similares, lo que indica que no hay cambio sustancial en el rendimiento de valva de válvula después de aproximadamente 207 millones de ciclos. La caída de presión, el área de orificio efectivo (EOA) y la fracción regurgitante medida a cero y a 207 millones de ciclos se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Número de ciclos (Millones)	Caída de presión (mm Hg)	EOA (cm ²)	Fracción Regurgitante (%)
0	5,7	2,78	12,7
207	7,7	2,38	9,6

5 En general se observó que las valvas de válvula construidas de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento no presentaban degradación física o mecánica, tal como rasgaduras, agujeros, deformación permanente y similares, después de 207 millones de ciclos. Como resultado de ello, tampoco se observó ningún cambio o degradación en las configuraciones cerradas y abiertas de las valvas de válvula incluso después de 207 millones de ciclos.

Ejemplo 2

10 Se construyó una válvula cardíaca que tenía valvas poliméricas unidas a un armazón metálico rígido de acuerdo con el siguiente procedimiento:

15 Se mecanizó un mandril 900 a partir de PTFE que tenía la forma mostrada en la figura 14. El mandril 900 tiene un primer extremo 902 y un segundo extremo opuesto 904, y se extiende longitudinalmente entre ellos. El mandril 900 tiene una superficie exterior 910 que tiene tres lóbulos convexos generalmente arqueados (912) (se muestran dos), cada uno para formar generalmente valvas (no mostradas) de un conjunto de válvula terminado (no mostrado). La superficie exterior 910 también incluye un área de asiento de armazón 920 para colocar un armazón de válvula (930 en la figura 15) con respecto a los lóbulos convexos 912 antes de la formación de valvas sobre el armazón de válvula.

20 Tal como se muestra en la figura 15, se cortó con láser un armazón de válvula 930 de una longitud de 316 de tubo de acero inoxidable con un diámetro exterior de aproximadamente 25,4 mm y un espesor de pared de aproximadamente 0,5 mm con la forma ilustrada en la figura 15. En la realización ilustrada, el armazón de válvula 930 se extiende axialmente entre un extremo inferior 932 y un extremo superior opuesto definido generalmente por una pluralidad de postes 934 con forma generalmente de aguja que se extienden axialmente, correspondientes al número de valvas del conjunto de válvula terminado previsto (no mostrado). En la realización específica mostrada, tres postes 934 están formados en el armazón de válvula 930.

25 Dos capas de una película de FEP (no mostrada) con un espesor de aproximadamente 4 μm se envolvieron alrededor del armazón de válvula 930 y se hornearon en un horno durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 270 $^{\circ}\text{C}$ y se dejaron enfriar. El armazón de válvula cubierto resultante (para mayor claridad, mostrado descubierto e indicado con 930) se deslizó después sobre el mandril 900 de modo que las características complementarias entre el armazón de válvula 930 y el mandril 900 estaban encastradas juntas, como se muestra en la figura 16.

30 Se preparó después un material de valva que tenía una capa de membrana de ePTFE embebida con un fluoroelastómero. Más en concreto, la capa de membrana de ePTFE se fabricó de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en patente US 7.306.729. La membrana de ePTFE se probó de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de aproximadamente 0,57 g/m^2 , una porosidad de aproximadamente 90,4 %, un espesor de aproximadamente 2,5 μm , un punto de burbuja de aproximadamente 458 KPa, una resistencia a la tracción de matriz de aproximadamente 339 MPa en la dirección longitudinal y de aproximadamente 257 MPa en la dirección transversal. Esta membrana se embebió con el mismo fluoroelastómero que se describe en el Ejemplo 1. El fluoroelastómero se disolvió en Novec HFE7500, 3M, St Paul, MN, EE.UU., en una concentración de aproximadamente 2,5 %. La solución se revistió usando una barra mayer sobre la membrana de ePTFE (mientras era soportada por una película separable de polipropileno) y se secó en un horno de convección programado a aproximadamente 145 $^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 segundos. Después de dos etapas de revestimiento, el compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de aproximadamente 3,6 g/m^2 .

45 El material compuesto (no mostrado) se enrolló después alrededor del mandril ensamblado 900 y del armazón de válvula 930. En una realización, se utilizó un total de 20 capas del compuesto de ePTFE/fluoroelastómero. Cualquier exceso de material compuesto que se extendió más allá de los extremos del mandril 900 fue retorcido y presionado ligeramente contra los extremos 902, 904 del mandril 900.

50 El mandril envuelto en material compuesto se montó después en un recipiente de presión de modo que un orificio de ventilación 906 (figura 14) en la base o en el segundo extremo 904 del mandril 900 se conectó a la atmósfera. El orificio de ventilación 906 se extiende desde el segundo extremo 904 axialmente a través del mandril 900 y comunica con un orificio de ventilación 908 que se extiende generalmente de manera ortogonal a través de la superficie exterior 910 del mandril 900. Los orificios de ventilación 906, 908, además de otros orificios de ventilación que pueden proporcionarse en el mandril según sea necesario (no mostrados), permiten que el aire atrapado entre el material compuesto y el mandril, escape durante el proceso de moldeo.

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

El compuesto de ePTFE/fluoroelastómero se recortó circunferencialmente por dos sitios: primero, por el extremo inferior 932 del armazón de válvula 930, y segundo, cerca del extremo superior del armazón de válvula 930 a lo largo de un círculo que intersectaba generalmente cerca del punto medio de cada poste 934. El conjunto de válvula resultante 940 que consiste en el armazón de válvula 930 y el material compuesto recortado se separó y se deslizó fuera del mandril. El conjunto de válvula moldeada 940, según se muestra en la figura 17, incluye el armazón de válvula 930 y una pluralidad de valvas 950 formadas a partir del material compuesto recortado. En una realización, el conjunto de válvula 940 incluye tres valvas. En otra realización, cada valva 950 del conjunto de válvula 940 tiene aproximadamente 40 µm de espesor.

Para ayudar a controlar el grado de apertura de la válvula, se unieron entre sí valvas adyacentes alrededor de cada poste. Como se muestra en la figura 18, las valvas adyacentes 950a, 950b fueron envueltas alrededor del poste 934 y unidas entre sí para formar una sutura 954. La sutura 954 tenía una profundidad 956 que se extendía hasta al menos aproximadamente 2 mm desde el poste 934. Para soportar la unión entre las valvas adyacentes 950a, 950b, un elemento de fijación 952 se fijó de manera permanente a superficies internas de las valvas adyacentes 950a, 950b, puenteándose así la sutura 954 entre las valvas adyacentes 950a, 950b. Como se muestra en la figura 18, el elemento de fijación 952 era generalmente rectangular. Debe apreciarse, sin embargo, que se pueden utilizar otras formas para el elemento de fijación. El elemento de fijación 952 se formó a partir del mismo tipo de material compuesto utilizado para formar las valvas 950. El elemento de fijación 952 se fijó de manera permanente a las superficies internas de las valvas adyacentes 950a, 950b usando la solución de fluoroelastómero descrita anteriormente. Estas etapas se repitieron para los otros pares de valvas adyacentes del conjunto de válvula.

El rendimiento y la durabilidad de las valvas de válvula en este ejemplo se analizaron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1. El conjunto de válvula se caracterizó inicialmente en el mismo duplicador de pulso en tiempo real que se describe en el Ejemplo 1 que medía presiones anatómicas y flujos típicos a través la válvula, generando un conjunto de datos de fatiga inicial o “fatiga cero” para ese conjunto de válvula particular. La válvula se sometió después a una prueba acelerada como en el Ejemplo 1. Después de unos 79 millones de ciclos, se retiró la válvula del probador de fatiga de alta potencia y se volvió a determinar el rendimiento hidrodinámico como en el Ejemplo 1. La válvula se retiró finalmente a aproximadamente 198 millones de ciclos. La caída de presión, el EOA y la fracción regurgitante medida a aproximadamente 79 millones de ciclos y aproximadamente 198 millones de ciclos se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Las figuras 13A y 13B muestran resultados similares para una válvula similar. La figura 13A es un gráfico de la salida de datos medidos del sistema duplicador del pulso de flujo cardíaco tomados después de aproximadamente 79 millones de ciclos. Se tomaron las mismas mediciones para la válvula similar después de aproximadamente 198 millones de ciclos, mostrándose un gráfico de esto a modo de ilustración en la figura 13B. Ambos conjuntos de mediciones se tomaron a una velocidad de flujo de aproximadamente 4 litros por minuto y aproximadamente 70 ciclos por minuto. Si se comparan las figuras 13A y 13B, se puede apreciar de nuevo que las formas de onda son significativamente similares, indicando que no hay cambio sustancial en el rendimiento de valva de válvula después de aproximadamente 198 millones de ciclos. La caída de presión, el área de orificio efectivo (EOA) y la fracción regurgitante medida a 0, aproximadamente 79 y aproximadamente 198 millones de ciclos se resumen en la Tabla 2 a continuación. Estos datos indican que no hay cambios sustanciales en el rendimiento de valva de válvula después de aproximadamente 198 millones de ciclos.

Tabla 2

Número de ciclos (Millones)	Caída de presión (mm Hg)	EOA (cm ²)	Fracción Regurgitante (%)
0	6,8	2,56	7,8
79	5,4	2,58	10,25
198	4,4	2,60	10,1

Ejemplo 3

Se construyó una válvula cardíaca que tenía valvas poliméricas unidas a un armazón metálico rígido de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se cortó con láser una estructura o armazón de soporte de válvula 960 de una longitud de 316 de tubo de acero inoxidable con un diámetro exterior de aproximadamente 25,4 mm y un espesor de pared de aproximadamente 0,5 mm con la forma mostrada en la figura 19. En la realización mostrada, el armazón 960 se extiende axialmente entre

un extremo inferior 962 y un extremo superior opuesto definido generalmente por una pluralidad de postes 964 con forma generalmente de aguja que se extienden axialmente, correspondientes al número de valvas en el conjunto de válvula terminado previsto (no mostrado). Un borde superior 968 con forma parabólica se extiende entre postes adyacentes 964. En la realización específica ilustrada, tres postes 964 y tres bordes superiores 968 forman el extremo superior del armazón 960. Las esquinas del armazón que estarían en contacto con el material de valva se redondearon con una lijadora giratoria y se pulieron a mano. El armazón se enjuagó con agua y luego se limpió con plasma utilizando un sistema de tratamiento con plasma PT2000P, Tri-Star Technologies, El Segundo, CA, EE.UU.

En una realización, se proporciona un elemento amortiguador entre al menos una parte del armazón y al menos una parte de la valva para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el armazón y la valva. Se creó una fibra compuesta de ePTFE y silicona embebiendo primero una membrana de ePTFE con silicona MED-6215 (NuSil, Carpinteria, CA, EE.UU.), cortándola a una anchura de aproximadamente 25 mm y enrollándola como una fibra sustancialmente redonda. El ePTFE utilizado en esta fibra se probó de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía un punto de burbuja de aproximadamente 217 KPa, un espesor de aproximadamente 10 μm , una masa por área de aproximadamente 5,2 g/m^2 , una porosidad de aproximadamente 78 %, una resistencia a la tracción de matriz en una dirección de aproximadamente 96 MPa y una resistencia a la tracción de matriz de aproximadamente 55 MPa en una dirección ortogonal. La fibra compuesta 966 se envolvió alrededor de cada uno de los postes 964 del armazón 960, como se muestra en la figura 20.

Se formó un mandril 970 usando estereolitografía con una forma mostrada en la figura 21. El mandril 970 tiene un primer extremo 972 y un segundo extremo opuesto 974, y se extiende longitudinalmente entre ellos. El mandril 970 tiene una superficie exterior 980 con tres lóbulos convexos generalmente arqueados (se muestran dos) 982, cada uno para formar generalmente valvas (no mostradas) de un conjunto de válvula terminado (no mostrado). La superficie exterior 980 también incluye un área de asiento de armazón 984 para colocar el armazón (960 en la figura 19) con respecto a los lóbulos convexos 982 antes de la formación de las valvas de válvula sobre el armazón de válvula.

El mandril 970 se revistió después mediante pulverización con un agente de desmoldeo de PTFE. Cuatro capas de la membrana de ePTFE descritas anteriormente en este ejemplo fueron envueltas alrededor del mandril. Se frotó MED-6215 sobre el ePTFE y se dejó que empapara y llenara sustancialmente los poros del ePTFE. El exceso de MED-6215 se secó y el armazón 960 con la fibra compuesta 966 envuelta sobre los postes 964 se colocó sobre el mandril 970 a lo largo del área de asiento de armazón 984, como se muestra en la figura 22. Se colocó silicona MED-4720, NuSil, Carpinteria, CA, EE.UU. a lo largo de los bordes superiores 968 del armazón 960 y a lo largo de los postes 964 del armazón 960 para crear un alivio de tensión dentro de la valva (no mostrada). Ocho capas adicionales de ePTFE fueron envueltas alrededor del armazón 960 y el mandril 970. Se frotó MED-6215 adicional sobre el ePTFE y se dejó que empapara y llenara sustancialmente los poros del ePTFE. Otras 8 capas de ePTFE fueron envueltas alrededor del armazón 960 y el mandril 970. Estas capas forman un secante para absorber cualquier exceso de silicona durante el proceso de moldeo y se retiraron después de que la silicona se hubo curado.

Se fabricaron previamente formas de caucho de silicona (no mostradas) moldeadas con una superficie que coincide exactamente con la forma inversa de la superficie del mandril para cada una de las 3 características de formación de valva. Estas formas se revistieron mediante pulverización con un agente de desmoldeo de PTFE y luego se acoplaron a la característica de coincidencia del mandril. Se enrollaron aproximadamente 50 envolturas de una fibra de ePTFE (no mostrada) alrededor de las formas de silicona para aplicar una presión generalmente radial a la válvula contra el mandril.

Este conjunto se colocó después en un horno a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1 hora para curar la silicona. Después de enfriarse, se retiraron las formas de fibra y silicona, 8 capas de ePTFE secante se desprendieron y desecharon y la válvula resultante (no mostrada) se deslizó fuera del mandril. Los postes se recortaron usando cortadores de alambre y el exceso de longitud del material de valva y el exceso de longitud del material en la base del armazón se recortaron cuidadosamente usando tijeras para formar un conjunto de válvula completo, que se muestra y se indica en general con 990 en la figura 23. De este modo, en una realización, el conjunto de válvula 990 se formó con el armazón o estructura de soporte 960; una pluralidad de valvas 992 apoyadas sobre la estructura de soporte 960 y móviles entre posiciones abiertas y cerradas para regular la circulación sanguínea a través del conjunto de válvula 990; y un poste 964 envuelto en fibra compuesta 966 situado entre al menos una parte de la estructura de soporte 960 y al menos una parte de cada valva 992 para minimizar la tensión en las valvas debido al acoplamiento y/o a la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. En otra realización, el elemento amortiguador se forma a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros, como se describe anteriormente.

Debe apreciarse que pueden utilizarse estructuras de soporte distintas de las que se muestran específicamente en las figuras. Además, se pueden utilizar elementos amortiguadores en cualquier lugar a lo largo de la estructura de soporte según sea necesario para minimizar la tensión en las valvas debido al acoplamiento y/o la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. Por ejemplo, el o los elementos amortiguadores pueden acoplarse a la estructura de soporte a lo largo del borde superior formado parabólicamente.

También debe apreciarse que los elementos amortiguadores pueden formarse como láminas y envolverse alrededor de emplazamientos deseados a lo largo de la estructura de soporte, o pueden formarse a partir de fibras con varias formas y tamaños en sección transversal.

5 También se debe apreciar que los elementos amortiguadores pueden formarse como tubos y deslizarse sobre los extremos de la estructura de soporte, o pueden cortarse longitudinalmente y colocarse alrededor del emplazamiento deseado a lo largo de la estructura de soporte.

Se midieron las valvas del conjunto de válvula completo y se determinó que tuvieran un espesor medio en el centro de cada valva de aproximadamente 120 µm.

10 El conjunto de valva se caracterizó después por un rendimiento de flujo y se sometió a una prueba acelerada como en el Ejemplo 1. Después de cada bloque de aproximadamente 50 millones de ciclos, se retiró el conjunto de válvula del probador de fatiga de alta potencia y el rendimiento hidrodinámico se caracterizó de nuevo como en el Ejemplo 1. El conjunto de válvula se retiró finalmente después de unos 150 millones de ciclos y demostró un rendimiento aceptable y ninguna formación de agujeros.

Ejemplo Comparativo A

15 Se construyeron seis válvulas del mismo modo que en el Ejemplo 1 con la excepción de que el elastómero no se incorporó. El material de ePTFE era el mismo que el descrito en el Ejemplo 1, aunque no se embebió con el copolímero de fluoroelastómero y se revistió en su lugar con una capa discontinua de copolímero FEP que sirvió como adhesivo termoplástico. Se construyeron válvulas como en el Ejemplo 1 con cada valva comprendiendo 3 capas de membrana dando como resultado un espesor final de valva con un promedio de aproximadamente 20 µm.
20 Después de una determinación hidrodinámica, las válvulas se montaron en el probador acelerado Dynatek descrito en el Ejemplo 1. En aproximadamente 40 millones de ciclos, se observó deslaminación de borde y formación de agujeros en las valvas y se detuvo la prueba.

Ejemplo Comparativo B

25 Se construyeron dos válvulas del mismo modo que en el Ejemplo 1, aunque no incorporaron la parte de elastómero de las realizaciones. El material empleado era una membrana fina de ePTFE que poseía propiedades similares a las siguientes: una masa por área de aproximadamente 2,43 g/m², una porosidad de aproximadamente 88 %, un IBP de aproximadamente 4,8 KPa, un espesor de aproximadamente 13,8 µm, una resistencia a la tracción de matriz en una dirección de aproximadamente 662 MPa y una resistencia a la tracción de matriz de aproximadamente 1,2 MPa en la dirección ortogonal. La membrana de ePTFE se probó de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. Diez
30 capas de la membrana se colocaron en direcciones alternas sobre una pila y luego se colocaron sobre las herramientas como se describe en el Ejemplo 1. Después se expusieron las herramientas a aproximadamente 350 °C en un horno de convección de aire durante aproximadamente 25 minutos, se retiraron y se templaron en un baño de agua. Las tres piezas de herramientas se insertaron después en el armazón de estent y las valvas se unieron al conjunto de válvula con FEP, como en el Ejemplo 1.

35 Cada válvula se sometió a pruebas de fatiga de alta potencia utilizando el sistema duplicador de pulso de flujo cardíaco en tiempo real, como se describe anteriormente. Después de aproximadamente 30 millones de ciclos en una válvula y de aproximadamente 40 millones de ciclos en otra válvula, se observó degradación visual, incluyendo rigidez y deformación, y se detectó una disminución considerable del rendimiento. Además de la degradación visual y considerable en el rendimiento, la Tabla 3 a continuación resume la caída de presión, el área de orificio efectivo (EOA) y la fracción regurgitante medida después de aproximadamente 40 millones de ciclos.
40

Tabla 3

Número de ciclos (Millones)	Caída de presión (mm Hg)	EOA (cm ²)	Fracción Regurgitante (%)
0	3,9	3,11	8,1
40x10 ⁶	6,5	2,85	14,1

45 Las propiedades del material de los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan en la Tabla 4 de la figura 43, como referencia a las descripciones individuales, en la que partes similares de las realizaciones ejemplares anteriores se enumeran con números primos similares.

Ejemplo 4a

50 En realizaciones ejemplares, una válvula cardíaca que tiene valvas poliméricas formadas a partir de un material compuesto que tiene una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico y unidas a un armazón metálico semirrígido, no plegable y además que tiene un alivio de tensión y un anillo de sutura, se construyó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Un armazón de válvula se mecanizó con láser a partir de una longitud de tubo de cobalto cromo templado MP35N con un diámetro exterior de 26,0 mm y un espesor de pared de 0,6 mm con la forma mostrada a modo de ilustración

y generalmente indicada con 1000 en la figura 24. El armazón 1000 fue electro-pulido dando como resultado una eliminación de material de 0,0127 mm de cada superficie y dejando los bordes redondeados. El armazón 1000 fue expuesto a una etapa de corrugación de superficie para mejorar la adherencia de las valvas al armazón 1000, sin degradar el rendimiento de durabilidad a la fatiga. El armazón 1000 se limpió por inmersión en un baño ultrasónico de acetona durante aproximadamente cinco minutos. La superficie entera del armazón de metal se sometió después a un tratamiento con plasma usando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica. Este tratamiento también sirvió para mejorar la humectación del adhesivo de etileno-propileno fluorado (FEP).

Se aplicó después polvo de FEP (Daikin America, Orangeburg NY) al armazón. Más en concreto, el polvo de FEP se agitó para formar una "nube" suspendida en aire en un aparato de mezcla cerrado, tal como un mezclador estándar de tipo de cocina, mientras que el armazón se suspendía en la nube. El armazón se expuso a la nube de polvo de FEP hasta que se adhirió una capa uniforme de polvo en toda la superficie del armazón. El armazón se sometió después a un tratamiento térmico colocándolo en un horno de aire forzado programado a 320 °C durante aproximadamente tres minutos. Esto hizo que el polvo se derritiera y se adhiriera como un revestimiento fino sobre todo el armazón. El armazón se retiró del horno y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

El alivio de tensión y el anillo de sutura se fijaron al armazón de la siguiente manera. Un mandril cilíndrico de 23 mm de diámetro se envolvió con una sola capa de película de poliimida Kapton® (DuPont de Nemours, Inc., Wilmington, DE) y se mantuvo en su sitio mediante una tira adhesiva de cinta Kapton® sobre la longitud de la sutura superpuesta. Una envoltura de un laminado de dos capas que consistía en una membrana de ePTFE laminada en una capa de fluoroelastómero de 25,4 µm de espesor, como se describe en el Ejemplo 1, se envolvió con la alta resistencia de la membrana alineada a lo largo de una dirección generalmente paralela al eje del mandril revestido de Kapton® sustancialmente sin superposición en la sutura. El armazón se alineó coaxialmente sobre el mandril envuelto. Una envoltura adicional del laminado de dos capas se envolvió sobre el mandril encapsulando todo el armazón con la sutura orientada 180° desde la sutura de la envoltura interior única. El laminado de cuatro capas fue cortado por el extremo aproximadamente 135 mm desde la base del armazón encapsulado en el interior. El laminado de cuatro capas se laminó axialmente de manera manual en la dirección hacia la base del armazón hasta que la longitud de 135 mm de material formó un anillo de aproximadamente 3 mm de diámetro exterior adyacente a la base del armazón. El laminado de cuatro capas se cortó por el extremo aproximadamente a 20 mm de la parte superior del armazón y el conjunto se envolvió por compresión helicoidalmente con dos capas de sacrificio de membrana de ePTFE embebida con una poliimida, cuatro capas de membrana de ePTFE no sinterizado y aproximadamente cien envolturas de una fibra de ePTFE. El conjunto completo se sometió a un tratamiento térmico colocándolo en un horno de aire forzado programado a 280 °C durante cinco minutos y se volvió a colocar a temperatura ambiente templándolo inmediatamente con agua después de sacarlo del horno. Las capas de sacrificio se retiraron y el laminado de cuatro capas en el extremo superior del armazón se recortó para permitir que aproximadamente una longitud de 2 mm se extendiera más allá del perímetro de la parte superior del armazón. El mandril y el Kapton se retiraron después del interior del armazón dando esto como resultado el conjunto de armazón, indicado en general con 1010 en la figura 25, que tiene el alivio de tensión 1012 y el anillo de sutura 1014 con el armazón 1000 laminado dentro.

Un único molde hembra o herramienta de base, mostrado a modo de ilustración e indicado con 50 en la figura 5a, está provisto de cavidades cóncavas (502, 504, 506) que definen generalmente la forma de la triple valva. Tres moldes macho o herramientas de valva (100) están provistos de superficies extremas (103) que se corresponden en forma y contorno con las cavidades cóncavas de la herramienta de base. Las herramientas de valva se acoplan de manera pivotante entre sí, lo que ayuda a mantener una separación axial y rotacional relativa, como se muestra en el conjunto de tres valvas (400) en la figura 5a. Las herramientas de base y de valva se envuelven con una sola capa de membrana de ePTFE no sinterizado para formar una capa de amortiguación y después se utiliza una sola capa de membrana de ePTFE sustancialmente no poroso con FEP en un lado para adherir las membranas entre sí y sobre los mandriles con un soldador. Las capas de sacrificio aseguran que todas las superficies coincidentes entre la base y las herramientas de valva tengan una capa de amortiguación cuando se compriman entre sí; una función adicional es como una capa separable para evitar que el material de valva se adhiera a las herramientas. Las herramientas de base y de valva se combinan inicialmente para crear una única estructura cilíndrica o un conjunto de herramientas combinadas, como se representa en la figura 5b, para facilitar la construcción de valvas y la fijación al armazón con el componente de alivio de tensión y de anillo de sutura a través de un procedimiento de envoltura de cinta, como se explica en detalle a continuación.

Se preparó después un material de valva. Se fabricó una membrana de ePTFE de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en patente US 7.306.729. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 1,15 g/m², un punto de burbuja de 79,7 MPa, un espesor de aproximadamente 1016 nm, una resistencia a la tracción de matriz de 410,9 MPa en la dirección longitudinal y de 315,4 MPa en la dirección transversal. Esta membrana se embebió con un fluoroelastómero, como se describe anteriormente en el Ejemplo 1. El fluoroelastómero se disolvió en Novec HFE7500 (3M, St Paul, MN) en una concentración de 2,5 %. La solución se revistió usando una barra mayer sobre la membrana de ePTFE (mientras era soportada por una película separable de polipropileno) y se secó en un horno de convección programado a 145 °C durante 30 segundos. Después de 2 etapas de revestimiento, el compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de 4,08 g/m², 28,22 % en peso de fluoropolímero, una resistencia a la rotura de bóveda de 15,9 KPa y un espesor de 1,93 µm.

Tres capas de la valva o material compuesto se envolvieron alrededor del conjunto de herramientas combinadas con un lado rico en elastómero del material compuesto orientado en dirección opuesta a las herramientas. En realizaciones ejemplares, el material compuesto está orientado para tener una resistencia a la tracción de matriz predeterminada a lo largo de una dirección generalmente paralela al eje longitudinal del conjunto de herramientas combinadas. Más en concreto, la resistencia a la tracción de matriz predeterminada es de aproximadamente 410 MPa.

Refiriéndonos a las figuras 26a y 26b, el conjunto de armazón 1010 se colocó coaxialmente sobre el conjunto de herramientas combinadas, indicado en general con 1020, sobre las tres envolturas internas del material compuesto. El conjunto de armazón 1010 también se alineó rotacionalmente para adaptarlo a las características de la herramienta de base 500', como se representa en la figura 26a. Veintitrés capas adicionales del material compuesto se envolvieron alrededor del conjunto de herramientas combinadas 1020 con el lado rico en elastómero de cada capa orientado hacia las herramientas previamente envueltas con las tres capas de material compuesto antes mencionadas. En realizaciones ejemplares, las capas adicionales del material compuesto estaban orientadas cada una para tener una resistencia a la tracción de matriz predeterminada a lo largo de una dirección generalmente paralela al eje longitudinal del conjunto de herramientas combinadas. En una realización, la resistencia a la tracción de matriz predeterminada era de aproximadamente 410 MPa. Las herramientas de valva 100' se retiraron después de debajo del tubo laminado compuesto de veintiséis capas.

Cada una de las herramientas de valva 100' se giró después alrededor de su pivote extremo respectivo, como se representa en la figura 26b, para permitir que el tubo laminado compuesto 1015 de la etapa anterior se colocara entre las herramientas de valva 100'. El conjunto de herramientas de valva se alineó coaxialmente con la herramienta de base 500' y las herramientas de valva 100' giraron hacia dentro, una hacia otra, para comprimir el tubo de laminado compuesto de veintiséis capas sobre la configuración de superficie de molde de triple valva hembra de la herramienta de base 500'. El conjunto de herramientas combinadas que comprende las herramientas de valva y de base, el laminado compuesto, el alivio de tensión, el armazón y el anillo de sutura se montó después entre partes fijas y de traslación de un accesorio. Tanto la compresión radial como la axial se aplicaron sujetando radialmente las herramientas de valva 100' mientras se aplicaba simultáneamente una carga axial con el extremo de traslación del accesorio.

El conjunto de herramientas combinadas se envolvió después helicoidalmente por compresión con dos capas de sacrificio de una membrana de ePTFE flexible embebida con una poliimida, cuatro capas de membrana de ePTFE sin sinterizar y aproximadamente cien envolturas de una fibra de ePTFE. Se retiró todo el conjunto del torno y se colocó en un accesorio de sujeción para mantener la compresión axial mientras se sometía a un tratamiento térmico colocándolo en un horno de aire forzado programado a aproximadamente 280 °C durante aproximadamente 30 minutos. El conjunto se retiró del horno y se llevó de nuevo a temperatura ambiente templándolo inmediatamente con agua. Las capas de sacrificio, las herramientas de valva y de base se retiraron dejando una válvula totalmente adherida en una forma tridimensional cerrada.

El exceso de material de valva se recortó con tijeras desde la parte superior de los postes de armazón hasta el punto triple común de cada valva para crear tres comisuras o zonas superficiales de revestimiento como se representa en la figura 27. Las valvas se abrieron con un mandril de ePTFE inclinado de 10 mm a 25 mm. El anillo de sutura anular 1014 en la base del armazón 1000 fue moldeado como una brida colocando el conjunto de armazón 1010 entre mitades correspondientes 1030a, 1030b de un accesorio, como se ilustra en las figuras 28 y 29 y colocando el conjunto en un soldador por compresión ultrasónico (no mostrado), tal como un soldador por compresión ultrasónico modelo #8400 hecho por Branson ultrasonics, Danbury CT. Se aplicó al conjunto un tiempo de soldadura de aproximadamente 0,8 segundos, un tiempo de retención de aproximadamente 3,0 segundos y una presión neumática de aproximadamente 0,35 MPa. El proceso de soldadura ultrasónica se realizó dos veces para crear un espesor de brida de anillo de sutura de aproximadamente 2 mm con un diámetro exterior de 33 mm. El conjunto de válvula final se muestra a modo de ilustración y se indica generalmente con 1100 la figura 30.

La valva final estaba compuesta de 28,22 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 50,3 µm. Cada valva tenía 26 capas del material compuesto y una relación de espesor/número de capas de 1,93 µm.

El conjunto de válvula resultante 1100 incluye valvas 1102 formadas a partir de un material compuesto con más de una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros de más de una capa de fluoropolímero. Cada valva 1102 es móvil entre una posición cerrada, mostrada a modo de ilustración en la figura 30A, en la que se evita sustancialmente que circule sangre a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, mostrada a modo de ilustración en la figura 30B, en la que se permite que circule sangre a través del conjunto de válvula. De este modo, las valvas 1102 del conjunto de válvula 1100 alternan entre las posiciones cerrada y abierta para regular en general la dirección de circulación sanguínea en un paciente humano.

El rendimiento hidrodinámico se midió antes de la prueba de desgaste acelerado. Los valores de rendimiento fueron; EOA = 1,88 cm² y fracción regurgitante = 10,86 %. No se han registrado daños observables durante las pruebas de durabilidad siendo el número de ciclos cercano a los 100 millones.

Ejemplo 4b

5 En realizaciones ejemplares, se construyó una válvula cardíaca con un armazón de válvula, un alivio de tensión, un anillo de sutura y tres primeras capas de material compuesto, como se describe anteriormente en el Ejemplo 4a, y se utilizó un material de valva que comprende un material compuesto resultante que tiene una masa por área de 11,80 g/m², 9,74 % en peso de fluoropolímero, una resistencia a la rotura de bóveda de 17,3 KPa y un espesor de 5,78 µm después de las etapas de revestimiento.

Se envolvieron seis capas adicionales del material compuesto alrededor de los moldes combinados de la figura 26a con la orientación de membrana como se describe en el Ejemplo 4a.

El conjunto se moldeó, se procesó térmicamente y se recortó como se describe en el Ejemplo 4a.

10 La valva final estaba compuesta de 9,74 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 52,0 µm. Cada valva tenía 9 capas del material compuesto y una relación de espesor/número de capas de 5,78 µm.

El rendimiento hidrodinámico se midió antes de la prueba de desgaste acelerado. Los valores de rendimiento fueron; EOA = 2,05 cm² y fracción regurgitante = 11,71 %. El daño observable se registró como separación de armazón durante las pruebas de durabilidad a aproximadamente 6 millones de ciclos.

15 **Ejemplo 4c**

En realizaciones ejemplares, se construyó una válvula cardíaca con un armazón de válvula que fue mecanizado con láser y revestido con FEP, como se describe anteriormente en el Ejemplo 4a, y provisto además de un elemento amortiguador fijado al perímetro del armazón adyacente en las regiones de valva para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el armazón y la valva.

20 Una fibra de ePTFE de 0,5 mm de espesor se envolvió helicoidalmente sobre un mandril de 1,143 mm con un paso que eliminaba el espacio entre envolturas. Se envolvieron dos capas de película de FEP de 2,54 µm sobre bobinas de fibra de ePTFE y después se sometieron a un tratamiento térmico colocándolas en un horno de aire forzado programado a 320 °C durante aproximadamente tres minutos. El material se llevó de nuevo a temperatura ambiente mediante enfriamiento con aire a temperatura ambiente. La fibra de ePTFE formó un tubo helicoidal contiguo una vez retirada del mandril. El tubo helicoidal se cortó en tres trozos de 125 mm y se cortó axialmente dejando sólo 5 mm intactos como tubo helicoidal. Cada uno de los tres trozos se deslizó sobre un armazón revestido de FEP para formar el armazón 1000' que tiene el elemento amortiguador 1030 fijado al mismo para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el armazón 1000' y la valva (no mostrada), como se representa en la figura 31.

30 Se prepararon un armazón de válvula, un alivio de tensión, un anillo de sutura, material de valva y una primera capa de material compuesto, como se describe en el Ejemplo 4a, encapsulando los elementos amortiguadores y el armazón. El material de valva se preparó de manera que después de las etapas de revestimiento, el compuesto resultante tenía una masa por área de 25,48 g/m², 8,91 % en peso de fluoropolímero, una resistencia a la rotura de bóveda de 31,7 KPa y un espesor de 13,08 µm.

35 Tres capas adicionales del material compuesto se envolvieron alrededor de los moldes combinados con la orientación de membrana que se describe en el Ejemplo 4a.

40 El conjunto se moldeó con elementos amortiguadores procesados térmicamente y recortados como se describe en el Ejemplo 4a para formar el conjunto de válvula final 1100' que tiene el armazón 1000' y el elemento amortiguador 1030 fijado al mismo para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el armazón 1000' y las valvas 1102', como se representa en la figura 32.

La valva final estaba compuesta de 8,91 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 52,3 µm. Cada valva tenía 4 capas del compuesto y una relación de espesor/número de capas de 13,08 µm.

45 El rendimiento hidrodinámico no se midió antes de la prueba de desgaste acelerado. El daño observable se registró como una formación de agujeros en las valvas durante las pruebas de durabilidad en aproximadamente 12,4 millones de ciclos.

Ejemplo 5

En realizaciones ejemplares, se construyó una válvula cardíaca que tenía un armazón de válvula, un alivio de tensión, un anillo de sutura, un material de valva y se prepararon tres primeras capas de material compuesto, como se describe en el Ejemplo 4a, y además tenía la valva final que se describe inmediatamente a continuación.

50 Quince capas adicionales del material compuesto se envolvieron alrededor de los moldes combinados y con la orientación de membrana que se describe en el Ejemplo 4a.

El conjunto se moldeó, se procesó térmicamente y se recortó como se describe en el Ejemplo 4a.

La valva final estaba compuesta de 9,74 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 98,3 μm . Cada valva tenía 18 capas del compuesto y una relación de espesor/número de capas de 5,46 μm .

El rendimiento hidrodinámico se midió antes de la prueba de desgaste acelerado. Los valores de rendimiento fueron; EOA = 1,73 cm^2 y fracción regurgitante = 11,71 %. El daño observable se registró como separación de armazón y delaminación de valva durante las pruebas de durabilidad en aproximadamente 100 millones de ciclos.

Ejemplo 6

En realizaciones ejemplares, se construyó una válvula cardiaca que tenía un armazón de válvula, una capa amortiguadora, un alivio de tensión y un anillo de sutura, como se describe en el Ejemplo 4c, y que además tenía la valva final como se describe inmediatamente después.

A continuación, se preparó un material de valva. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,31 g/m^2 , un punto de burbuja de 0,11 MPa, un espesor de aproximadamente 127 nm, una resistencia a la tracción de matriz de 442,0 MPa en la dirección longitudinal y de 560,0 MPa en la dirección transversal. Esta membrana se embebió con un fluoroelastómero, como se describe en el Ejemplo 4a. Después de las etapas de revestimiento, el compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de 1,04 g/m^2 , 29,9 % en peso de fluoropolímero, una resistencia a la rotura de bóveda de 9,9 KPa y un espesor de 0,52 μm .

Noventa y cinco capas del compuesto se envolvieron alrededor de los moldes combinados con la membrana orientada de manera que la resistencia a la tracción de matriz de 442 MPa se orientara axialmente y el lado rico en elastómero de la membrana se orientara hacia los moldes, como se describe en el Ejemplo 4a.

El conjunto se moldeó, se procesó térmicamente y se recortó como se describe en el Ejemplo 4a.

La valva final estaba compuesta de 29,00 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 49,7 μm . Cada valva tenía 95 capas del compuesto y una relación de espesor/número de capas de 0,52 μm .

El rendimiento hidrodinámico se midió antes de la prueba de desgaste acelerado. Los valores de rendimiento fueron; EOA = 2,19 cm^2 y fracción regurgitante = 9,7 %. No se registraron daños observables durante las pruebas de durabilidad.

Ejemplo 7

En otras realizaciones ejemplares, se formó una válvula cardiaca que tenía valvas poliméricas a partir de un material compuesto que tenía una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico; fijada a un armazón de estent metálico expandible con balón; y se construyó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Un armazón de estent metálico expandible con balón se mecanizó con láser a partir de una longitud de tubo recocido de aleación MP35N con un diámetro exterior de 26,00 mm y un espesor de pared de 0,60 mm. Se cortó un patrón en el tubo para formar un armazón de estent cortado con forma cilíndrica, también denominado aquí estructura de soporte, como se ilustra y se indica generalmente con 600 en la vista plana aplastada de la figura 6a. La estructura de soporte 600 incluye una pluralidad de pequeñas celdas cerradas 602, una pluralidad de celdas cerradas grandes 604 y una pluralidad de celdas cerradas de valva 606. Obsérvese que una de la pluralidad de celdas cerradas de valva 606 aparece como una celda abierta en la figura 6A debido a la vista plana aplastada. Las celdas 602, 604, 606 están generalmente dispuestas en filas que forman la forma anular de la estructura de soporte 600.

La superficie del armazón metálico se preparó como se describe en el Ejemplo 4a.

Un laminado de ePTFE se fijó al armazón con un alivio de tensión, en un modo similar al Ejemplo 4c. Un mandril cilíndrico de 24 mm de diámetro se envolvió con una sola capa de película de poliimida Kapton® (DuPont) y se mantuvo en su sitio mediante una tira adhesiva de cinta Kapton® sobre la longitud de la sutura superpuesta. Dos capas de un ePTFE sustancialmente no poroso que tenía una capa de FEP dispuesta a lo largo de una superficie o lado exterior del mismo, se envolvieron con el FEP orientado en dirección opuesta a la superficie de mandril; dos capas de FEP, de 3,6 μm de espesor, fueron envueltas sobre el mismo. El armazón de estent metálico expandible con balón se alineó coaxialmente sobre el mandril envuelto. Se envolvieron dos capas adicionales de FEP sobre el estent en el mandril encapsulando el estent y el alivio de tensión. Se envolvieron dos capas de un ePTFE sustancialmente poroso sobre el FEP seguido de tres capas adicionales de FEP envueltas sobre ePTFE. El conjunto completo se sometió a un tratamiento térmico colocándolo en un horno de aire forzado programado a 375°C durante veinte minutos y se devolvió a temperatura ambiente templándolo inmediatamente con agua después de retirarlo del horno. El laminado se recortó por regiones del armazón para dejar expuestas tres ventanas para la fijación de valvas, como se representa en la figura 33b.

A continuación, se preparó un material de valva como se describe en el Ejemplo 6. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,29 g/m^2 , un punto de burbuja de 0,11 MPa, un espesor de aproximadamente 158 nm, una resistencia a la tracción de matriz de 434,0 MPa en la dirección longitudinal y de 646,0 MPa en la dirección transversal. Esta membrana se embebió con un fluoroelastómero, como se describe en el Ejemplo 4a. Después del proceso de revestimiento, el compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de 0,94

ES 2 643 173 T3

g/m^2 , 30,3 % en peso de fluoropolímero, una resistencia a la rotura de bóveda de 4,14 KPa y un espesor de 0,44 μm .

5 Diecisiete capas del compuesto fueron envueltas alrededor de un mandril de 26 mm. El compuesto se orientó de manera que la resistencia a la tracción de matriz de 434 MPa se colocó axialmente y el lado rico en elastómero de la membrana orientado hacia el mandril, como se describe en el Ejemplo 4a.

10 El subconjunto que contenía el armazón y el alivio de tensión se colocó en el mandril sobre las 17 capas. Se envolvieron 40 capas adicionales de compuesto, intercalando el armazón entre ambas capas de compuesto creando un total de 57 capas de compuesto. El mandril, las capas de valva y el armazón se cubrieron con una capa impermeable y se sellaron por ambos extremos. Usando un recipiente a presión, el conjunto se calentó hasta aproximadamente 285 °C a 75 psi durante aproximadamente 23 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras estaba a presión. El conjunto de válvula se retiró del mandril. El borde libre de la valva se creó cortando el laminado en forma de arco por cada una de las tres celdas cerradas de valva 606 en el armazón liberando la valva para abrirse y cerrarse bajo presión de fluido. Las valvas se moldearon con una forma final usando herramientas de moldeo de valva descritas en las figuras 5A-5B. Cada una de las herramientas de moldeo de valva se alineó coaxialmente con la herramienta de base para permitir que se aplicara una cubierta en el exterior del armazón.

15 Se preparó después un material de cubierta de armazón como se describe en el Ejemplo 6. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,86 g/m^2 , un punto de burbuja de 0,11 MPa, un espesor de aproximadamente 900 nm, una resistencia a la tracción de matriz de 376,0 MPa en la dirección longitudinal y de 501,0 MPa en la dirección transversal. Esta membrana se embebió con un fluoroelastómero, como se describe en el Ejemplo 4a. Después del proceso de revestimiento, el compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de 7,05 g/m^2 , 14,1 % en peso de fluoropolímero, una resistencia a la rotura de bóveda de 13,1 KPa, y el espesor de 3,28 m.

20 Quince capas del compuesto se envolvieron alrededor del armazón de válvula mientras se mantenían en las herramientas de configuración de forma. El compuesto se orientó de modo que la resistencia a la tracción de matriz de 501 MPa se colocara axialmente y el lado rico en elastómero de la membrana se orientara hacia el mandril, como se describe en el Ejemplo 4a. La cubierta final estaba compuesta de 14,1 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 49,2 μm .

El conjunto se moldeó y se procesó térmicamente en un horno de convección abierto a la atmósfera a 250 °C durante 1 hora. A continuación, la válvula se retiró de las herramientas de moldeo.

30 La valva final estaba compuesta de 30,3 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 25,0 μm . Cada valva tenía 57 capas del compuesto y una relación de espesor/número de capas de 0,44 μm .

Una pluralidad de hendiduras que se extendían longitudinalmente 1302 se formaron en el tubo 1300 dando esto como resultado la formación de una pluralidad de lengüetas 1304. Las hendiduras se pueden formar siguiendo cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, tal como mediante corte con una cuchilla.

35 Las herramientas de valva (no mostradas) se deslizaron después hacia fuera por debajo del tubo 1300.

40 Las tres lengüetas 1304 creadas mediante la formación de las hendiduras 1302 en el tubo 1300 se alimentaron a continuación hacia el interior a través de ventanas o celdas respectivas formadas en el armazón, como se representa en la figura 35. Cada una de las herramientas de valva se alineó coaxialmente con la herramienta de base para permitir que las lengüetas alimentadas hacia el interior 1304 del tubo 1300 de la etapa anterior fueran colocadas y comprimidas entre las herramientas de valva y la configuración de la superficie del molde de tres valvas hembra de la herramienta de base. El conjunto de herramientas combinadas que comprende las herramientas de valva y de base, el material compuesto o de valva y el armazón se montó después entre partes fijas y de traslación de un accesorio. Se aplicó tanto compresión radial como axial fijando radialmente las herramientas de valva mientras se aplicaba al mismo tiempo una carga axial con el extremo de traslación del accesorio.

45 El conjunto se moldeó, se procesó térmicamente y se recortó tal como se describe en el Ejemplo 4a. El conjunto de válvula final que tiene el armazón de estent metálico expandible con balón 600", los elementos amortiguadores 1030" y las valvas 704" se muestra en la figura 36.

La valva final estaba compuesta de 33,70 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 16,0 μm . Cada valva tenía cincuenta capas del compuesto y una relación de espesor/número de capas de 0,32 μm .

50 El rendimiento hidrodinámico se midió antes de su uso. Los valores de rendimiento fueron; EOA = 2,0 cm^2 y fracción regurgitante = 15,7 %. No se registró ningún daño observable durante las pruebas de durabilidad.

55 Después de la construcción y las pruebas, la válvula fue enviada a Carmeda Corporation (Carmeda AB, Estocolmo, Suecia) para su revestimiento con heparina. Después del revestimiento, la válvula completa fue montada en un catéter de balón y aplastada hasta un diámetro reducido de 20French utilizando un aparato de aplastamiento de iris mecánico. La válvula montada a través de catéter fue enviada a Sterigenics corp. (Salt Lake City UT) para la esterilización del óxido de etileno. Utilizando una técnica estéril, la válvula se insertó a través de una vaina de 20F en la arteria ilíaca quirúrgicamente expuesta de una oveja Ramboulet anestesiada de 4 meses de edad y de 25 Kg de

5 peso. El catéter se hizo avanzar a través de la vena cava inferior, a través de la aurícula derecha y hasta el tronco de la arteria pulmonar. Se desplegó sobre la válvula pulmonar nativa y se accionó presurizando el catéter de balón a 4 atmósferas. Después de las mediciones del angiograma y de la presión, el catéter fue retirado y el animal recuperado. La válvula, denominada a continuación válvula explantada, se mantuvo en su sitio durante un mes, en sustitución de la función de la válvula pulmonar nativa.

10 El rendimiento hidrodinámico de la válvula explantada se midió después del explante y se comparó con una válvula de control. La válvula explantada se explantó, se fijó en solución de formalina, se absorbió en hidróxido de sodio, se enjuagó en etanol, acetona y agua destilada antes de la prueba. La válvula de control era un duplicado de la válvula explantada que se comprimió hasta el diámetro de distribución, se volvió a desplegar como un catéter de balón y se probó. Cada válvula fue probada en condiciones de flujo tanto aórticas como pulmonares en un probador de tiempo real ViVItro. No se observó degradación en el rendimiento hemodinámico.

Los valores de rendimiento para las válvulas explantadas y de control se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5

Condiciones aórticas, 70 bpm, 5 litros/min, 125/89 pico pb			
	Caída de Presión (mm Hg)	EOA (cm ²)	volumen de cierre (ml)
Control	8,9	1,99	4,12
válvula explantada	6,8	2,12	2,69
afecciones pulmonares, 70 bpm, 5 litros/min, 26/15 pico pb			
Control	9,5	1,82	2,25
Explantada	8,9	1,76	2,25

15 **Ejemplo 8**

En realizaciones ejemplares, una válvula cardiaca que tenía valvas poliméricas unidas a un armazón metálico rígido se construyó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Se cortó con láser una estructura o armazón de soporte de válvula 960 de una longitud de 316 de tubo de acero inoxidable con un diámetro exterior de 25,4 mm y un espesor de pared de 0,5 mm con la forma mostrada en la figura 19. En la realización mostrada, el armazón 960 se extiende axialmente entre un extremo inferior 962 y un extremo superior opuesto definido generalmente por una pluralidad de postes 964 con forma generalmente de aguja que se extienden axialmente, correspondientes al número de valvas en el conjunto de válvula terminado previsto (no mostrado). Un borde superior 968 con forma parabólica se extiende entre postes adyacentes 964. En la realización específica ilustrada, tres postes 964 y tres bordes superiores 968 forman el extremo superior del armazón 960. Las esquinas del armazón que estarían en contacto con el material de valva se redondearon usando una lijadora giratoria y se pulieron a mano. El armazón se enjuagó con agua y luego se limpió con plasma utilizando un sistema de tratamiento con plasma PT2000P, Tri-Star Technologies, El Segundo, CA, EE.UU.

30 Se proporciona un elemento amortiguador entre al menos una parte del armazón y al menos una parte de la valva para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el armazón y la valva. Se creó una fibra compuesta de ePTFE y silicona embebiendo primero una membrana de ePTFE con silicona MED-6215 (NuSil, Carpinteria, CA, EE.UU.), cortándola a una anchura de aproximadamente 25 mm y enrollándola como una fibra sustancialmente redonda. El ePTFE utilizado en esta fibra se probó de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía un punto de burbuja de aproximadamente 217 KPa, un espesor de aproximadamente 10 µm, una masa por área de aproximadamente 5,2 g/m², una porosidad de aproximadamente 78 %
35 %, una resistencia a la tracción de matriz en una dirección de aproximadamente 96 MPa y una resistencia a la tracción de matriz de aproximadamente 55 MPa en una dirección ortogonal. La fibra compuesta 966 se envolvió alrededor de cada uno de los postes 964 del armazón 960, como se muestra en la figura 20.

40 Se formó un mandril 970 usando estereolitografía con una forma mostrada en la figura 21. El mandril 970 tiene un primer extremo 972 y un segundo extremo opuesto 974, y se extiende longitudinalmente entre ellos. El mandril 970 tiene una superficie exterior 980 con tres lóbulos convexos generalmente arqueados (se muestran dos) 982, cada uno para formar generalmente valvas (no mostradas) de un conjunto de válvula terminado (no mostrado). La superficie exterior 980 también incluye un área de asiento de armazón 984 para colocar el armazón de valva (960 en la figura 19) con respecto a los lóbulos convexos 982 antes de la formación de las valvas de válvula sobre el armazón de válvula.

45 El mandril 970 se revistió después mediante pulverización con un agente de desmoldeo de PTFE. Cuatro capas de una membrana de ePTFE fueron envueltas alrededor del mandril. La membrana de ePTFE se probó de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,57 g/m², una

porosidad de 90,4 %, un espesor de aproximadamente 2,5 μm , un punto de burbuja de 458 KPa, una resistencia a la tracción de matriz de 339 MPa en la dirección longitudinal y de 257 MPa en la dirección transversal. Se frotó MED-6215 sobre el ePTFE y se dejó que empapara y llenara sustancialmente los poros del ePTFE. El exceso de MED-6215 se secó y el armazón de válvula 960 con la fibra compuesta 966 envuelta sobre los postes 964 se colocó sobre el mandril 970 a lo largo del área de asiento de armazón 984, como se muestra en la figura 22. Se colocó silicona MED-4720, NuSil, Carpinteria, CA, EE.UU. a lo largo de los bordes superiores 968 del armazón 960 y a lo largo de los postes 964 del armazón 960 para crear un alivio de tensión dentro de la valva (no mostrada). Treinta capas adicionales del mismo ePTFE fueron envueltas alrededor del armazón 960 y el mandril 970. Se frotó MED-6215 adicional sobre el ePTFE y se dejó que empapara y llenara sustancialmente los poros del ePTFE. 8 capas de ePTFE fueron envueltas alrededor del armazón 960 y el mandril 970. El ePTFE utilizado fue probado de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía un punto de burbuja de 217 KPa, un espesor de 10 μm , una masa por área de 5,2 g/m^2 , una porosidad de 78 %, una resistencia a la tracción de matriz en una dirección de 96 MPa, y una resistencia a la tracción de matriz de 55 MPa en una dirección ortogonal. Estas capas absorbieron cualquier exceso de silicona durante el proceso de moldeo y se retiraron después de que la silicona se hubo curado.

Se fabricaron previamente formas de caucho de silicona (no mostradas) moldeadas con una superficie que coincide exactamente con la forma inversa de la superficie del mandril para cada una de las 3 características de formación de valva. Estas formas se revistieron mediante pulverización con un agente de desmoldeo de PTFE y luego se acoplaron a la característica de coincidencia del mandril. Se enrollaron aproximadamente 50 envolturas de una fibra de ePTFE (no mostrada) alrededor de las formas de silicona para aplicar una presión generalmente radial a la válvula contra el mandril.

Este conjunto se colocó después en un horno a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1 hora para curar la silicona. Después de enfriarse, se retiraron las formas de fibra y silicona, 8 capas de ePTFE secante se desprendieron y desecharon y la válvula resultante (no mostrada) se deslizó fuera del mandril. Los postes se recortaron usando cortadores de alambre y el exceso de longitud del material de valva y el exceso de longitud de material en la base del armazón se recortaron cuidadosamente usando tijeras para formar un conjunto de válvula completo, que se muestra y se indica en general con 990 en la figura 23. De este modo, en una realización, el conjunto de válvula 990 se formó con el armazón o estructura de soporte 960; una pluralidad de valvas 992 apoyadas sobre la estructura de soporte 960 y móviles entre posiciones las abierta y cerrada para regular la circulación sanguínea a través del conjunto de válvula 990; y un elemento amortiguador 1030 situado entre al menos una parte de la estructura de soporte 960 y al menos una parte de cada valva 992 para minimizar la tensión en las valvas debido al acoplamiento con y/o a la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. En otra realización, el elemento amortiguador se forma a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente en sustancialmente todos los poros, como se describe anteriormente.

Debe apreciarse que pueden utilizarse estructuras de soporte distintas de las que se muestran específicamente en las figuras. Además, se pueden utilizar elementos amortiguadores en cualquier lugar a lo largo de la estructura de soporte según sea necesario para minimizar la tensión en las valvas debido al acoplamiento y/o a la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. Por ejemplo, el o los elementos amortiguadores pueden acoplarse a la estructura de soporte a lo largo del borde superior formado parabólicamente.

También debe apreciarse que los elementos amortiguadores pueden formarse como láminas y envolverse alrededor de emplazamientos deseados a lo largo de la estructura de soporte, o pueden formarse a partir de fibras con varias formas y tamaños en sección transversal.

También se debe apreciar que los elementos amortiguadores pueden formarse como tubos y deslizarse sobre los extremos de la estructura de soporte, o pueden cortarse longitudinalmente y colocarse alrededor del emplazamiento deseado a lo largo de la estructura de soporte.

Se midieron las valvas del conjunto de válvula completo y se determinó que tuvieran un espesor medio en el centro de cada valva de aproximadamente 48 μm .

La valva final estaba compuesta de 24,00 % en peso de fluoropolímero con un espesor de 48,0 μm . Cada valva tenía 48 capas del material compuesto y una relación de espesor/número de capas de 1,07 μm .

El rendimiento hidrodinámico se midió antes de la prueba de desgaste acelerado. Los valores de rendimiento fueron; EOA = 2,4 cm^2 y fracción regurgitante = 12,5 %. No se registró ningún daño observable durante las pruebas de durabilidad siendo el número de ciclos de aproximadamente 150 millones.

El rendimiento hidrodinámico de las válvulas descrito en los Ejemplos 4a, 4b, 5, 6, 7, y 8 se determinó en un duplicador de pulso en tiempo real que midió presiones anatómicas típicas y flujos a través de la válvula, generando un conjunto de datos de fatiga inicial o "fatiga cero" para ese conjunto de válvula particular.

Después de determinarse el rendimiento de flujo, los conjuntos de válvula se retiraron del sistema duplicador de pulso de flujo y se colocaron en un probador de fatiga de alta potencia o de durabilidad. Las válvulas se monitorizaron continuamente para asegurar que mantenían la presión cuando se cerraban y para evaluar cuándo se

producía cualquier daño en forma de separación de armazón, rasgaduras, agujeros, o delaminación. Cuando fue adecuado, se midieron de nuevo el rendimiento hidrodinámico de las válvulas, se hicieron pruebas de durabilidad a aproximadamente 100 millones de ciclos y se registraron.

Los resultados de las determinaciones de rendimiento se enumeran en la Tabla 6 de la figura 44.

5 Los datos presentados en los Ejemplos 4a, 4b, 4c, 5, 6, 7 y 8 y resumidos en las Tablas 4, 5 y 6 respaldan la observación de las tendencias generales de durabilidad y rendimiento hidrodinámico asociadas a diferentes configuraciones de valva cuando el espesor, el tanto por ciento en peso de fluoropolímero y el número de capas son variados. Los diferentes ejemplos presentados respaldan estas observaciones, permitiendo realizar comparaciones cuando se utilizan diferencias debidas al tipo de armazón y a los elementos amortiguadores en la construcción de válvula individual.

10 Los Ejemplos 4B y 4C son configuraciones en las que el espesor valva y el tanto por ciento en peso de fluoropolímero son iguales e ilustran que un número bajo de capas deriva en una durabilidad reducida. El modo de fallo del Ejemplo 4b de la separación de armazón se redujo mediante el uso de un elemento amortiguador que a su vez duplicó el tiempo hasta el fallo, sin embargo, el modo de fallo cambió de la separación de armazón a la formación de agujeros dentro de la valva. Ambos ejemplos 4a y 4b tuvieron fallos de durabilidad muy por debajo de lo aceptable.

15 Los Ejemplos 4b y 5 proporcionan una comparación en la que el tanto por cien en peso de fluoropolímero se mantiene constante y se mide una diferencia en el número de capas y por tanto en el espesor de valva. Ambos Ejemplos tienen la misma construcción de válvula sin los elementos amortiguadores que se muestran anteriormente para reducir la separación de armazón. El efecto de duplicar el número de capas de 9 a 18 y por tanto de aumentar el espesor de valva de aproximadamente 52 μm a aproximadamente 98 μm , mejoró el número de ciclos para la separación de armazón en un orden de magnitud de casi 12 millones a 100 millones.

20 En el Ejemplo 4a, que de nuevo tiene una construcción similar a la del Ejemplo 4b, el espesor de valva de aproximadamente 50 μm se mantuvo constante y se varió el porcentaje en peso de fluoropolímero de aproximadamente 10 % para el Ejemplo 4b a aproximadamente 30 % para el Ejemplo 4a permitiendo esto la creación de un compuesto más delgado y por tanto muchas más capas (26) para el mismo espesor de valva. Aunque se ha observado algo de delaminación de borde libre para el Ejemplo 4a cerca de la región de alta deformación del punto triple, la válvula es todavía viable tal como se determina mediante la determinación hidrodinámica con 100 millones de ciclos acumulados, como se muestra en la Tabla 5.

25 En los ejemplos 6 y 7, el comportamiento de flexión mejorado de estas configuraciones de capa fina y con un alto número de capas, generalmente indica que la mejora de la durabilidad resulta de la comparación con estructuras que tienen un número menor de capas debido a la reducción de pliegues y arrugas a través del ciclo de trabajo, como se ilustra en las figuras 41A y 41B.

30 Además, el ejemplo 8 ilustra que puede conseguirse una durabilidad similar con diferentes elastómeros que tienen configuraciones con un número mayor de capas, como se demuestra en los Ejemplos 6 y 7.

35 Será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse varias modificaciones y variaciones en las presentes realizaciones dentro del ámbito de aplicación de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

APÉNDICE

40 Tal como se utiliza en esta solicitud, resistencia a la tracción de matriz se refiere a la resistencia a la tracción de una muestra de fluoropolímero poroso en condiciones específicas. La porosidad de la muestra se representa multiplicando la resistencia a la tracción por la relación entre la densidad del polímero y la densidad de la muestra.

45 Tal como se utiliza aquí, el término “membrana” se refiere a un artículo de fluoropolímero poroso, “compuesto” se refiere a fluoropolímeros porosos embebidos, y una “valva”, es un componente de un artículo implantable para regular la dirección de circulación sanguínea. Las valvas de las presentes realizaciones son una o más capas de un compuesto.

El término “embeber” que se utiliza aquí se refiere a cualquier proceso utilizado para al menos llenar parcialmente poros con un material secundario.

Para valvas de fluoropolímero poroso que tiene poros rellenos sustancialmente de elastómero, el elastómero puede disolverse o degradarse y enjuagarse usando un disolvente adecuado con el fin de medir las propiedades deseadas.

50 Según se usa en el presente documento, el término “elastómero” define un polímero, una mezcla de polímeros o una mezcla de uno o más polímeros con uno o más componentes no poliméricos que tiene la capacidad de estirarse al menos a 1,3 veces su longitud original y de recuperar rápidamente aproximadamente su longitud original cuando se libera. El término “elastomérico” pretende describir una propiedad mediante la cual un polímero muestra propiedades de estiramiento y de recuperación similares a las de un elastómero, aunque no necesariamente en el mismo grado de estiramiento y/o recuperación.

55

Según se usa en el presente documento, el término “termoplástico” define un polímero que se ablanda cuando se expone al calor y vuelve a su estado original cuando se enfría a temperatura ambiente. Tal polímero puede hacerse para ablandarse, circular o adoptar nuevas formas, sin una degradación o alteración significativa del estado original del polímero debida a la aplicación de calor o calor y presión. A diferencia de un polímero termoplástico, en el presente documento un polímero “termoendurecible” se define como un polímero que se solidifica o “endurece” irreversiblemente cuando se cura. Determinar si un polímero es un polímero “termoplástico” en el sentido de las presentes realizaciones se puede hacer elevando lentamente la temperatura de una muestra en tensión y observando la deformación. Si se puede hacer que el polímero se ablande, circule o adopte una nueva forma, sin degradación o alteración significativa del estado químico original del polímero, entonces el polímero se considera que es un termoplástico. Si sólo están disponibles pequeñas cantidades de material, puede ser necesario el uso de un microscopio de platina caliente para esta determinación.

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

Otra medida del rendimiento hidrodinámico de una válvula es la fracción de regurgitación, que es la cantidad de fluido o sangre regurgitado través de la válvula dividido por el volumen del recorrido.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el área de superficie por unidad de masa, expresada en unidades de m^2/g , se midió usando el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un Analizador de Adsorción de Gas SA3100, Beckman Coulter Inc. Fullerton CA, EE.UU. Para realizar la medición, se cortó una muestra del centro de la membrana de fluoropolímero expandido y se colocó en un pequeño tubo de muestra. La masa de la muestra fue de aproximadamente 0,1 a 0,2 g. El tubo se colocó en el Desgasificador de Área de superficie Coulter SA-Prep (Modelo SA-Prep, P/n 5102014) de Beckman Coulter, Fullerton CA, EE.UU. y se purgó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente dos horas con helio. A continuación, el tubo de muestra se retiró del Desgasificador SA-Prep y se pesó. A continuación, el tubo de muestra se colocó en el Analizador de Adsorción de Gas SA3100 y se realizó el análisis de área de superficie BET de acuerdo con las instrucciones del instrumento utilizando helio para calcular el espacio libre y el nitrógeno como gas adsorbato.

El punto de burbuja y el tamaño medio de poro de flujo se midieron de acuerdo con las enseñanzas generales de ASTM F31 6-03 utilizando un Porómetro de flujo capilar, Modelo CFP 1500AEXL de Materiales Porosos, Inc., Ithaca NY, EE.UU. La membrana de muestra se colocó en la cámara de muestra y se humedeció con Fluido de Silicona SilWick (disponible en Porous Materials Inc.) que tiene una tensión superficial de aproximadamente 20,1 dinas/cm. La abrazadera inferior de la cámara de muestra tenía un agujero de aproximadamente 2,54 cm de diámetro. Con el uso de la versión de software Capwin 7.73.012 se establecieron los siguientes parámetros, como se especifica en la tabla de abajo.

	<u>Parámetro</u>	<u>Punto fijo</u>
35	Maxflow (cm^3/m)	200000
	Bubflow (cm^3/m)	100
	F/PT (bubtime antiguo)	50
	Minbpress (PSI)	0
	Zerotime (seg)	1
40	V2incr (cts)	10
	Preginc (cts)	1
	Retardo de pulso (seg)	2
	Maxpre (PSI)	500
	Ancho de pulso (seg)	0,2
45	Mineqtime (seg)	30
	Presslew (cts)	10
	Flowslew (cts)	50
	Eqiter	3
	Aveiter	20
50	Maxpdif (PSI)	0,1

ES 2 643 173 T3

Maxdif (PSI)	50
Sartp (PSI)	1
Sartf (cm ³ /m)	500

5 El espesor de la membrana se midió colocando la membrana entre las dos placas de un calibrador de espesor Käfer FZ1000/30 Käfer Messuhrenfabrik GmbH, Villingen-Schwenningen, Alemania. Se informó del promedio de las tres mediciones.

La presencia de elastómero dentro de los poros puede determinarse por varios métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como análisis visual de superficie y/o de sección transversal u otros análisis. Estos análisis se pueden realizar antes y después de la retirada de elastómero de la valva.

10 Las muestras de membrana se cortaron con troquel para formar secciones rectangulares de aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm para medir el peso (usando una balanza analítica modelo AG204 de Mettler-Toledo) y el espesor (usando un calibrador de espesor Käfer Fz1000/30). Usando estos datos, se calculó la densidad con la siguiente fórmula: $\rho = m/w*t$, en la que: ρ = densidad (g/cm³): m = masa (g), w = anchura (cm) l = longitud (cm) y t = espesor (cm). Se informó del promedio de las tres mediciones.

15 La carga de rotura por tracción se midió utilizando una máquina de prueba de tracción INSTRON 122 equipada con empuñaduras de cara plana y una celda de carga de 0,445 kN. La longitud del calibrador era de aproximadamente 5,08 cm y la velocidad de cabezal era de aproximadamente 50,8 cm/min. Las dimensiones de la muestra fueron de aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm. Para mediciones longitudinales, la dimensión más larga de la muestra se orientó en la dirección de mayor resistencia. Para las mediciones ortogonales MTS, la dimensión

20 más larga de la muestra se orientó perpendicular a la dirección de mayor resistencia. Cada muestra se pesó usando un Modelo de Balanza Mettler Toledo AG204, luego se midió el espesor usando el calibrador de espesor Käfer FZ1000/30. Las muestras se probaron después individualmente en el probador de tracción. Se midieron tres secciones diferentes de cada muestra. Se anotó el promedio de las mediciones de las tres cargas máximas (es decir, la fuerza máxima). Las resistencias a la tracción de matriz longitudinal y transversal (MTS) se calcularon

25 utilizando la siguiente ecuación: $MTS = (carga\ máxima/área\ de\ sección\ transversal)*(densidad\ evidente\ de\ PTFE) / (densidad\ de\ la\ membrana\ porosa)$, donde se consideró que la densidad evidente del PTFE era de aproximadamente 2,2 g/cm³. La rigidez de flexión se midió siguiendo los procedimientos generales expuestos en ASTM D790. A menos que se disponga de muestras de prueba grandes, la muestra de prueba debe ser reducida. Las condiciones de prueba fueron las siguientes. Los especímenes de valva se midieron en un aparato de prueba de

30 flexión de tres puntos que empleaba postes afilados situados horizontalmente a aproximadamente 5,08 mm entre sí. Se utilizó una barra de acero de aproximadamente 1,34 mm de diámetro que pesaba aproximadamente 80 mg para causar deflexión en la dirección y (hacia abajo), y los especímenes no se restringieron en la dirección x. La barra de acero se colocó lentamente sobre el punto central de la muestra de membrana. Después de esperar unos 5 minutos, se midió la deflexión y. La deflexión de los haces elásticos soportados como se ha indicado anteriormente puede

35 representarse por: $d = F*L^3/48*EI$, donde F (en Newtons) es la carga aplicada en el centro de la longitud de haz, L (metros), por lo que L = 1/2 distancia entre postes de suspensión, y EI es la rigidez a la flexión (Nm). A partir de esta relación se puede calcular el valor de EI. Para una sección transversal rectangular: $I = t^3*w/12$, donde I = momento de inercia de sección transversal, t = espesor de muestra (metros), w = anchura de muestra (metros). Con esta relación, se puede calcular el módulo de elasticidad medio sobre el intervalo medido de deflexión de flexión.

REIVINDICACIONES

1. Artículo implantable (800) para regular una dirección de circulación sanguínea en un paciente humano, que comprende:
 - 5 una valva (802) que tiene un espesor y está formada a partir de un material compuesto que tiene más de una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y de un elastómero presente sustancialmente en todos los poros de más de una capa de fluoropolímero, teniendo la valva una relación entre el espesor de valva (μm) y el número de capas de fluoropolímero inferior a aproximadamente 5.
 2. Artículo implantable según la reivindicación 1, en el que la relación entre espesor de valva (μm) y número de capas de fluoropolímero es inferior a aproximadamente 3.
 - 10 3. Artículo implantable según la reivindicación 1, en el que la relación entre el espesor de valva (μm) y el número de capas de fluoropolímero es inferior a aproximadamente 1.
 4. Artículo implantable según la reivindicación 1, en el que la relación entre el espesor de valva (μm) y el número de capas de fluoropolímero es inferior a aproximadamente 0,5.
 - 15 5. Artículo implantable según la reivindicación 1, en el que la valva tiene al menos 10 capas y un material compuesto que comprende menos de aproximadamente 50 % en peso de fluoropolímero.
 6. Artículo implantable de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la valva tiene un espesor inferior a 100 μm .
 7. Artículo implantable según la reivindicación 6, en el que la valva tiene un módulo de flexión inferior a aproximadamente 100 MPa.
 - 20 8. Artículo implantable (800) según la reivindicación 1, en el que la valva (802) puede efectuar un ciclo entre una configuración cerrada para impedir sustancialmente circulación sanguínea a través del artículo implantable y una configuración abierta que permite circulación sanguínea a través del artículo implantable y en el que la valva se forma a partir de una pluralidad de capas de fluoropolímero.
 9. Artículo implantable según la reivindicación 8, en el que la valva está acoplada de manera funcional a un armazón de soporte y se puede mover entre las configuraciones abierta y cerrada con respecto al armazón de soporte.
 - 25 10. Artículo implantable según la reivindicación 11, en el que el armazón de soporte se puede ajustar diametralmente de manera selectiva para el suministro endovascular y la implantación en un sitio de tratamiento.
 11. Artículo implantable según la reivindicación 8, en el que la valva incluye un elemento radiopaco.

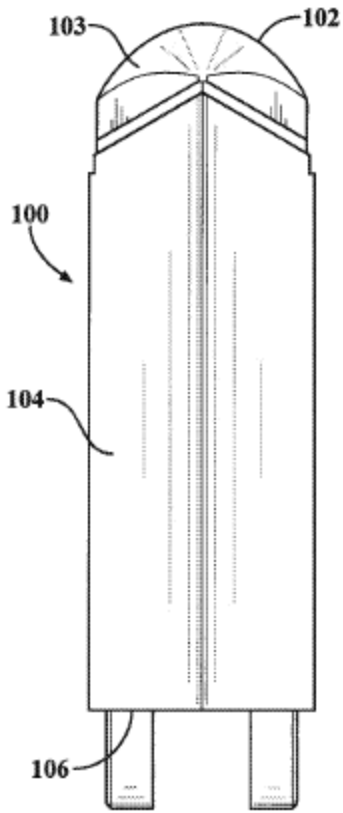


FIG. 1A

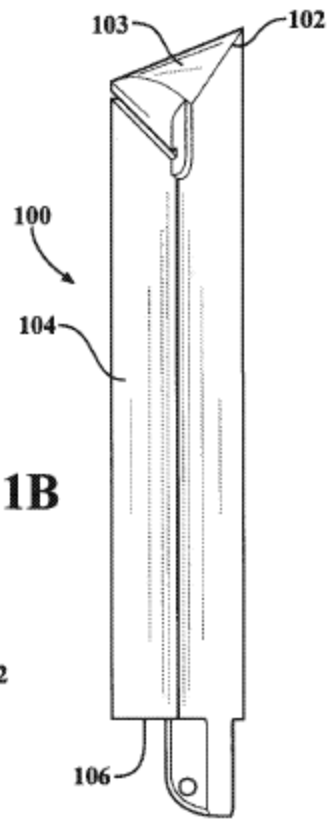


FIG. 1B

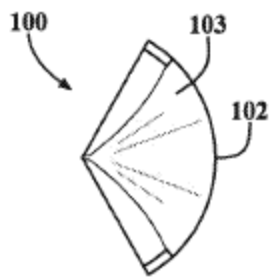


FIG. 1C

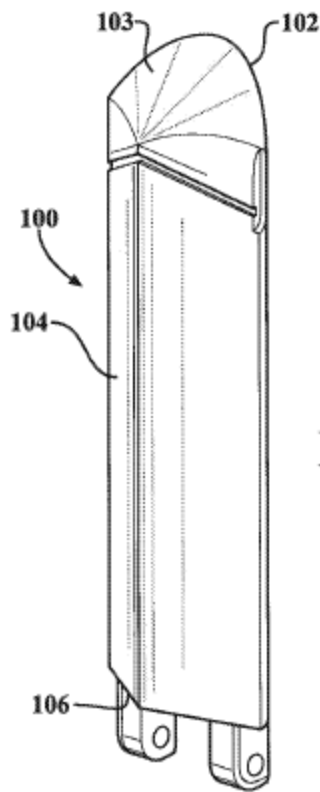


FIG. 1D

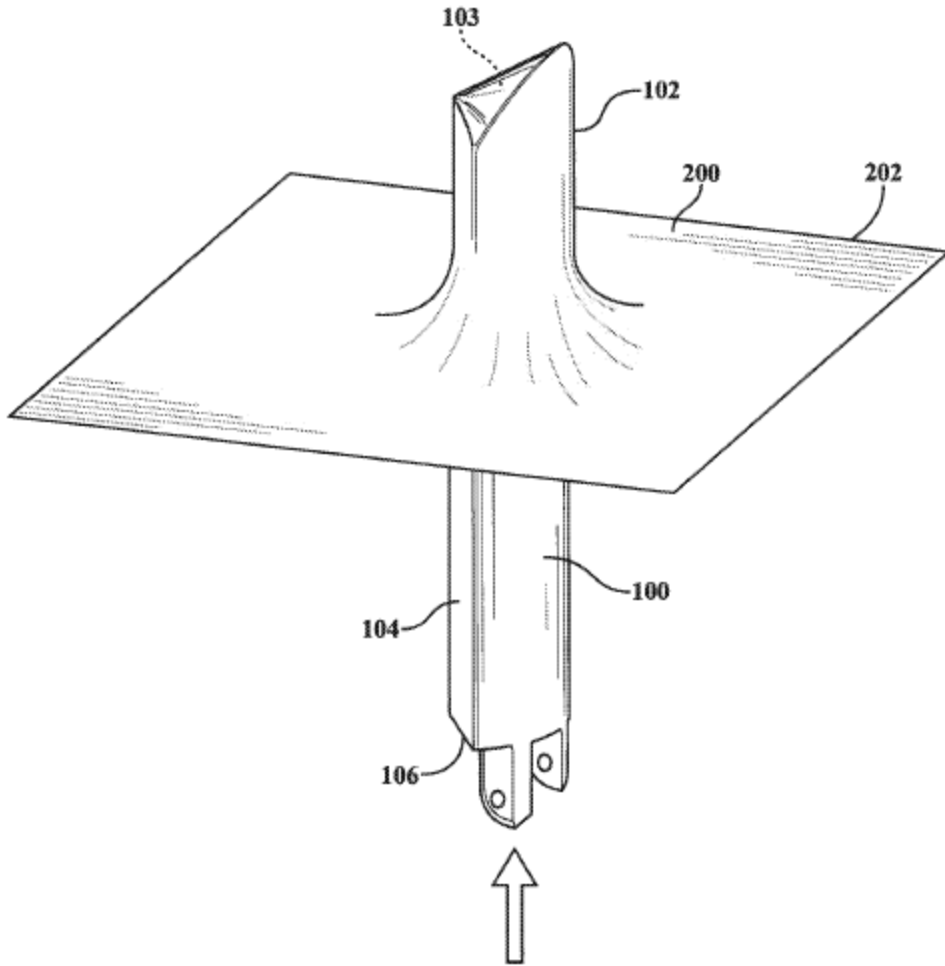


FIG. 2A

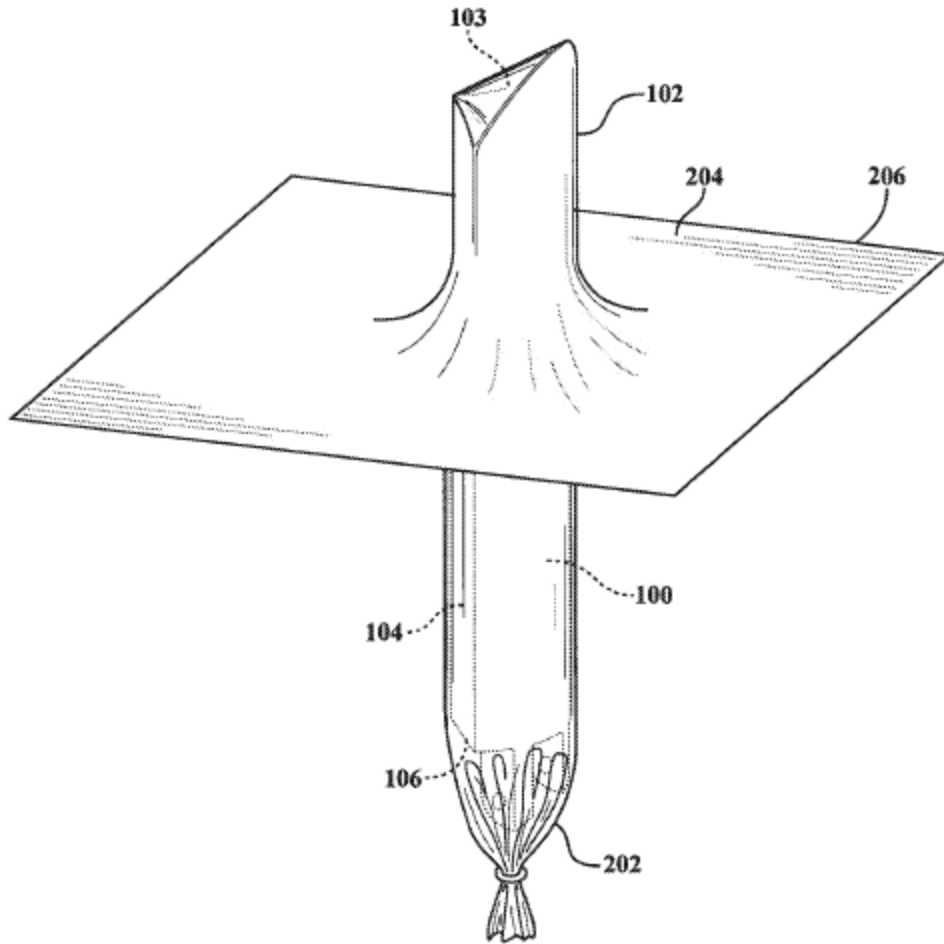


FIG. 2B

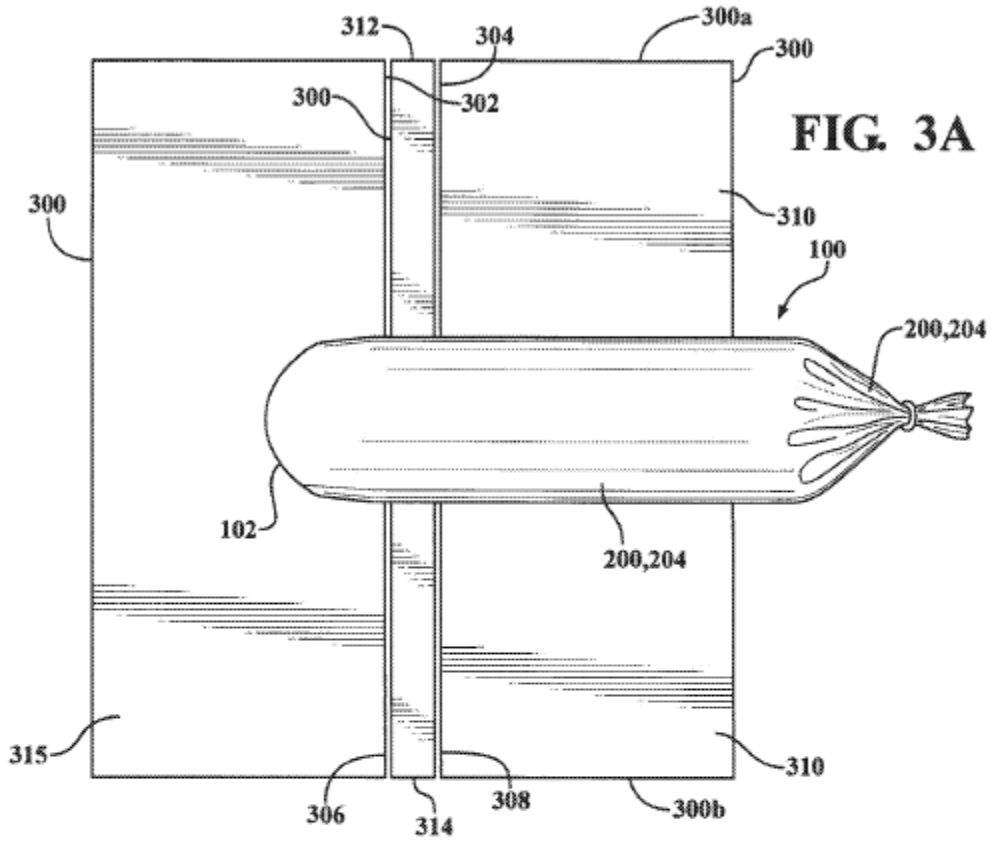


FIG. 3A

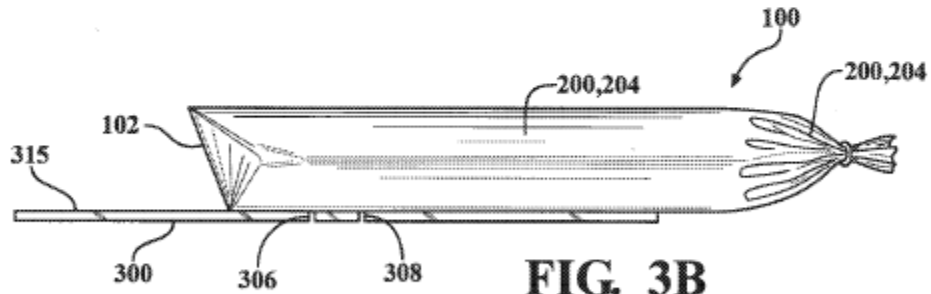


FIG. 3B

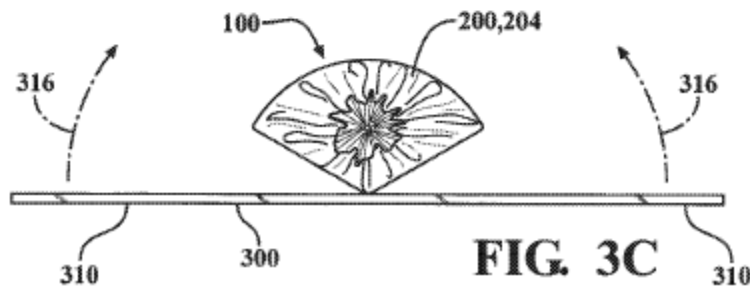
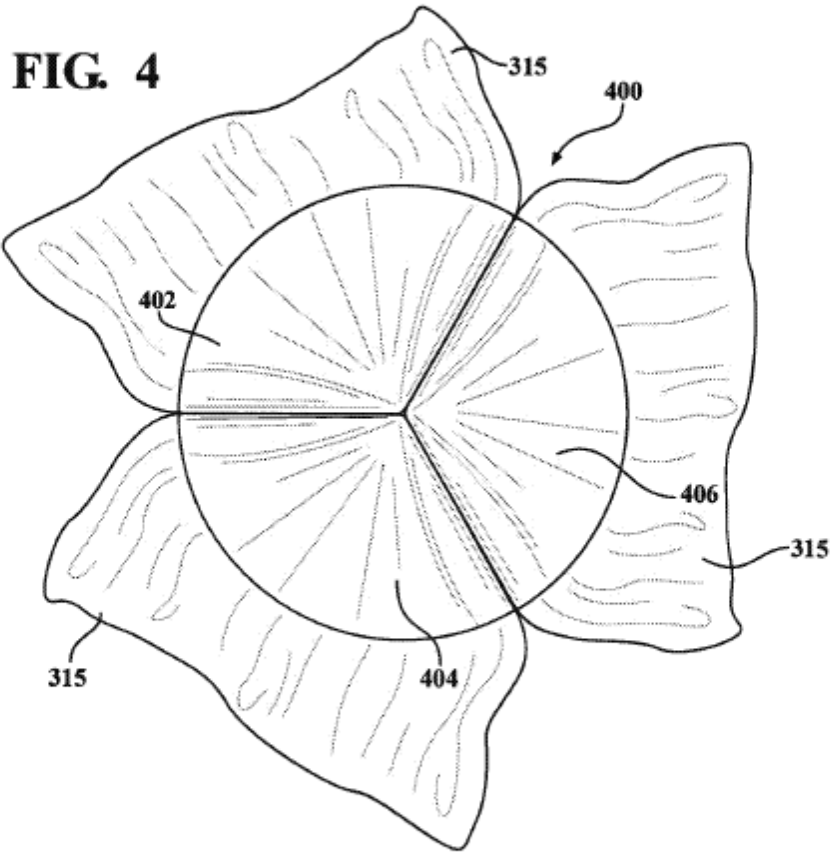
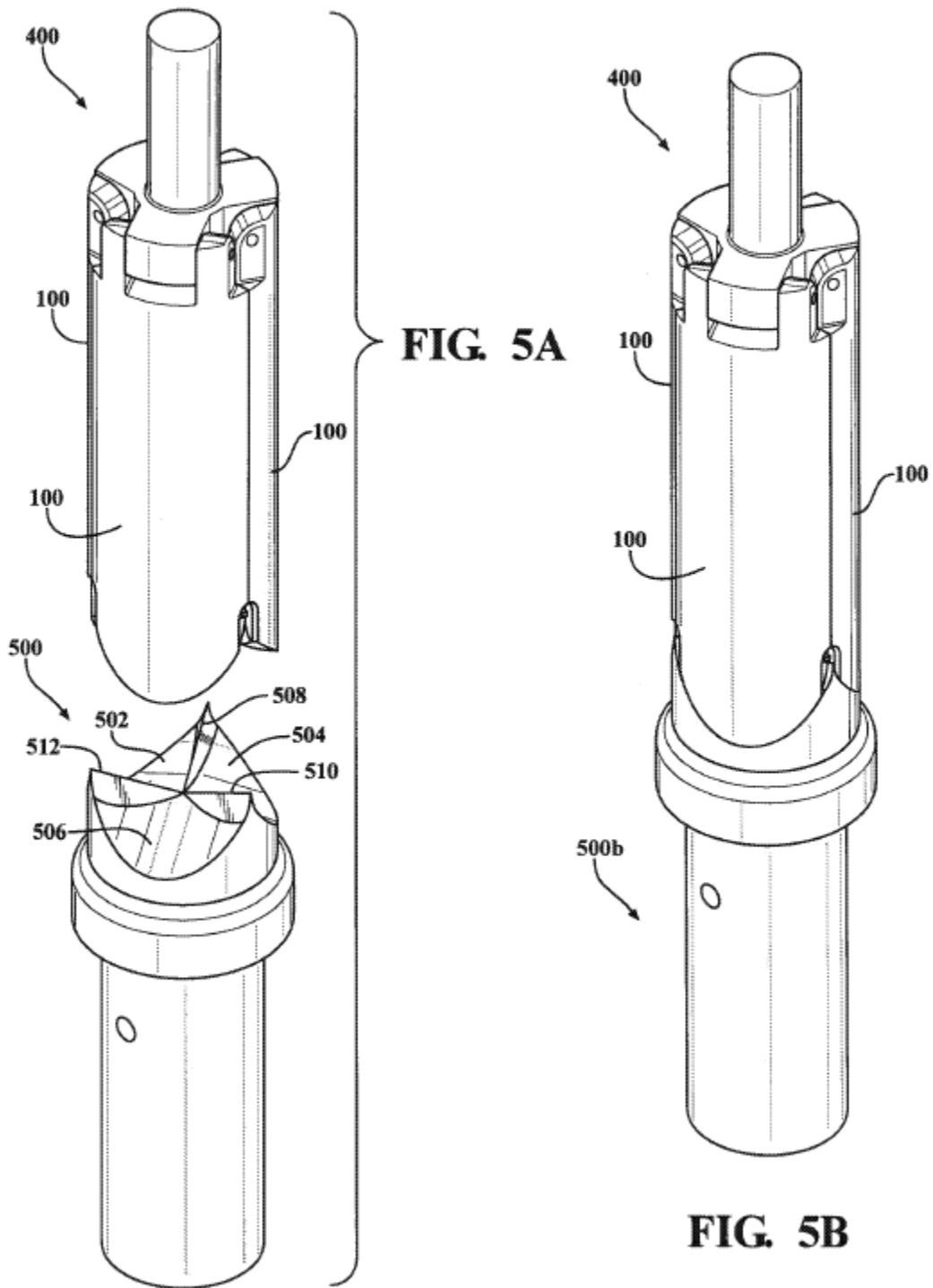


FIG. 3C





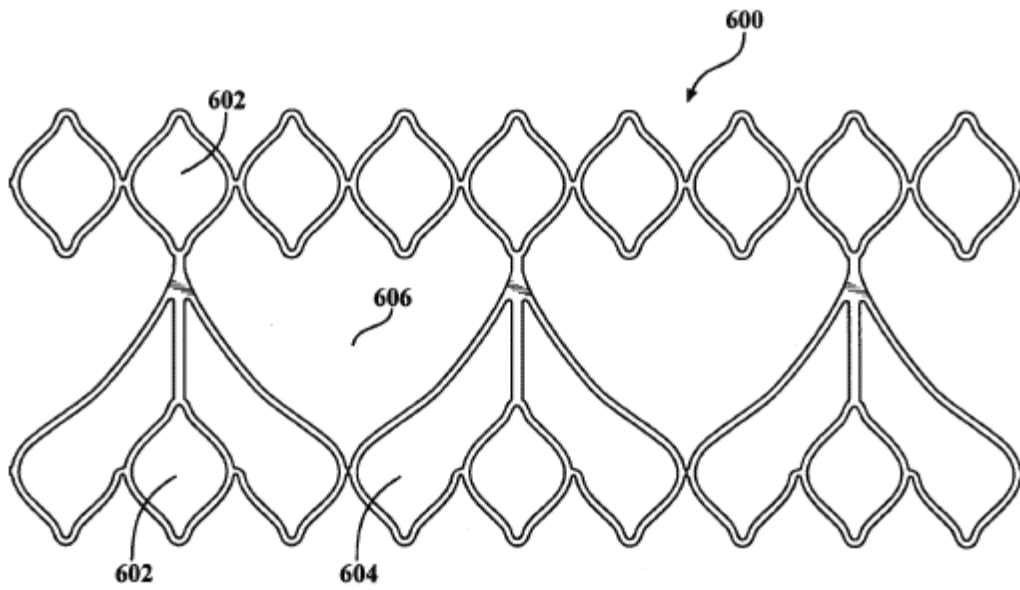


FIG. 6A

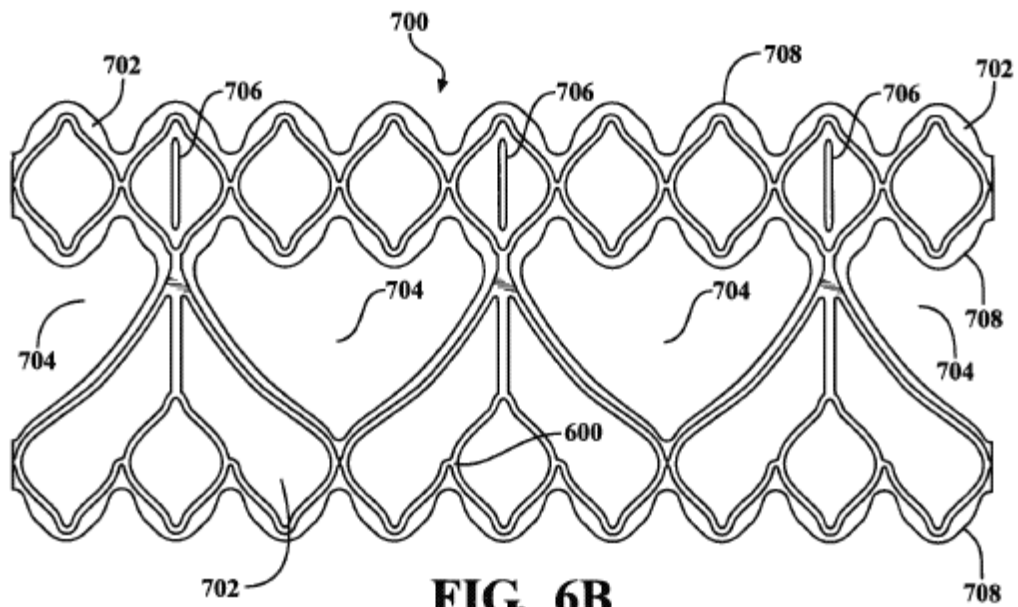


FIG. 6B

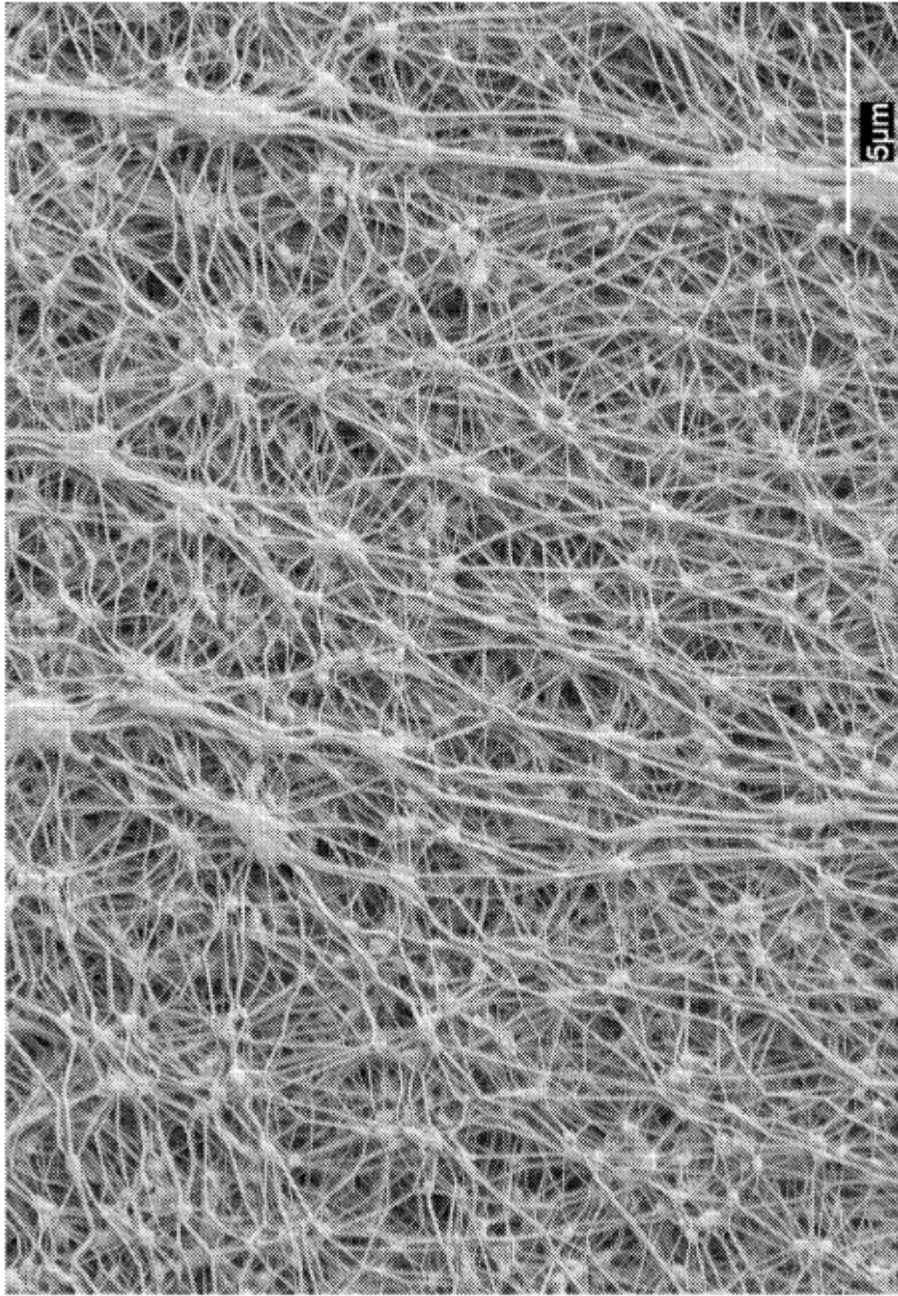


FIG. 7A

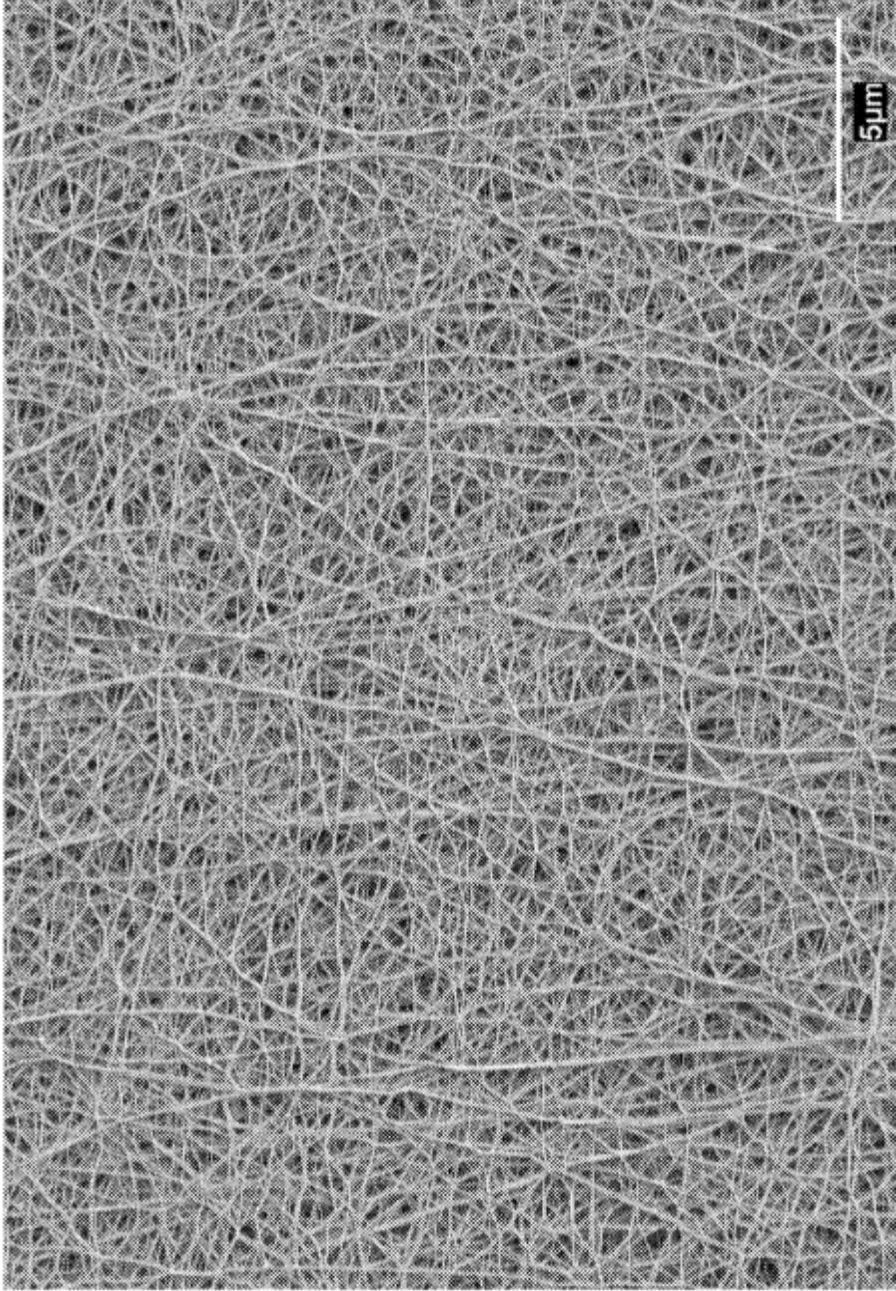


FIG. 7B

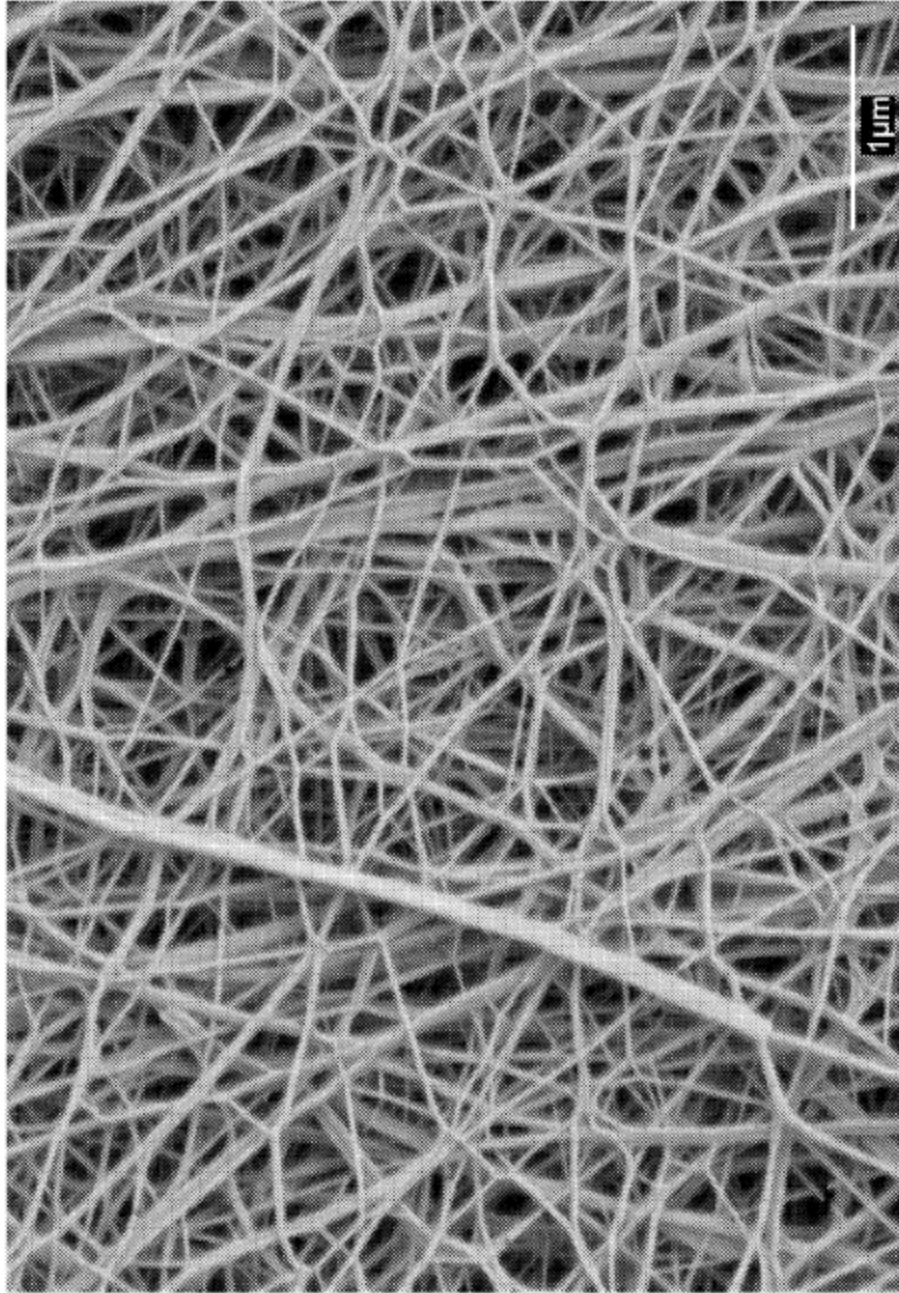
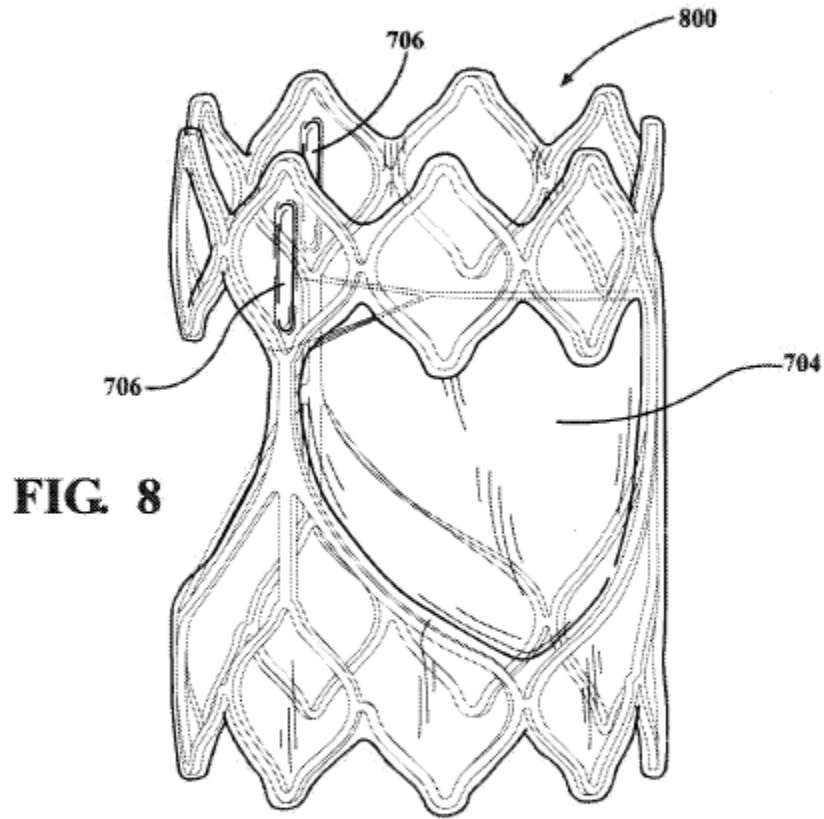


FIG. 7C



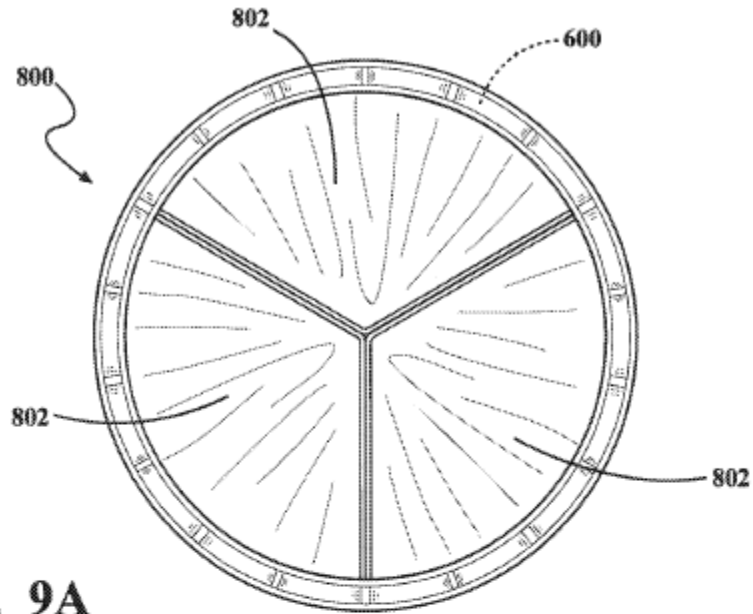


FIG. 9A

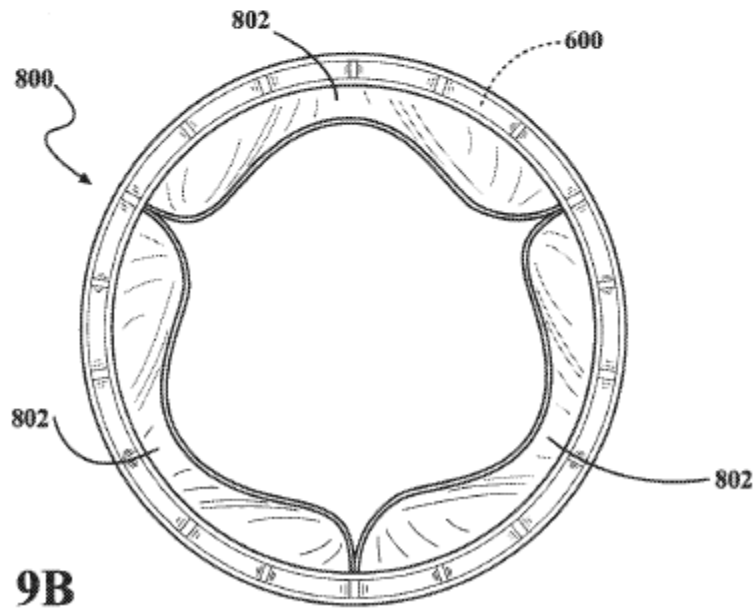


FIG. 9B

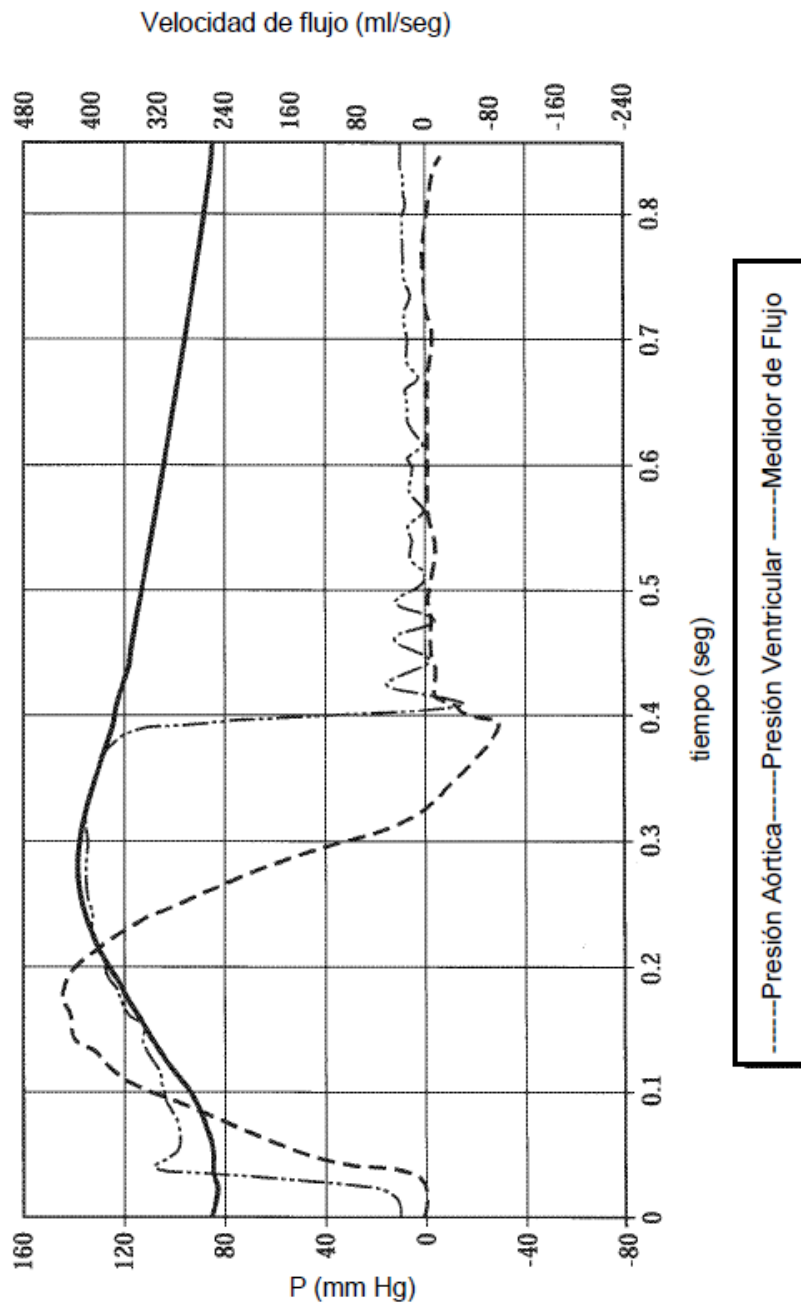


FIG. 10

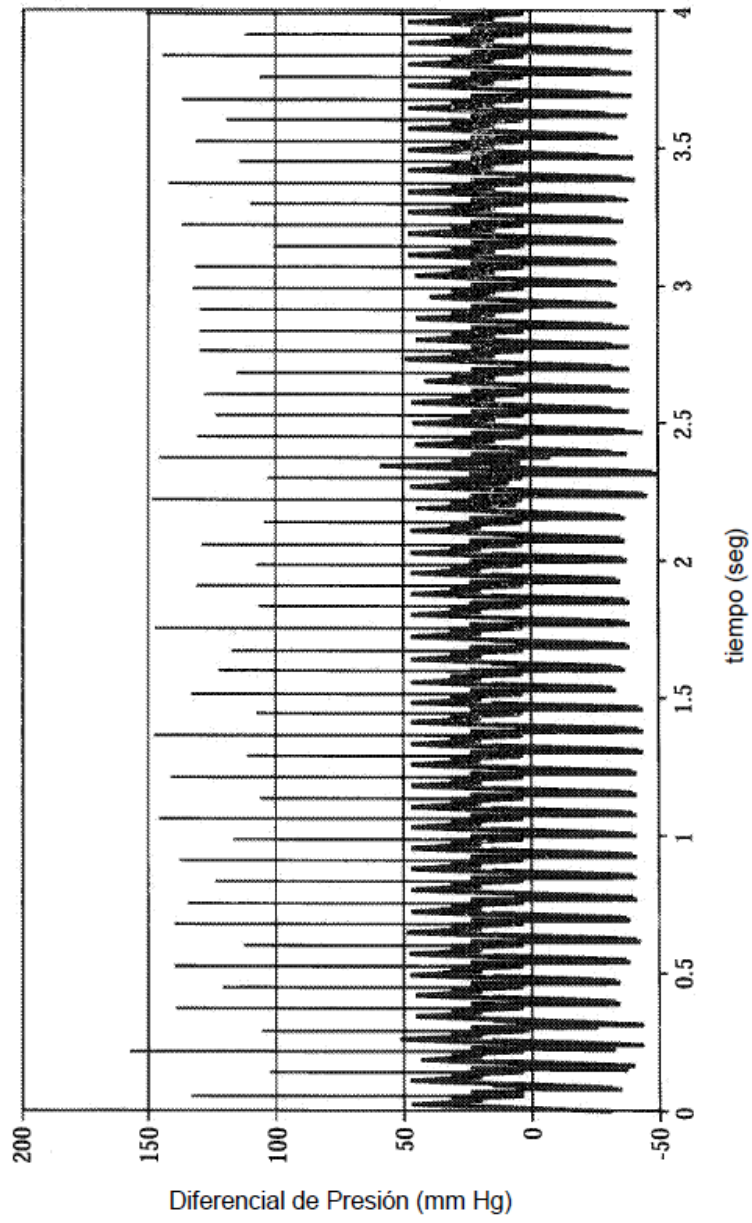


FIG. 11A

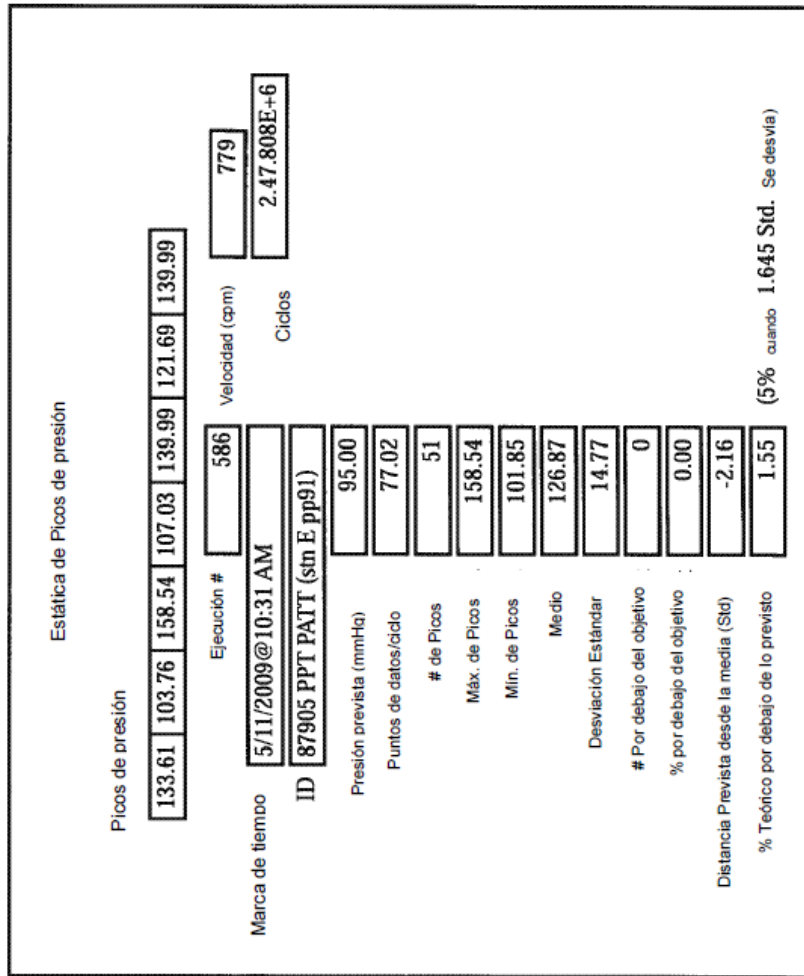


FIG. 11B

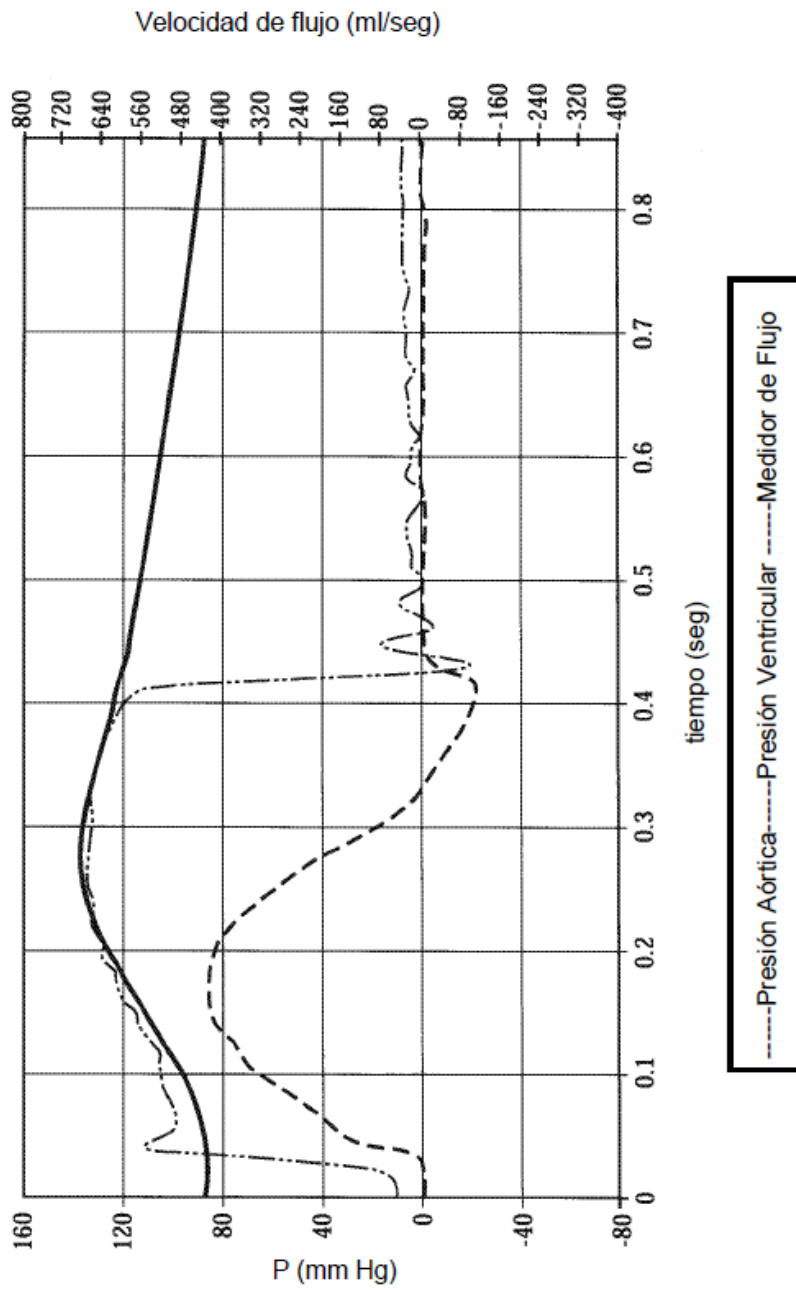


FIG. 12A

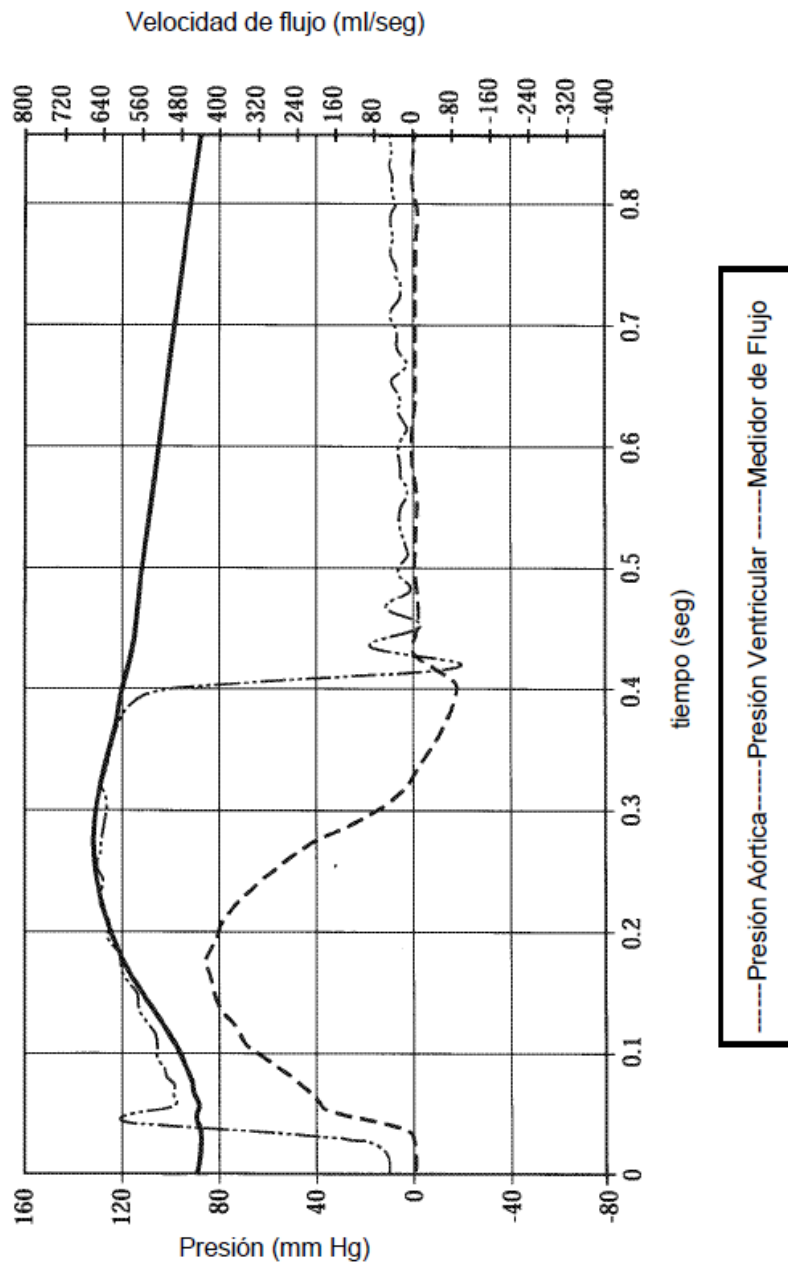


FIG. 12B

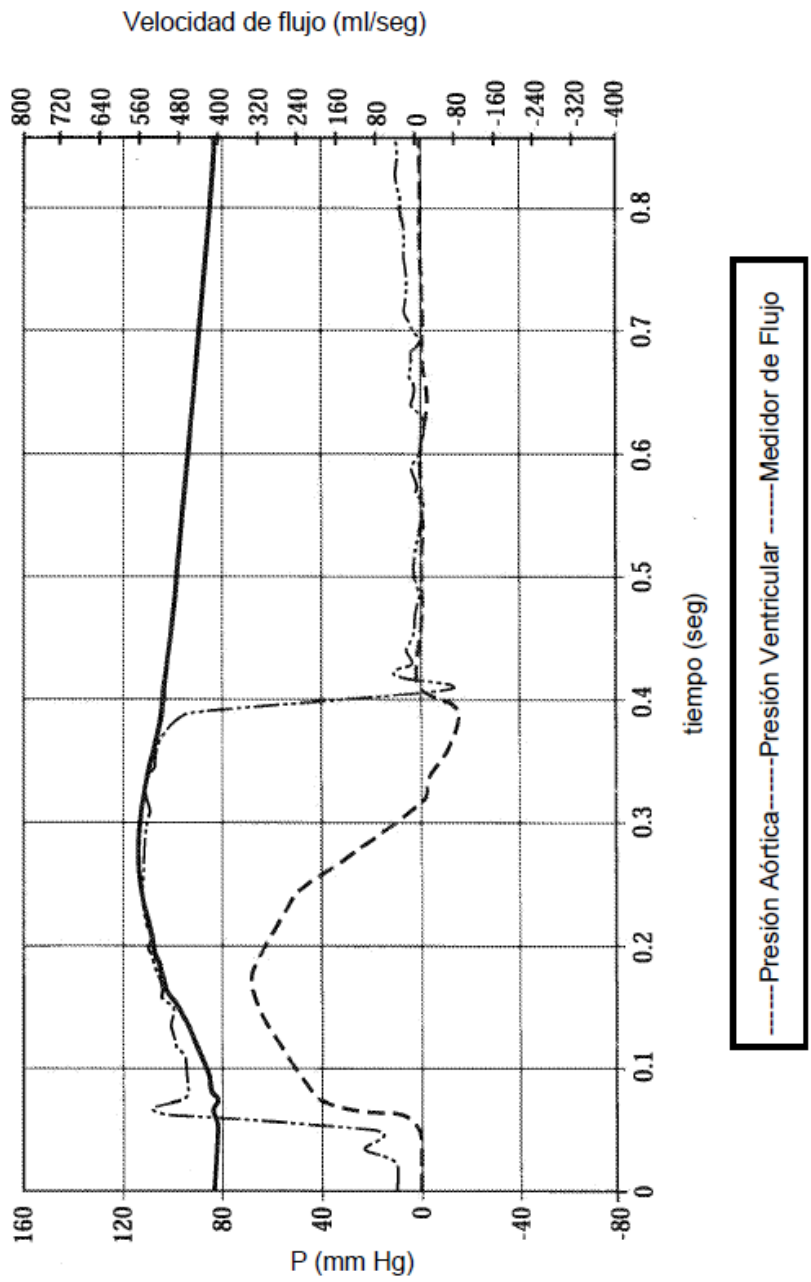


FIG. 13A

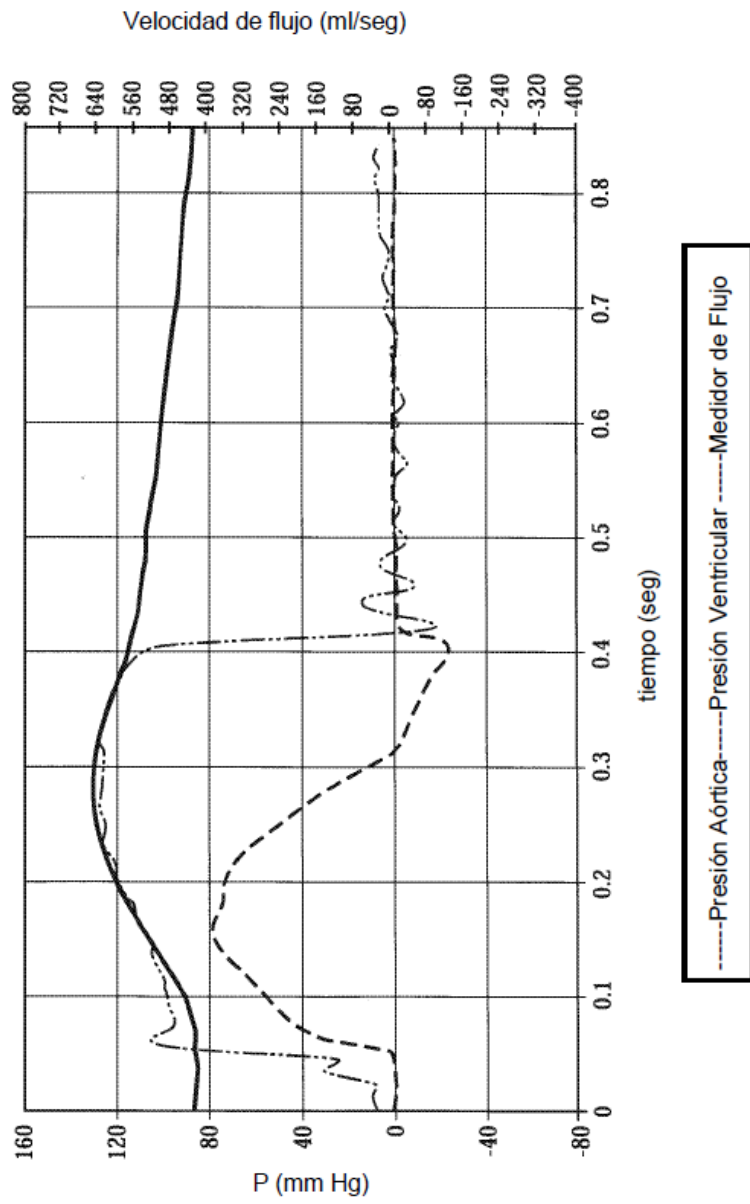


FIG. 13B

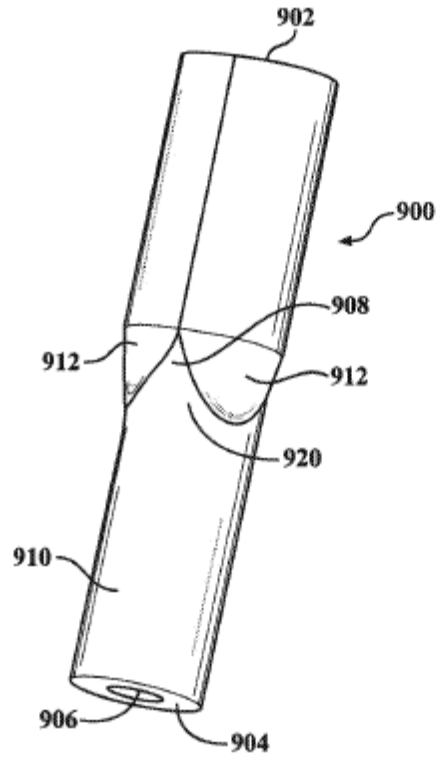


FIG. 14

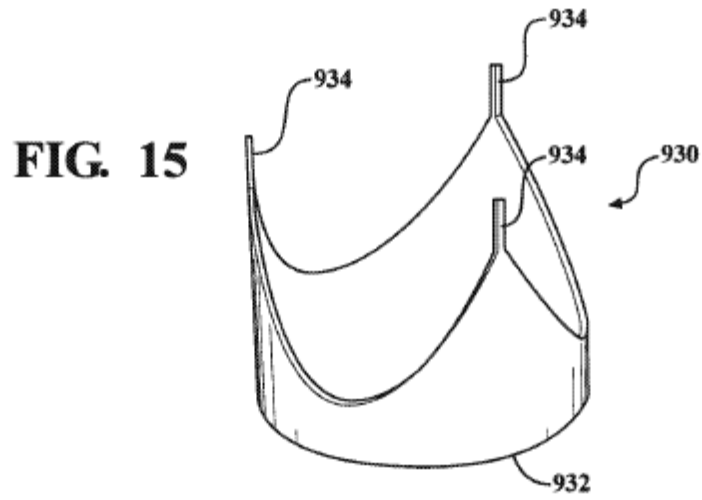


FIG. 15

FIG. 16

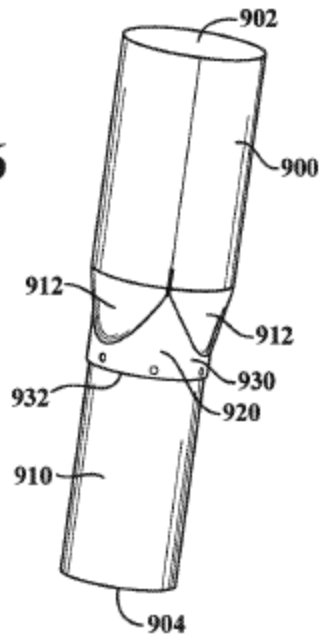


FIG. 17

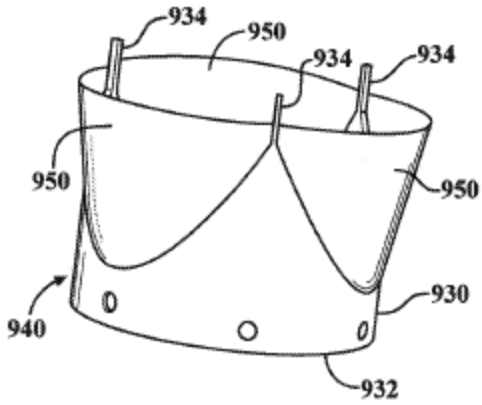


FIG. 18

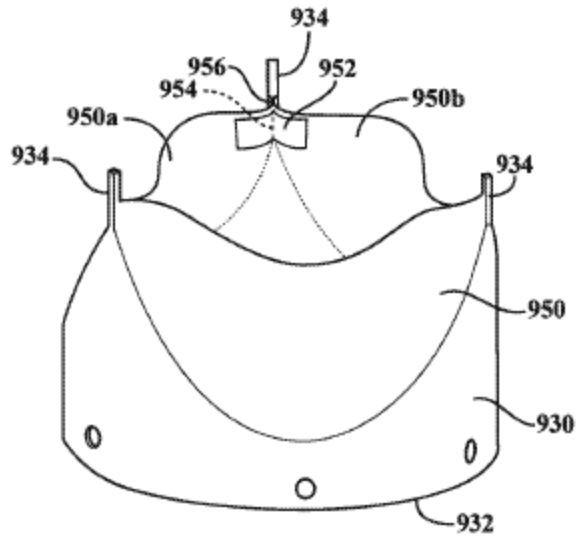


FIG. 19

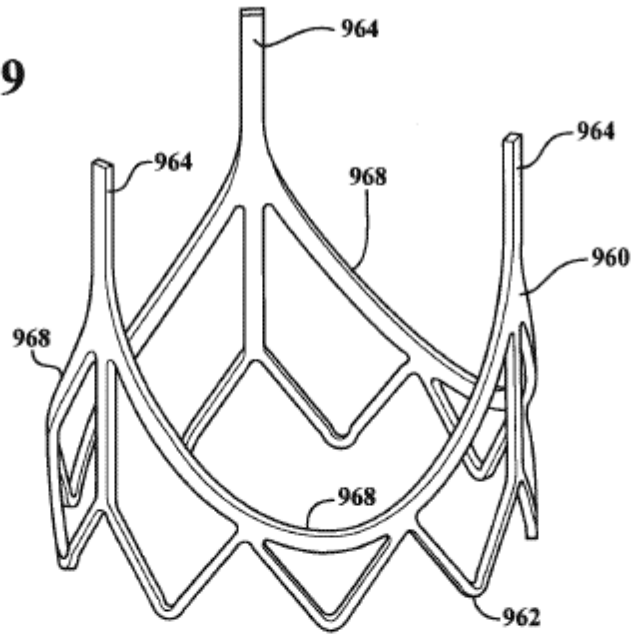


FIG. 20

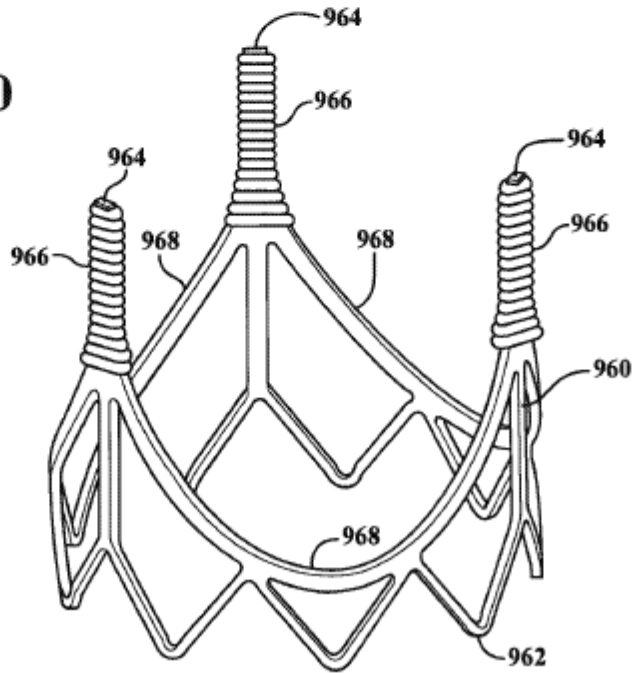


FIG. 21

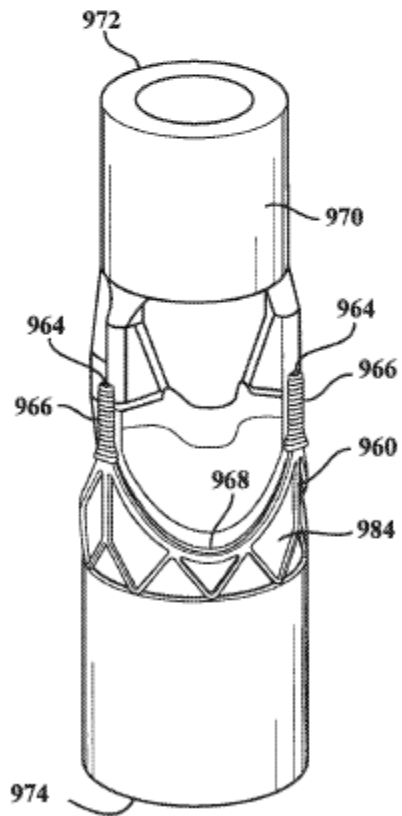
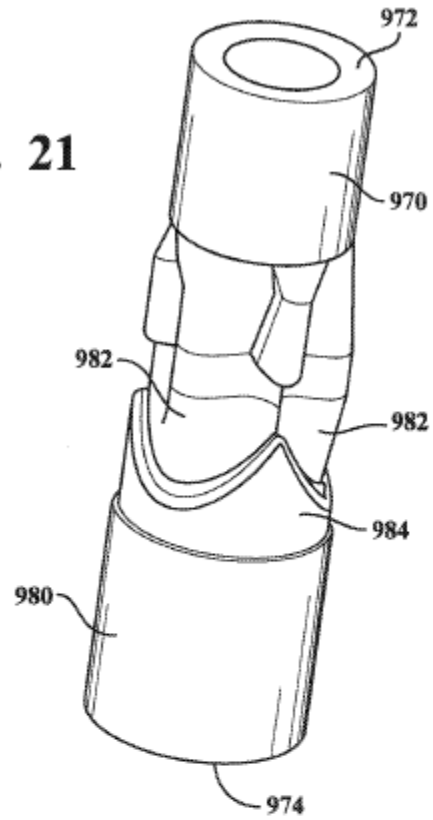


FIG. 22

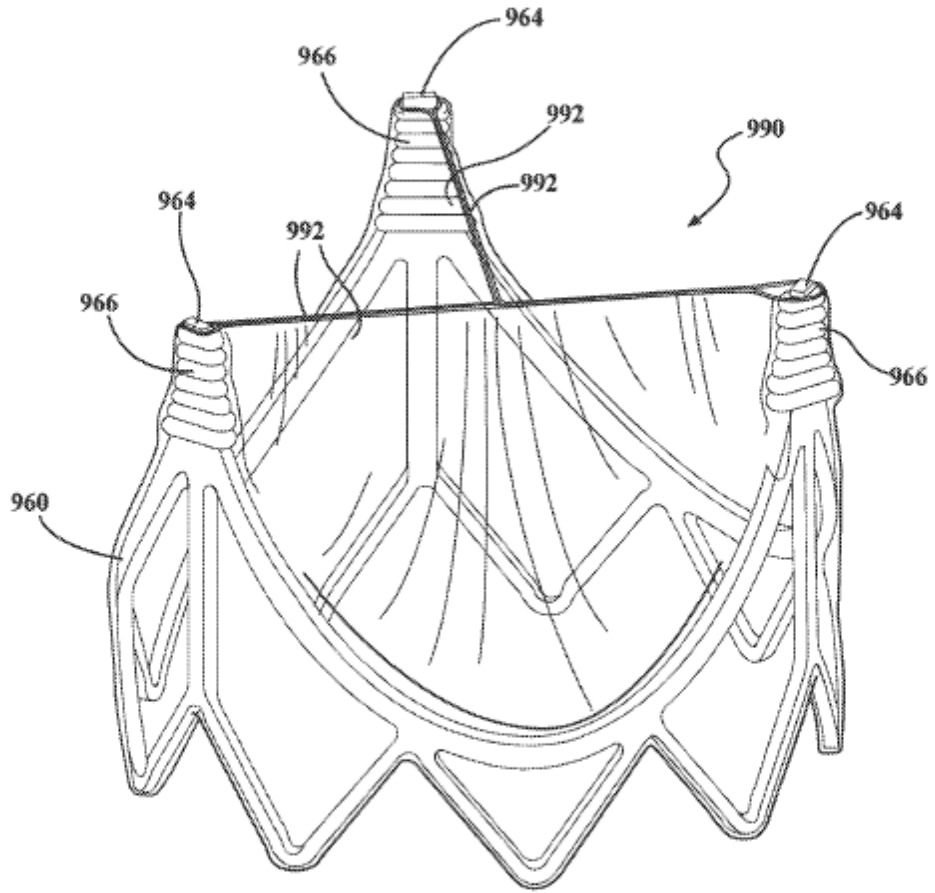


FIG. 23

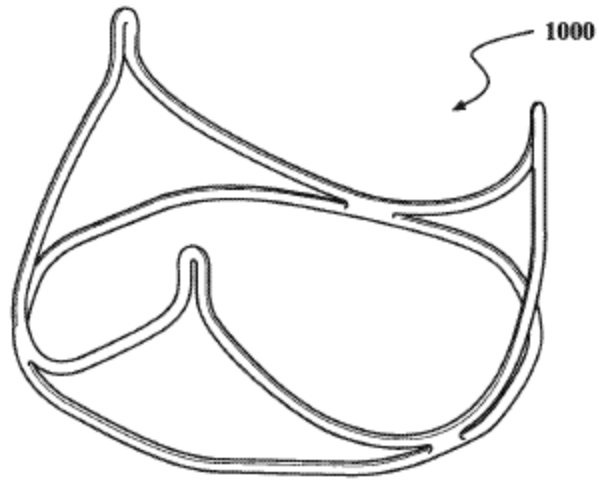


FIG. 24

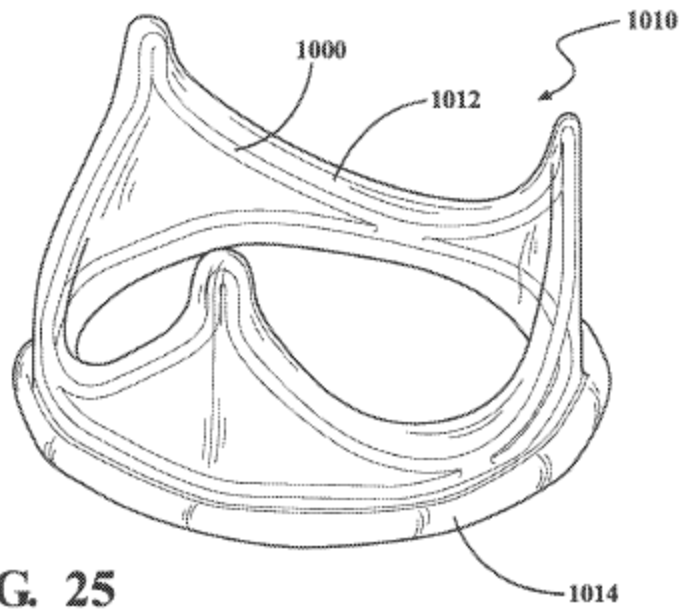


FIG. 25

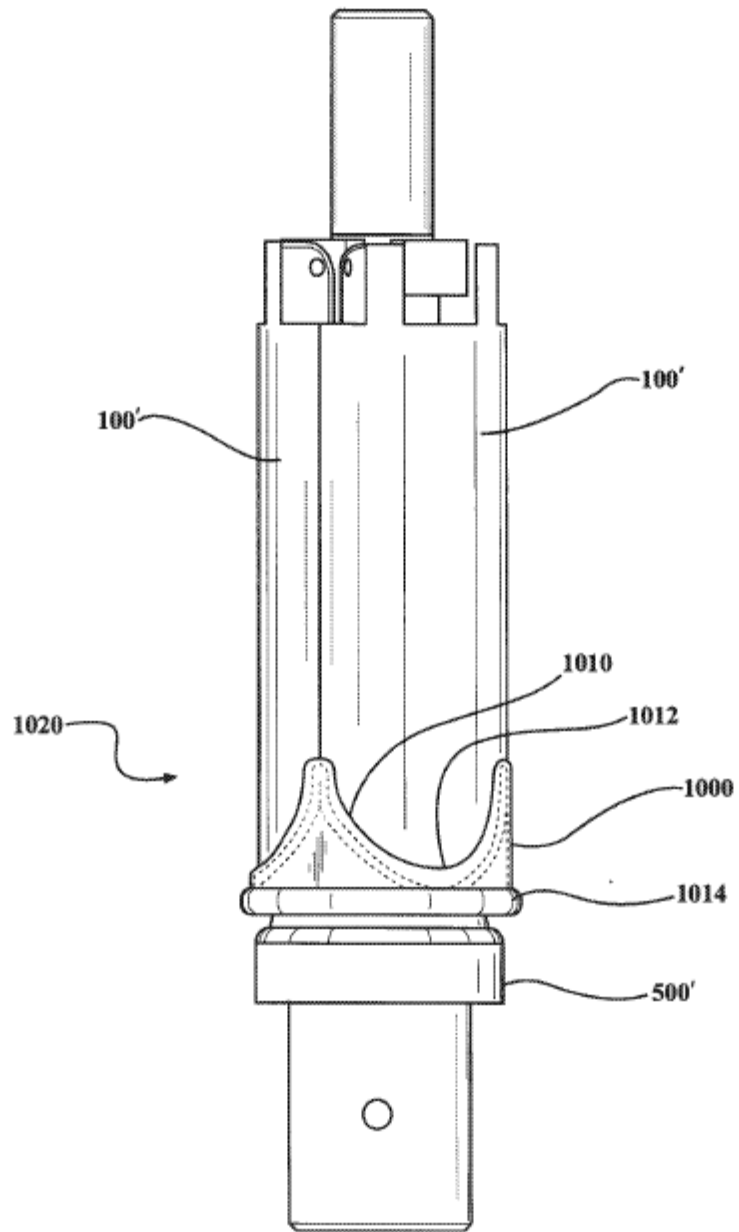


FIG. 26A

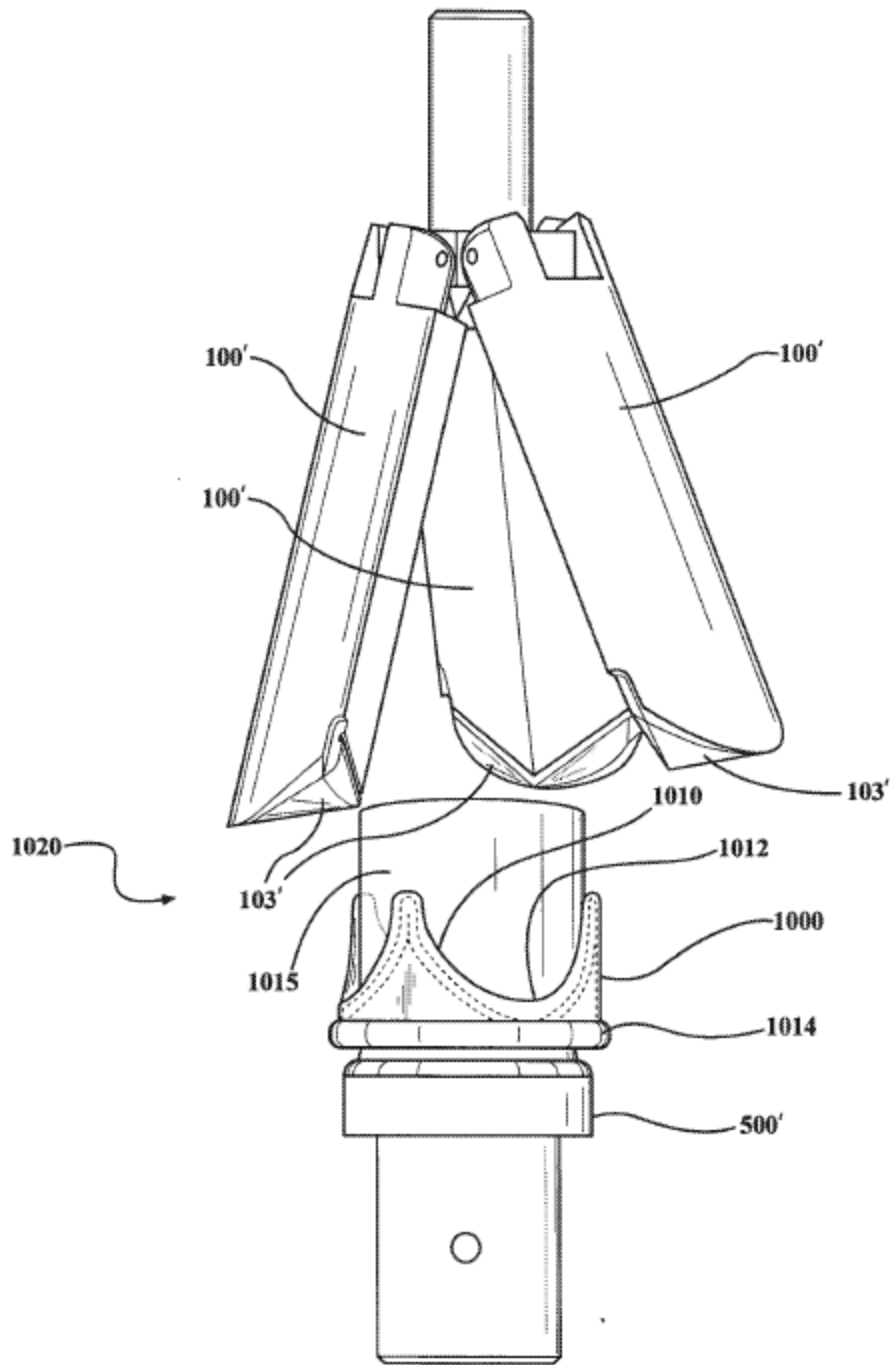


FIG. 26B

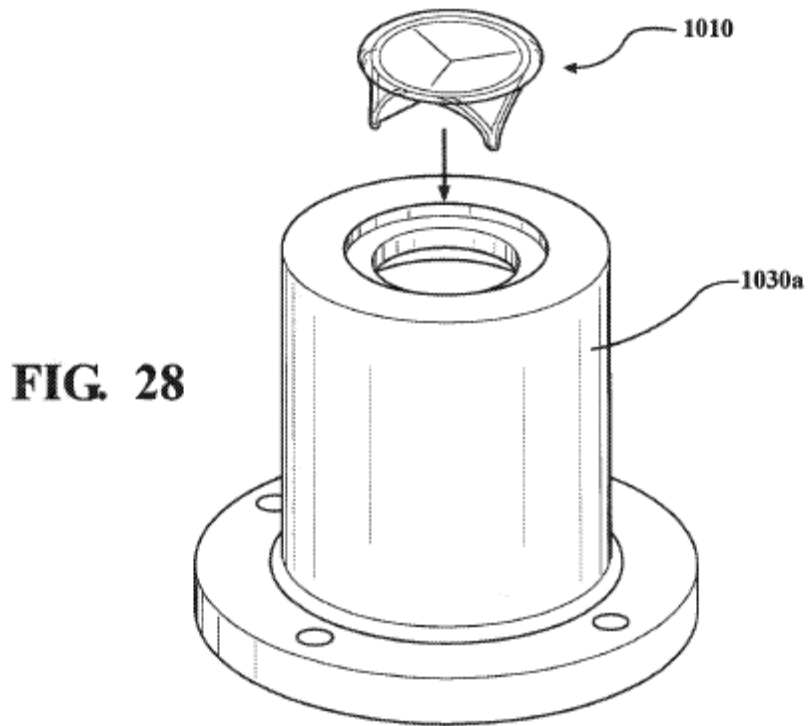
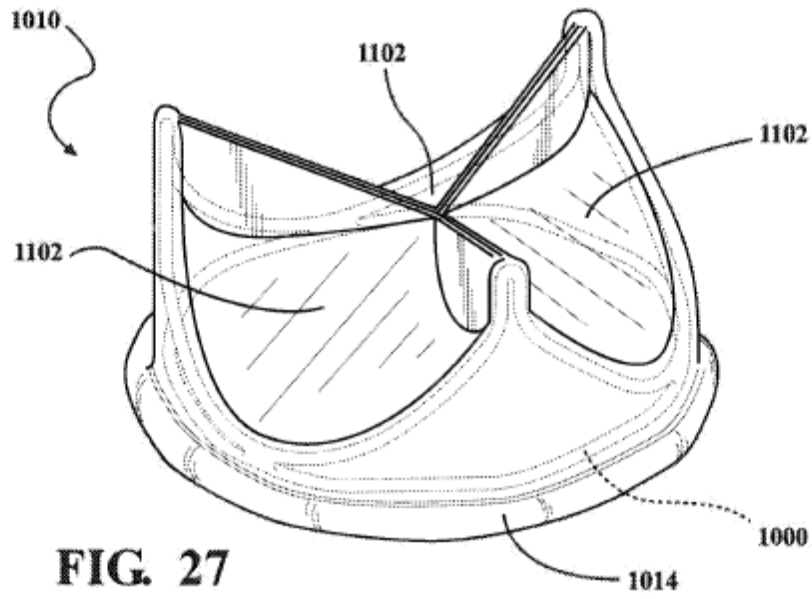


FIG. 29

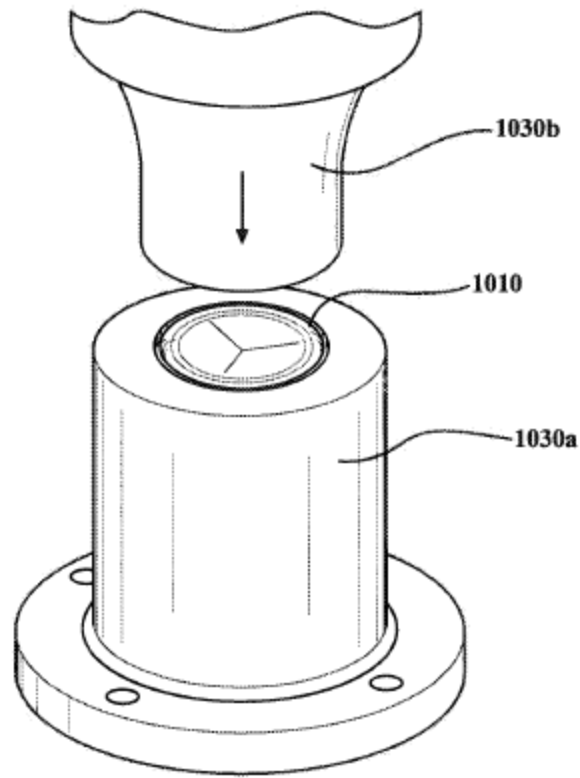
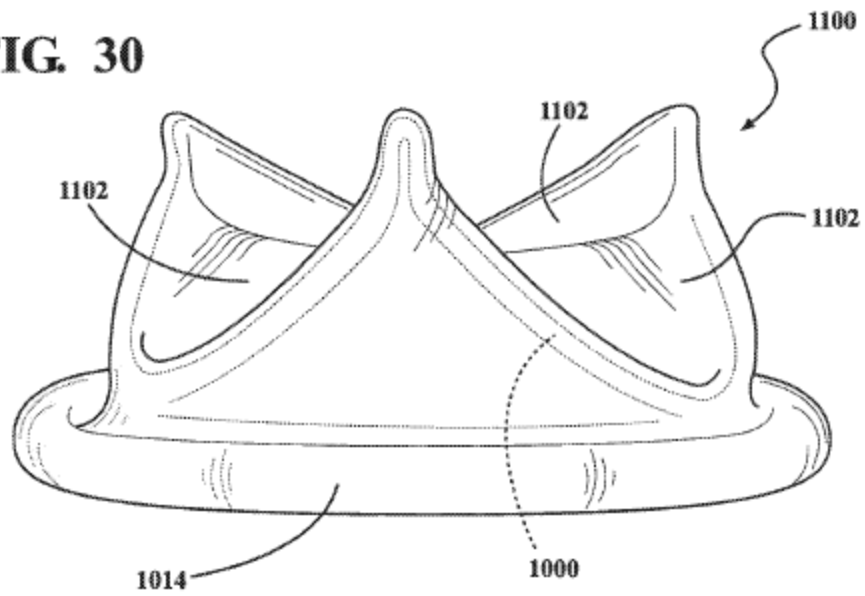
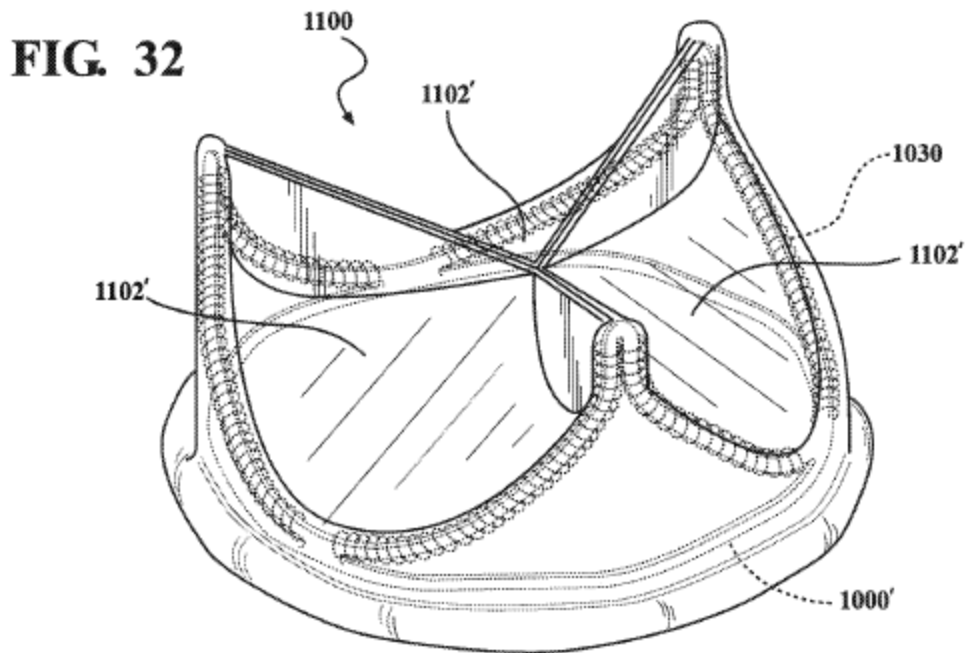
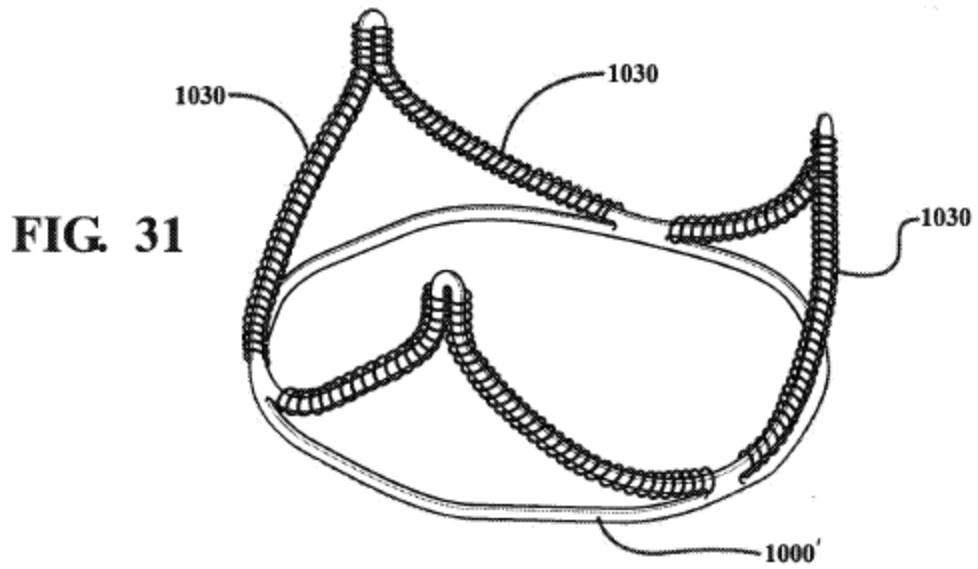


FIG. 30





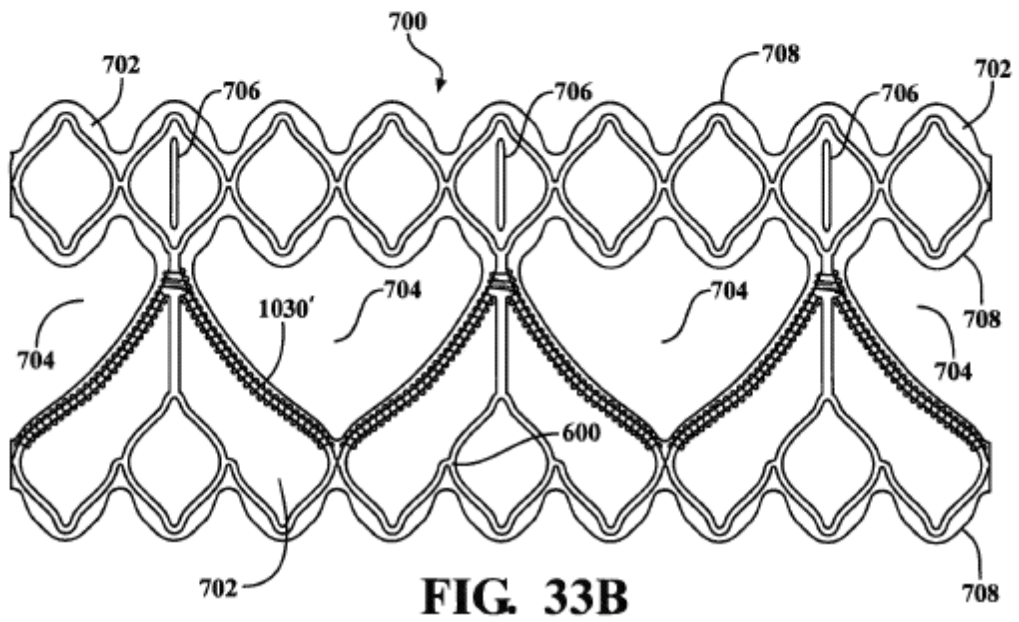
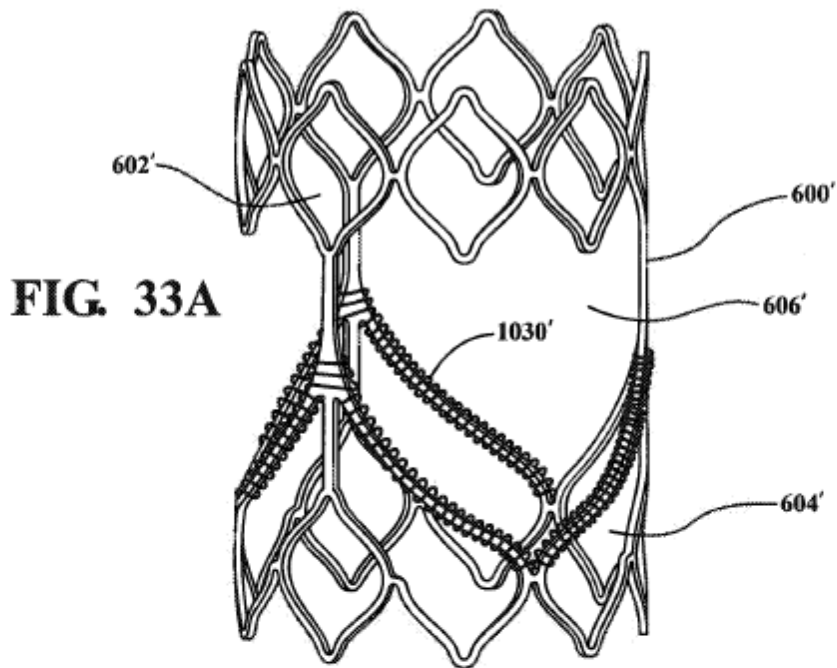


FIG. 34

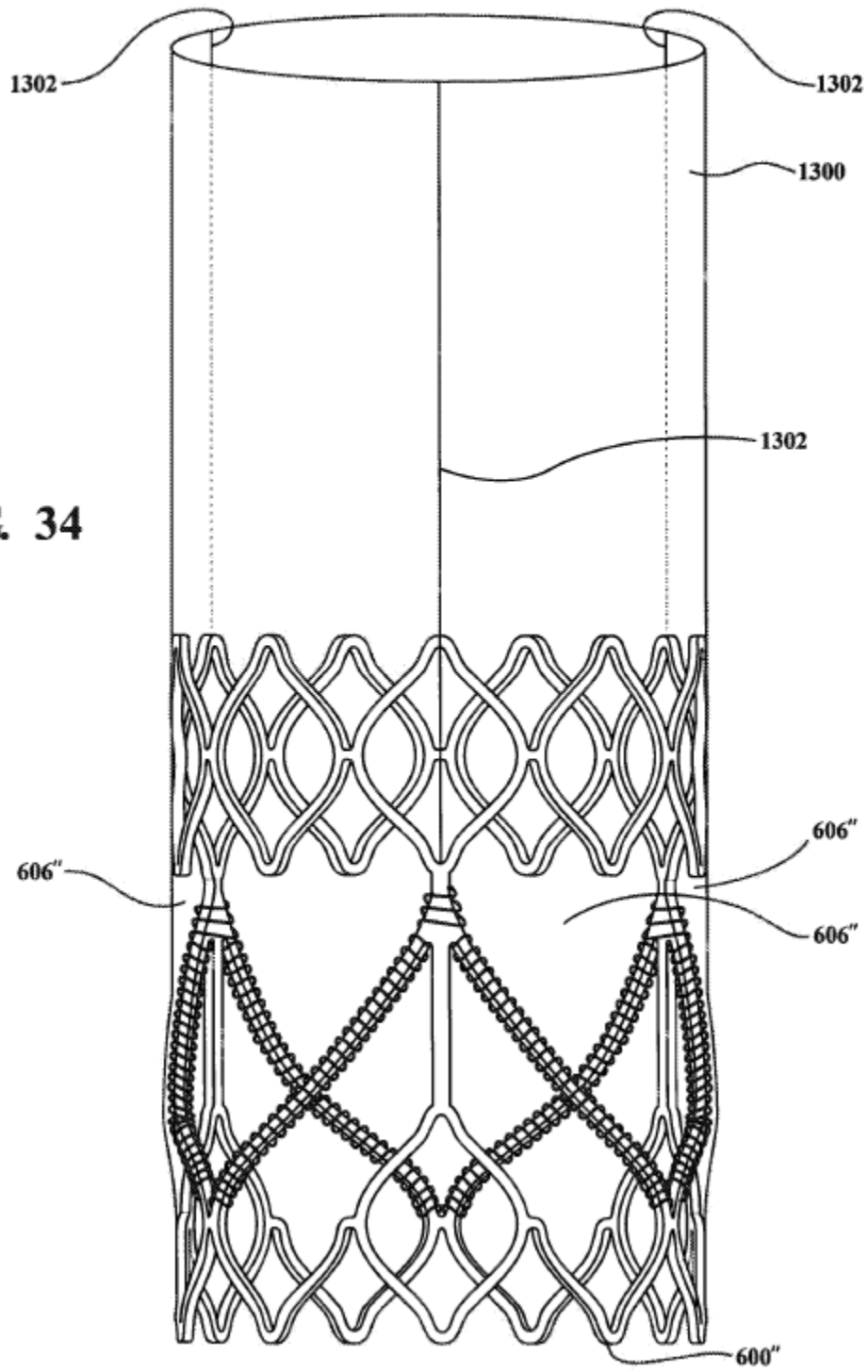
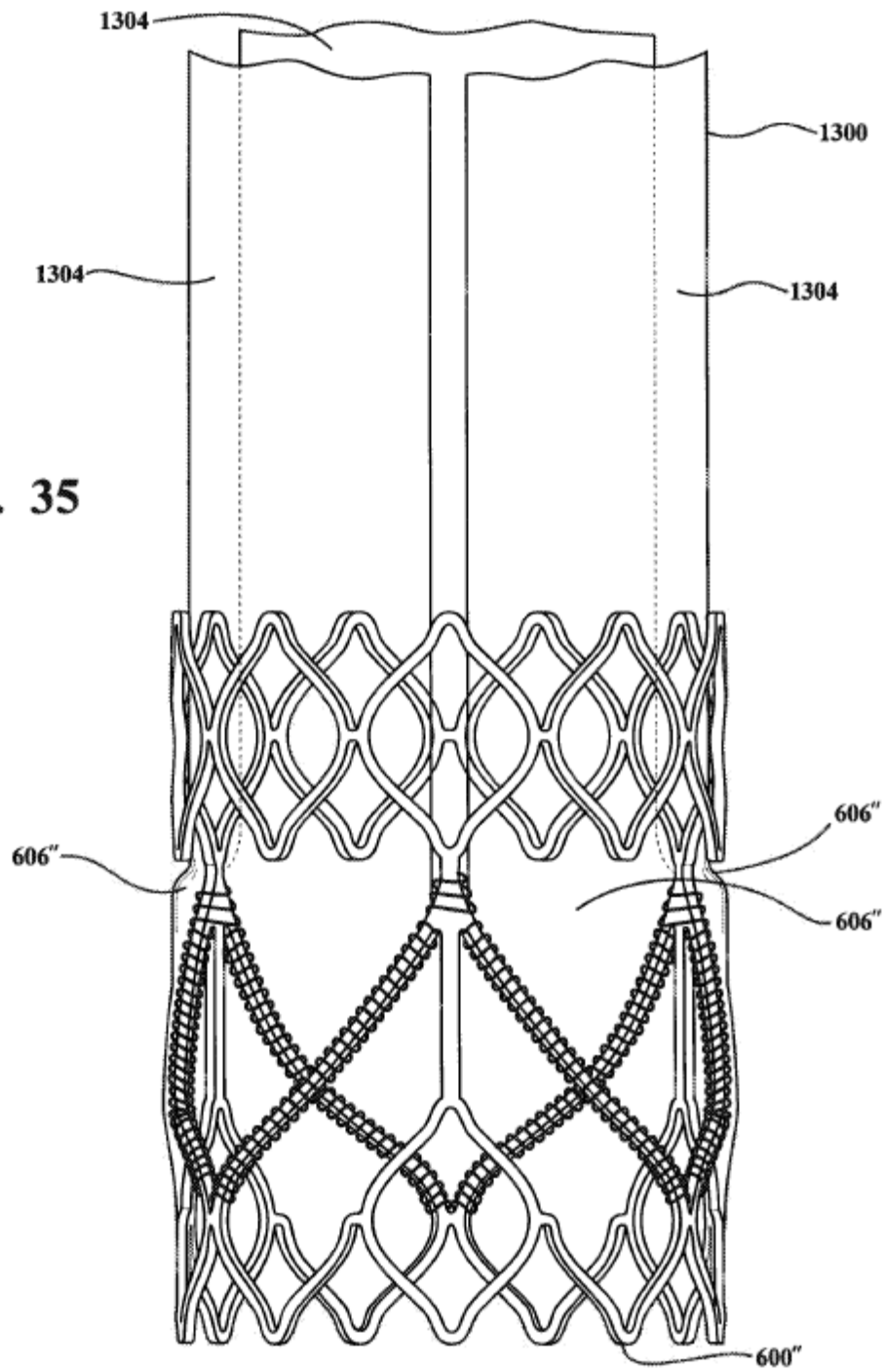


FIG. 35



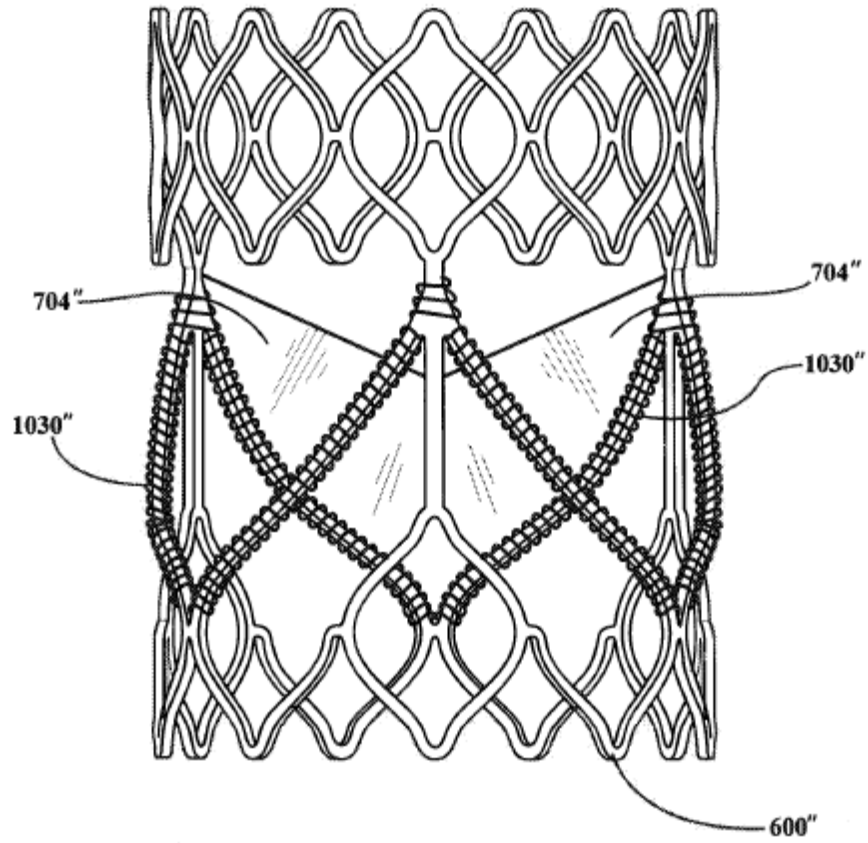


FIG. 36

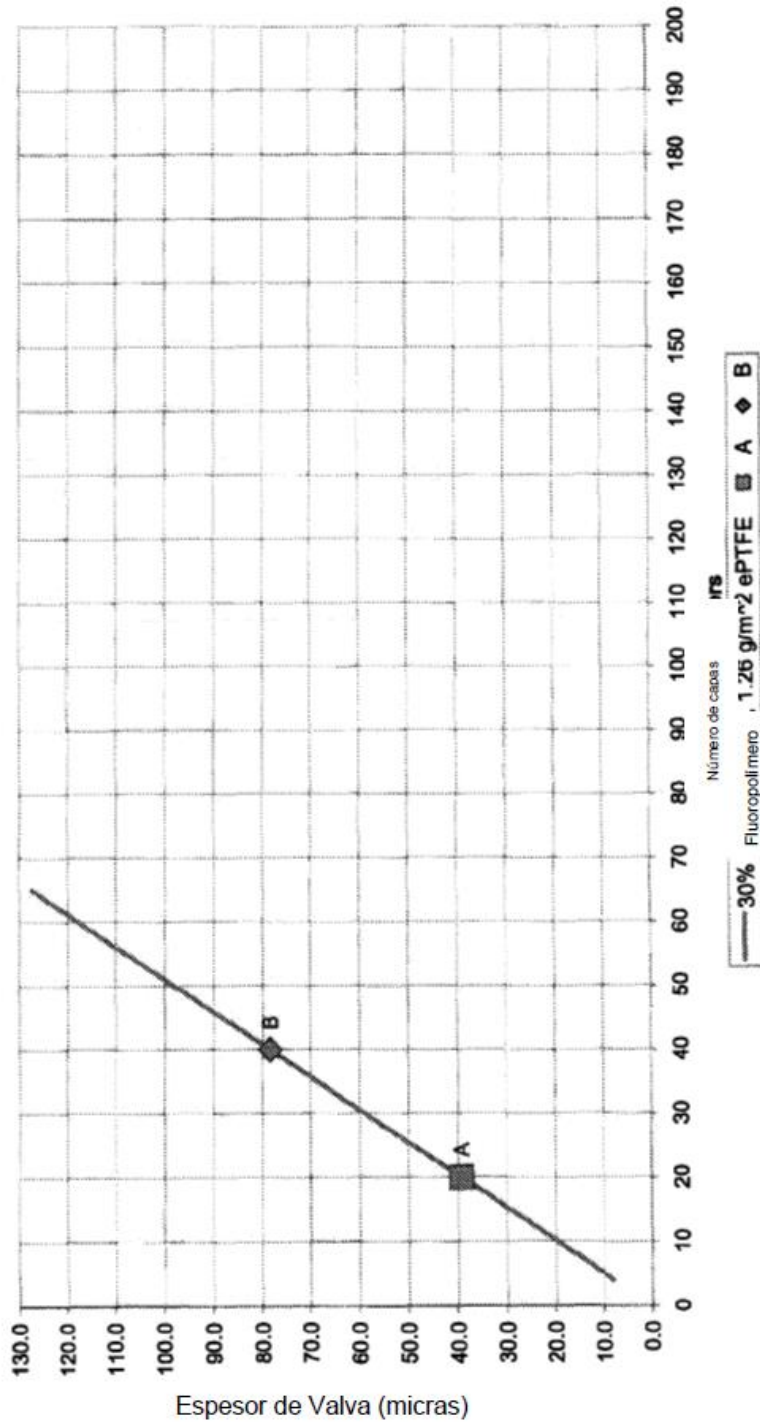


FIG. 37

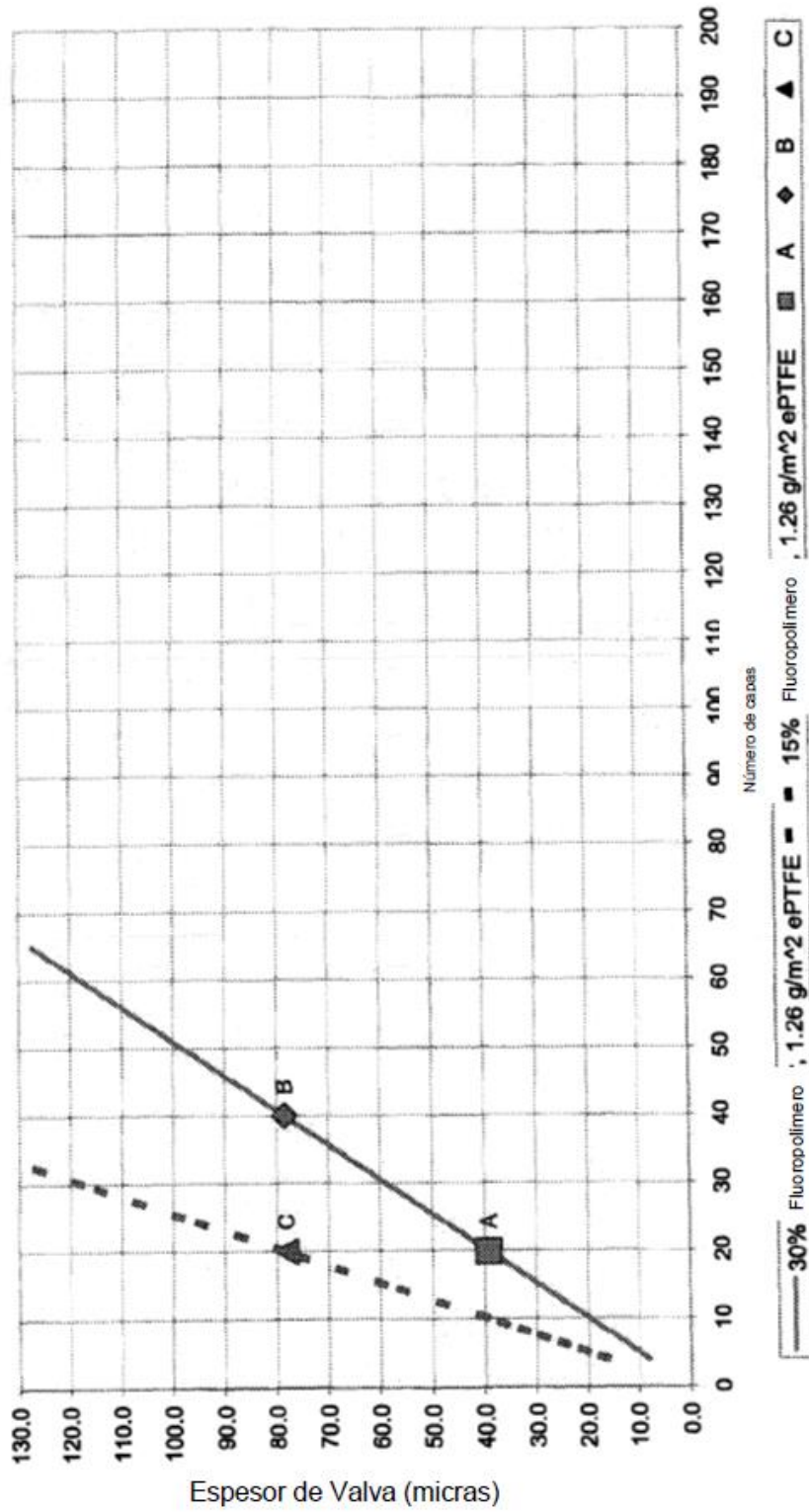


FIG. 38

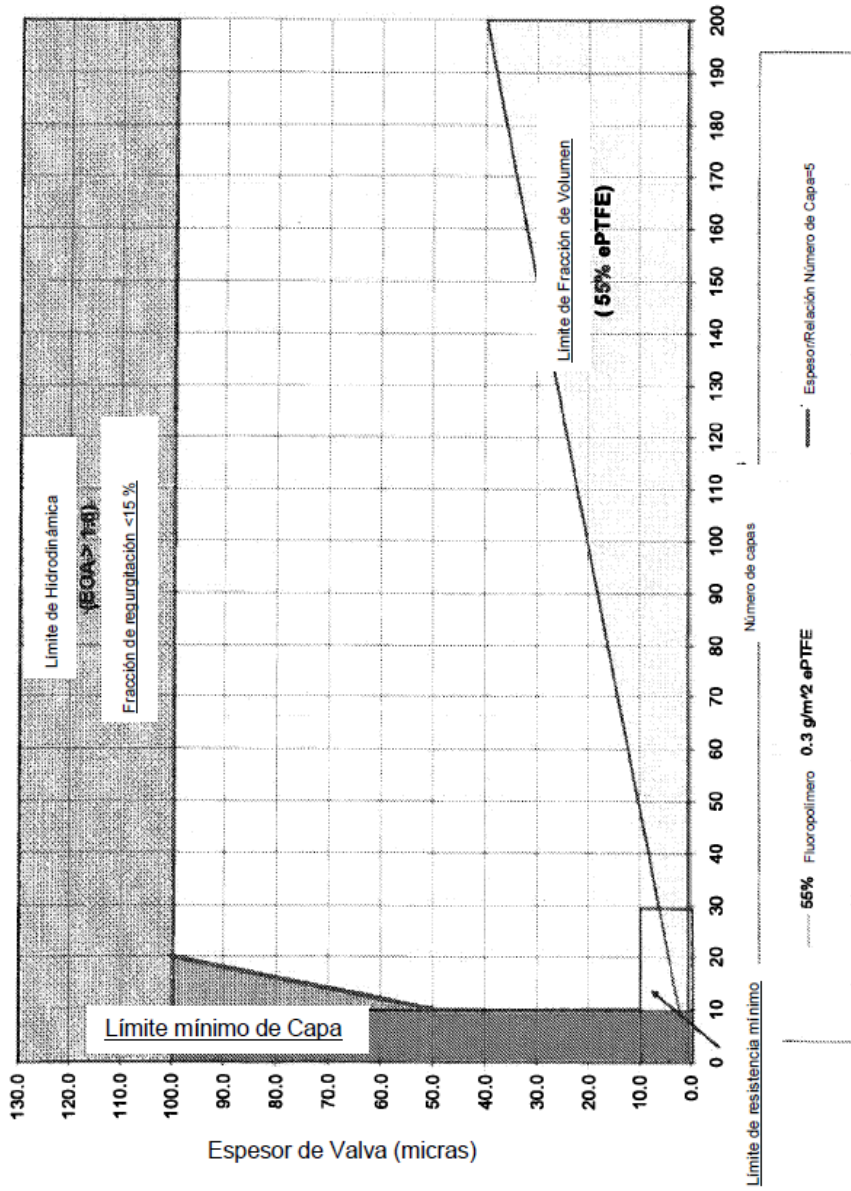


FIG. 39

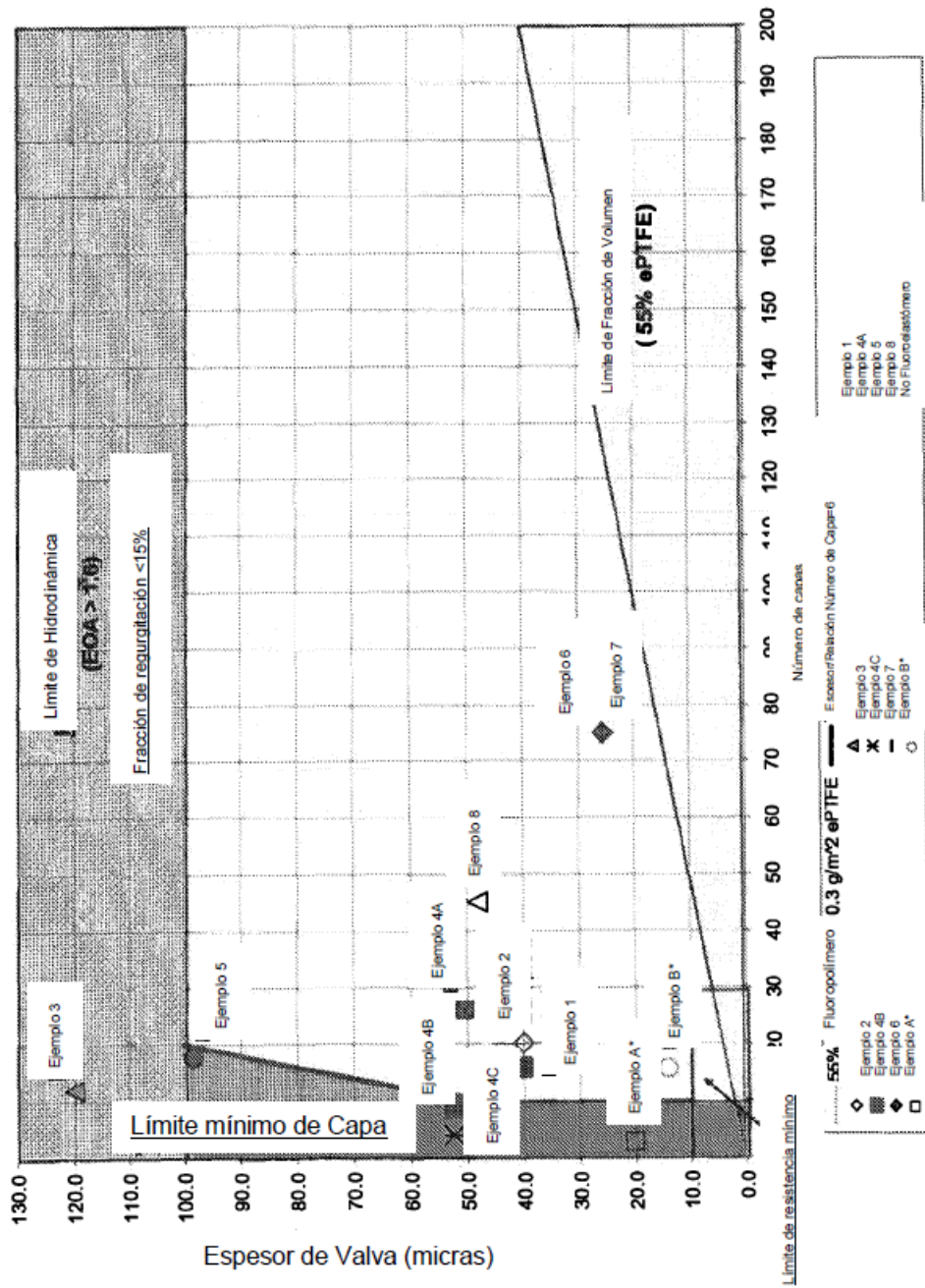


FIG. 40

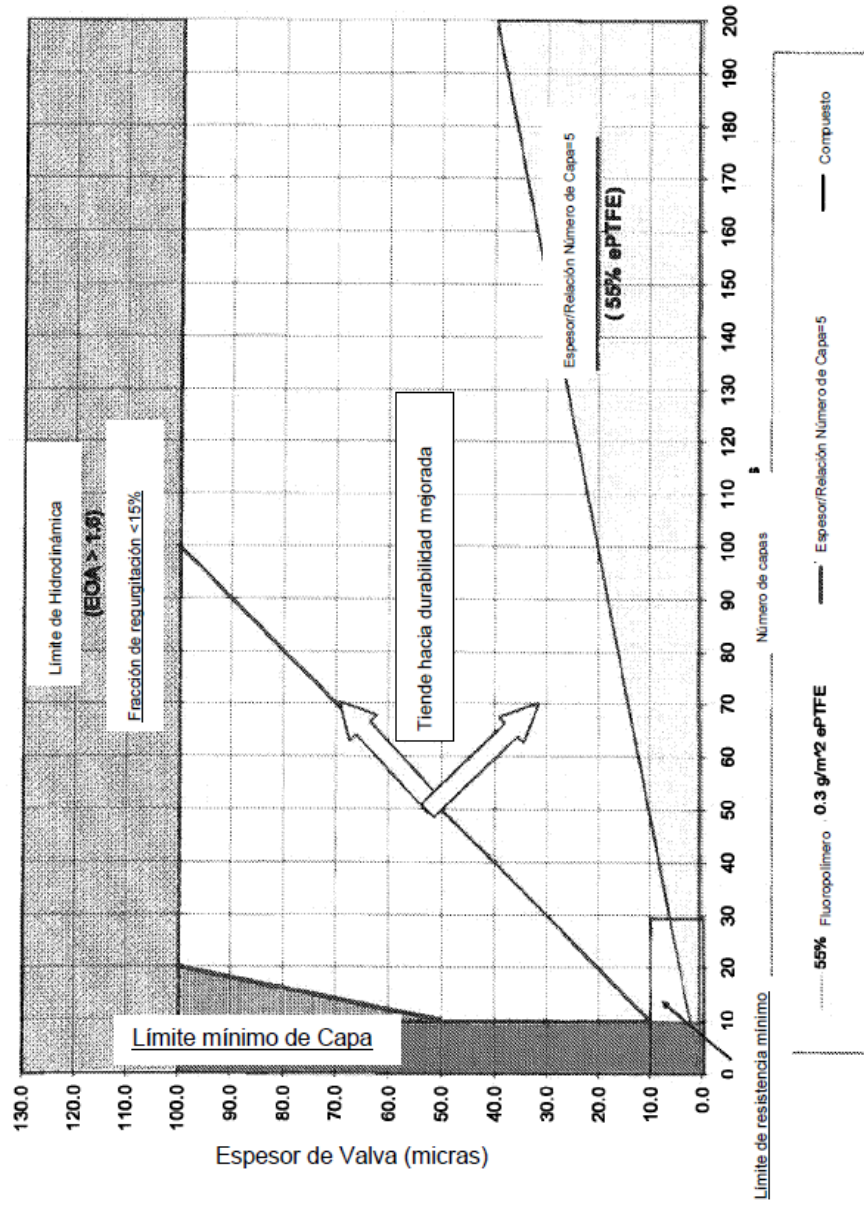


FIG. 41A

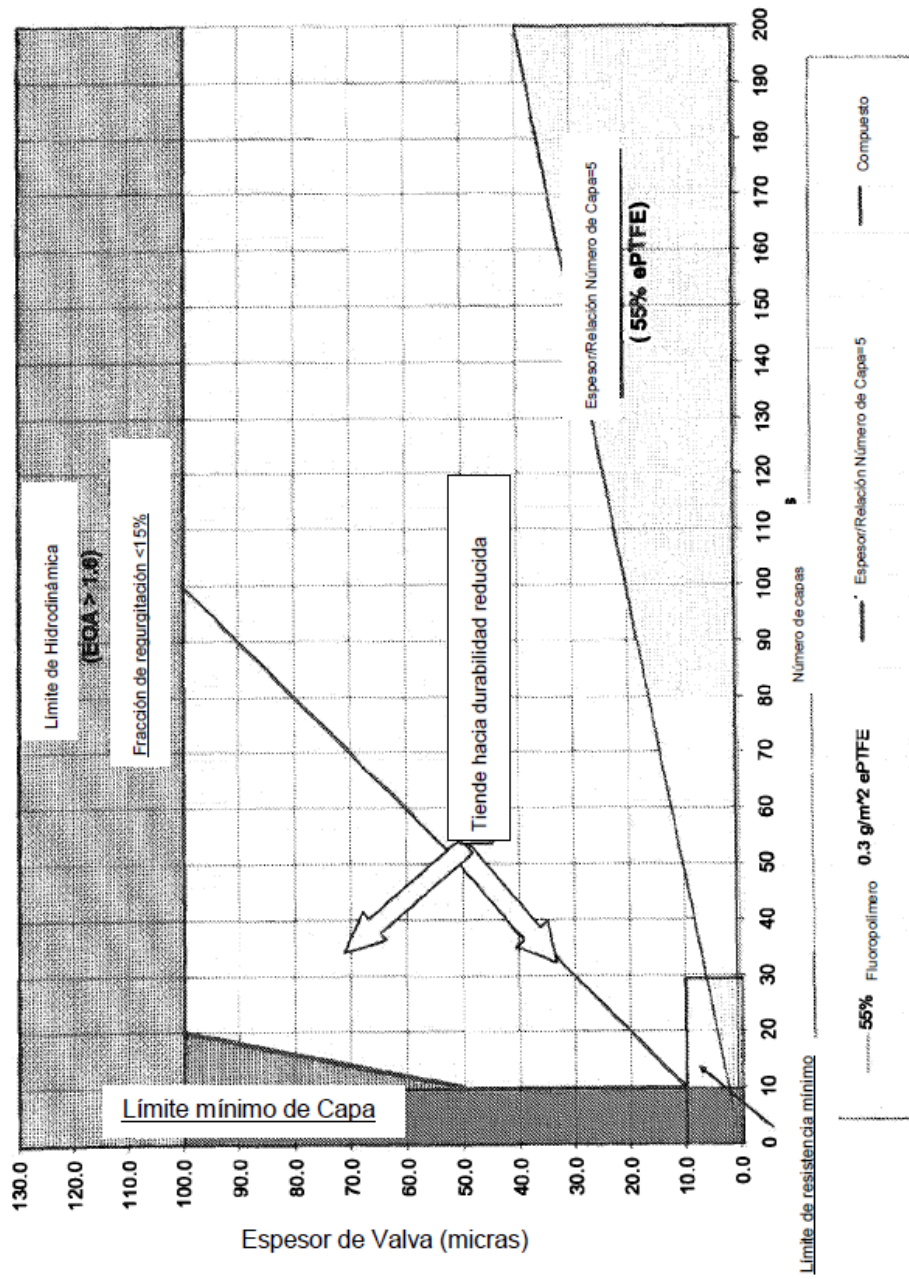


FIG. 41B

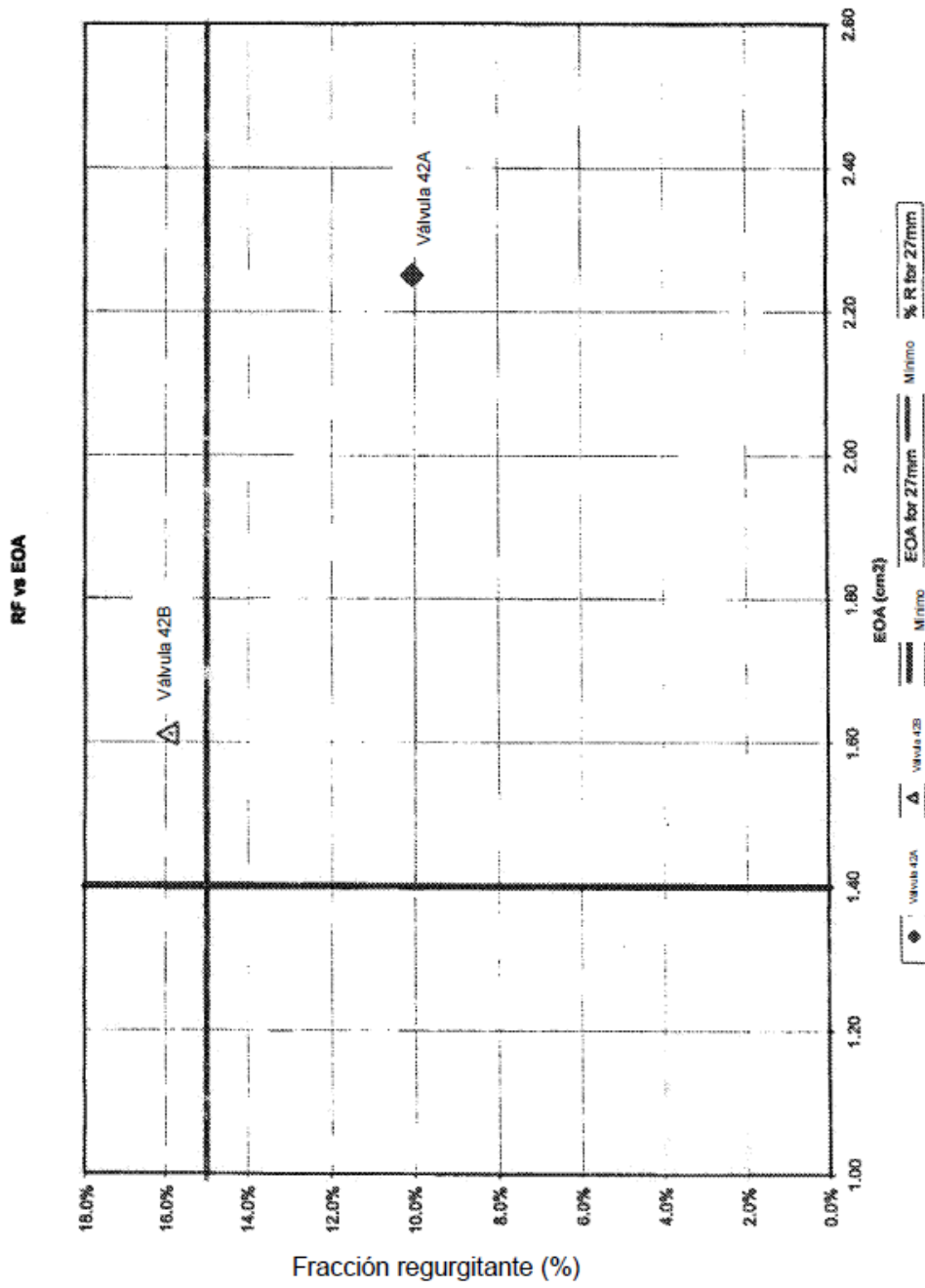


FIG. 42

Tabla 4

Número de ejemplo	Ejemplo 4a	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Tipo de Armazón	No plegable	No plegable	No plegable	No plegable	No plegable	Plegable	No plegable
Capa amortiguadora	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Espesor de Valva (μm)	50,3	52,0	52,3	98,3	49,7	25,0	48,0
Fracción de Volumen (% ePTFE)	28,22	9,74	8,91	9,74	29,9	25,0	24,00
Material Elastomérico	PMVE	PMVE	PMVE	PMVE	PMVE	PMVE	Silicona
Número de capas	26	9	4	18	95	57	45
(Espesor) / (# de Capas)	1,93	5,78	13,08	5,46	0,52	0,44	1,07
Propiedades de Membrana							
Masa / Área (g/m^2)	1,15	1,15	2,27	1,15	0,31	0,29	0,57
Espesor (nm)	1016	1016	3556	1016	127	158	2500
Espesor (nm)	410,9	410,9	319,4	410,9	442,0	434,0	339
MTS en TD (MPa)	315,4	315,4	407,3	315,4	560,0	646,0	257
Punto de Burbuja (MPa)	79,7	79,7	101,5	79,7	0,11	0,11	0,46
Densidad (g/cm^3)	1,059	1,059	0,637	1,059	0,400	0,400	0,221
Propiedades de Compuesto							
Espesor (μm)	1,93	5,78	13,08	5,46	0,52	0,44	1,07
Masa / Área (g/m^2)	4,08	11,8	25,48	11,80	1,04	0,94	N/A
Fracción de Volumen (% ePTFE)	28,22	9,74	8,91	9,74	29,9	30,3	24,00
Rotura de Bóveda (KPa)	15,9	17,3	31,7	17,3	4,8	4,14	N/A

FIG. 43

Tabla 6

Número de ejemplo		Ejemplo 4a	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Amazón Plegable		No	No	No	No	No	Sí	No
Área de Orificio Efectivo (EOA, cm ²)								
Compactación & expansión	Pre	1,88	2,05	N/A	1,73	2,19	2,10	2,4
	Post	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2,20	N/A
En retirada		2,17@100 millones	Fallo@6 millones	Fallo@12,4 millones	2,109 @ 100 millones	2,04@100 millones	2+millones de ciclos en animales	2,4@150 millones
Fracción Regurgitante (RF, %)								
Compactación & expansión	Pre	10,86	11,71	N/A	11,71	9,70	25,9	12,5
	Post	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	22,0	N/A
En retirada		15,66@100 millones	Fallo@6 millones	Fallo@12,4 millones	9,50@100 millones	13,70@100 millones	2+millones de ciclos en animales	28,0@150 millones
Fallos de Construcción y Valva Observados								
Separación de Amazón			x		x			
Valva	Agujero			x				
	Rasgadura							
	Delaminado				x			

FIG. 44