

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 094**

51 Int. Cl.:

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012 PCT/US2012/031417**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12135603**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012 E 12764638 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2694123**

54 Título: **Compuesto polímero duradero de elevada resistencia mecánica adecuado para implante y artículos producidos a partir del mismo**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201113078774

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

11.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 663 094 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 polímero duradero de elevada resistencia mecánica adecuado para implante y artículos producidos a partir del mismo

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la Invención

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

Antecedentes

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

15 Los fluoropolímeros, tales como formas expandidas y no expandidas de politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE modificado, y copolímeros de PTFE, ofrecen un número de propiedades deseables, que incluyen una inercia excelente y una biocompatibilidad superior, y, por lo tanto hacen materiales candidatos ideales. El PTFE y el PTFE expandido (ePTFE) han sido utilizados para crear valvas de válvula cardíaca. Se ha mostrado, sin embargo, que el PTFE se rigidiza con flexiones repetidas, lo que puede conducir a un rendimiento de flujo inaceptable. También se ha observado un fallo debido a la formación de agujeros y desgarros en el material. Se han empleado previamente una variedad de materiales poliméricos como valvas de válvula cardíaca protésica. El fallo de estas valvas debido a la rigidización y la formación de agujeros ha ocurrido dentro de los dos años posteriores al implante. Los esfuerzos para mejorar la durabilidad de las valvas engrosando las válvulas dieron como resultado un rendimiento hemodinámico inaceptable de las válvulas, es decir, la caída de presión a través de la válvula abierta era demasiado elevada.

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

30 El documento EP0293090 proporciona materiales porosos biológicamente compatibles capaces de ser formados en implantes quirúrgicos, que comprenden capas de poli(tetrafluoroetileno) y elastómero, que tienen adaptabilidad, resistencia mecánica, elasticidad y capacidad de sutura superiores. Los materiales comprenden una primera capa de poli(tetrafluoroetileno), una segunda capa de mezcla de poli(tetrafluoroetileno)/elastómero, opcionalmente una tercera capa de elastómero, y una cuarta capa opcional de una matriz de elastómero fibroso monómero.

El documento US2004024448 describe un dispositivo médico con al menos un revestimiento superficial parcial de un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluoroalquilviniléter que está libre de monómeros reticulantes y agentes de curado.

35 El documento US2004019374 describe un dispositivo médico, y en particular, una válvula basada en estent. La válvula incluye un bastidor estructural radialmente expansible que comprende unos anclajes proximal y distal formados a partir de una malla de elementos interconectados, y que tiene una configuración sustancialmente cilíndrica con un primer y segundo extremos abiertos y un eje longitudinal que se extiende entre ellos. Uno o más puntales de válvula en voladizo están unidos directa o indirectamente al anclaje proximal. La válvula basada en estent también comprende uno o más miembros de conexión unidos entre los anclajes proximal y distal. Un conjunto de válvula biocompatible está dispuesto coaxialmente y unido al anclaje proximal y se extiende en la dirección longitudinal a lo largo de uno o más miembros de conexión.

RESUMEN DE LA INVENCION

45 De acuerdo con un aspecto de la invención, se ha proporcionado un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano. En una realización, el artículo que se puede implantar incluye una valva

t que comprende un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros de al menos una capa de fluoropolímero, en donde el material compuesto comprende menos de aproximadamente el 80% de fluoropolímero en peso.

50 En otra realización, el artículo que se puede implantar incluye una estructura de soporte; una valva soportada en la estructura de soporte y móvil entre las posiciones abierta y cerrada para regular el flujo sanguíneo a través del artículo que se puede implantar; y un miembro de cojín ubicado entre al menos una parte de la estructura de soporte y al menos

una parte de la valva, en donde se forma el miembro de cojín a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros.

- 5 En otra realización, el artículo que se puede implantar incluye una estructura de soporte con forma generalmente anular que tiene un primer extremo y un segundo extremo opuesto. El primer extremo de la estructura de soporte tiene un saliente que se extiende longitudinalmente. Una lámina de material de valva se extiende a lo largo de una periferia exterior de la estructura de soporte y forma una primera y segunda valvas que se extienden a lo largo en lados opuestos del saliente. Un miembro de cojín está acoplado al saliente y proporciona un cojín entre el saliente y las valvas para minimizar la tensión y el desgaste en las valvas cuando las valvas siguen un ciclo entre las posiciones abierta y cerrada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

Las figs. 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 cardíaca;

- 15 La fig. 2A es una vista en perspectiva de una almohadilla de cojín que es estirada sobre una herramienta de valva;

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

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

La fig. 4 es una vista en alzado superior de un conjunto de tres valvas antes de cortar el material de valva sobrante;

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

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

- 25 La fig. 6A es una vista plana aplanada de una estructura de bastidor o soporte de estent;

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

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

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

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

La fig. 10 es un gráfico de las salidas medidas de un sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco utilizado para medir el rendimiento de los conjuntos de válvula;

- 35 Las figs. 11A y 11B son un gráfico y un diagrama de datos de las salidas medidas de un probador de fatiga de tasa elevada utilizado para medir el rendimiento de los conjuntos de válvula;

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

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

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

La fig. 15 es una vista en perspectiva de un bastidor de válvula para una válvula cardíaca;

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

- 45 La fig. 17 es una vista en perspectiva de una válvula moldeada;

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

La fig. 19 es una vista en perspectiva de un bastidor de válvula;

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

5 La fig. 21 es una vista en perspectiva de un mandril formado por estereolitografía;

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

La fig. 23 es una vista en perspectiva de una válvula que tiene valvas de válvula acopladas a y soportadas en el bastidor de válvula envuelto en cojín de la fig. 20.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRADAS

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

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

20 En una realización, descrita en mayor detalle a continuación, la durabilidad de flexión de valvas de válvula cardíaca de fluoropolímero poroso aumentó significativamente añadiendo un porcentaje relativamente elevado de elastómero de resistencia mecánica relativamente inferior a los poros. Opcionalmente, se pueden añadir capas adicionales del elastómero entre las capas de compuesto. Sorprendentemente, en las realizaciones en las que las membranas porosas de fluoropolímero son impregnadas con elastómero la presencia del elastómero aumentó el grosor total de la valva, el grosor aumentado resultante de los miembros 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 los miembros de fluoropolímero en general funcionaban mejor con porcentajes crecientes de elastómero que daban como resultado ciclos de vida significativamente aumentados sobrepasando los 40 millones de ciclos in vitro, así como no mostrando signos de calcificación bajo ciertas condiciones de laboratorio controladas.

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

30 En una realización, el material compuesto incluye un material de fluoropolímero expandido hecho a partir de membrana porosa de ePTFE, por ejemplo como se ha descrito generalmente en la Patente de los EE.UU N° 7.306.729.

35 El fluoropolímero expansible, utilizado para formar el material de fluoropolímero expandido descrito, puede comprender homopolímero de PTFE. En realizaciones alternativas, se pueden utilizar mezclas de PTFE, PTFE modificado expansible y/o copolímeros expandidos de PTFE. Se han descrito ejemplos no limitativos de materiales de fluoropolímero adecuados, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU N° 5.708.044, de Branca, la Patente de los EE.UU N° 6.541.589, de Baillie, la Patente de los EE.UU N° 7.531.611, de Sabol y col., la Solicitud de Patente de los EE.UU N° 11/906.877, de Ford, y la Solicitud de Patente de los EE.UU N° 12/410.050, de Xu y col.

40 El fluoropolímero expandido de la presente invención 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 de los EE.UU N° 3.953.566 de Gore. En una realización, la microestructura de una membrana de fluoropolímero expandido comprende nodos interconectados por fibrillas como se ha mostrado en la imagen de microfotografía electrónica de escaneado en la fig. 7A.

45 Las fibrillas se extienden desde los nodos en una pluralidad de direcciones, y la membrana tiene una estructura generalmente homogénea. Las membranas que tienen esta microestructura pueden exhibir típicamente una relación de resistencia mecánica a la tracción matricial en dos direcciones ortogonales de menos de 2, y posiblemente menos de 1,5.

50 En otra realización, el fluoropolímero expandido puede tener una microestructura sustancialmente solo de fibrillas, tal como por ejemplo, se ha representado en las figs. 7B y 7C, como se ha enseñado generalmente por la Patente de los EE.UU N° 7.306.729, de Bacino. La fig. 7C es una ampliación superior de la membrana de fluoropolímero expandido mostrada en la fig. 7B, y muestra más claramente la microestructura homogénea que tiene sustancialmente solo fibrillas. La membrana de fluoropolímero expandido que tiene sustancialmente solo fibrillas como se ha representado en las figs. 7B y 7C, puede poseer un área elevada, tal como mayor de 20 m²/g, o mayor de 25 m²/g, y en algunas realizaciones

puede proporcionar un material de resistencia mecánica muy equilibrado que tiene un producto de resistencias mecánicas a la tracción matriciales en dos direcciones ortogonales de al menos $1,5 \times 10^5 \text{ MPa}^2$, y/o una relación de resistencias mecánicas a la tracción matriciales en dos direcciones ortogonales de menos de 2, y posiblemente de menos de 1,5.

- 5 Se puede personalizar el fluoropolímero expandido de la presente invención para tener cualquier grosor y masa adecuados para conseguir el rendimiento de valva deseado. En algunos casos, puede ser deseable utilizar una membrana de fluoropolímero expandido muy delgada que tiene un grosor de menos de $1,0 \mu\text{m}$. En otras realizaciones, puede ser deseable utilizar una membrana de fluoropolímero expandido que tiene un grosor mayor de $0,1 \mu\text{m}$ y de menos de $20 \mu\text{m}$. Las membranas de fluoropolímero expandido pueden poseer una masa específica de menos de aproximadamente 1 g/m^2 a mayor de aproximadamente 50 g/m^2 .

Las membranas de acuerdo con una realización de la invención pueden tener resistencias mecánicas a la tracción matriciales que oscilan desde aproximadamente 50 MPa a aproximadamente 400 MPa o mayor, basadas en una densidad de aproximadamente $2,2 \text{ g/cm}^3$ para PTFE.

- 15 Se pueden incorporar materiales adicionales en los poros o dentro del material de las membranas o entre las capas de las membranas para mejorar las propiedades deseadas de la valva. Los compuestos de acuerdo con una realización pueden incluir membranas de fluoropolímero que tienen grosores que oscilan desde aproximadamente $500 \mu\text{m}$ a menos de $0,3 \mu\text{m}$.

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

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

- 40 En otra realización, un método para llenar los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las operaciones de entregar el relleno a través de una dispersión para llenar parcial o completamente los poros de la membrana de fluoropolímero expandido;

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

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

- 50 Después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, las valvas construidas a partir de materiales de fluoropolímero o de ePTFE rinden generalmente mejor con porcentajes crecientes de elastómero dando como resultado vidas de ciclo significativamente aumentadas. En una realización, el elastómero combinado con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluorometil vinil éter, tal como se describe en la Patente de los EE.UU n° 7.462.675, y otras referencias que serían conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en otra realización mostrada en el Ejemplo 1, se formó una valva a partir de un compuesto de 53% en peso de elastómero a ePTFE y se sometió a un ensayo de ciclo. Se observó una cierta rigidización en alrededor de 200 millones de ciclos de prueba, aunque con solo un efecto moderado sobre la hidrodinámica. Cuando el porcentaje en peso de elastómero se

elevó a aproximadamente el 83% en peso, como en la realización del Ejemplo 2, no se observaron rigidización o cambios negativos en la hidrodinámica en aproximadamente 200 millones de ciclos. Por el contrario, con valvas no compuestas, es decir todo el ePTFE sin elastómero, como en el Ejemplo Comparativo B, se evidenció una rigidización severa en 40 millones de ciclos de prueba. Como se demuestra por estos ejemplos, se pueden aumentar significativamente la durabilidad de miembros porosos de fluoropolímero añadiendo un porcentaje relativamente alto de elastómero de resistencia mecánica relativamente inferior a los poros de los miembros de fluoropolímero. La elevada resistencia mecánica del material de las membranas de fluoropolímero también permite que las configuraciones específicas sean muy delgadas.

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

Los siguientes ejemplos no limitativos son proporcionados para ilustrar adicionalmente realizaciones de la presente invención.

15 **Ejemplo 1**

Se formaron valvas de válvula cardíaca de acuerdo con una realización a partir de un material compuesto que tiene una membrana de fluoropolímero expandido y un material de elastómero y se unieron a un estent expansible de balón metálico, como se describe por el siguiente proceso:

1) Se formó una almohadilla o capa de cojín de herramienta sacrificial, gruesa plegando una capa de ePTFE sobre sí misma para crear un total de cuatro capas. La capa de ePTFE era de aproximadamente 5 cm (2") de anchura, de aproximadamente 0,5 mm (0,02") de grosor y tenía un alto grado de compresibilidad, formando una almohadilla de cojín. Con referencia a las figs. 1 y 2, la almohadilla 200 de cojín se estiró entonces (Fig. 2) sobre una herramienta de valva, indicada generalmente en 100. La herramienta 100 de valva tiene una parte 102 de valva, una parte 104 de cuerpo y un extremo inferior 106. La parte 102 de valva de la herramienta 100 de valva tiene una superficie 103 de extremo convexa, generalmente arqueada. La almohadilla 200 de cojín se estiró y alisó sobre la superficie 103 de extremo de la parte 102 de valva de la herramienta 100 de valva forzando la herramienta 100 de valva en la dirección representada por la flecha (Fig. 2A). Un borde 202 periférico de la almohadilla 200 de cojín se estiró sobre el extremo inferior 106 de la herramienta 100 de valva y se retorció para mantener la almohadilla 200 de cojín en su sitio (Fig. 2B).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 25 Capas del material compuesto, que tienen cada una dos capas exteriores de ePTFE y una capa interior de un fluoroelastómero dispuesto entre ellas, se envolvieron sobre un mandril que tiene un diámetro de aproximadamente 28 mm (1,1") de tal manera que la dirección de resistencia mecánica más elevada de la membrana se orientó en la dirección axial del mandril. En una realización, se envolvieron cuatro capas del material compuesto de una manera generalmente circunferencial, no helicoidal sobre el mandril. El material compuesto tenía un ligero grado de pegajosidad que permitía que el material se adhiriera a sí mismo. Mientras que aún estaba en el mandril, el material compuesto se cortó de forma longitudinal generalmente a lo largo del eje largo del mandril para formar una lámina de aproximadamente 10 cm (4") por aproximadamente 90 mm (3,5").

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

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

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

500 de base. Cada elemento 508, 510, 512 está dispuesto entre un par adyacente de cavidades cóncavas 502, 504, 506.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17) Se colocó entonces el bastidor de estent recortado sobre el conjunto de herramienta combinada procedente de la Operación 8. Se alinearon las partes (102) de valva de las herramientas de valva con las aberturas (704 en la Fig. 6B) de valva en el bastidor de estent recortado. Se tiró de las tres áreas (315 en la Fig. 4) de material de valva sobrante a través

de las aberturas de valva del bastidor de estent. Se tiró de cada uno de los tres pares de tiras (312, 314 en la fig. 3A) a través de una de las hendiduras (706 en la Fig. 6B) y se envolvieron alrededor del bastidor de estent recortado. Se envolvió cada par de tiras en direcciones opuestas unas en relación con las otras. Se adhirieron entonces por calor las seis tiras al bastidor de estent recortado utilizando un soldador caliente.

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

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

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

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

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

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

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

El rendimiento de flujo se caracterizó por el siguiente proceso:

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

55 2) Se colocó entonces el conjunto de válvula encapsulada en un sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco izquierdo en tiempo real. El sistema duplicador de impulso de flujo incluyó los siguientes componentes suministrados por VSI Vitro Systems Inc., Victoria BC, Canadá: una Súper Bomba, Servo Amplificador de Potencia Número de Pieza SPA 3891; una Cabeza de Súper Bomba, Número de Pieza SPH 5891B, área de cilindro de 38.320 cm²; un puesto/accesorio de válvula; un Generador de Forma de Onda, Número de Pieza TriPack TP 2001; una Interfaz de Sensor, Número de

Pieza VB 2004; un Componente Amplificador de Sensor, Número de Pieza AM 9991; y un Caudalímetro Electro Magnético de Onda Cuadrada, Carolina Medical Electronics, Inc., East Bend, NC, Estados Unidos de Norteamérica.

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

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

10 4) Se midieron y se recogieron datos de presión y de flujo durante el período de prueba, que incluyen presiones ventriculares, presiones aórticas, caudales, y la posición del pistón de la bomba. Se ha mostrado ilustrativamente en la fig. 10 un gráfico de salidas de datos típicos a partir del sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco.

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

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

25 El conjunto de válvula fue hecho funcionar de forma cíclica continuamente y se vigilaron periódicamente los cambios visuales y de caída de presión. Después de aproximadamente 200 millones de ciclos, se retiró el conjunto de válvula del probador de tasa elevada y se devolvió al duplicador de impulso en tiempo real. Se recogieron y se compararon los datos de presión y de flujo con los datos originales recogidos.

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

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

Tabla 1

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

Ejemplo 2

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

Se mecanizó un mandril 900 a partir de PTFE que tiene una forma mostrada en la fig. 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 912 convexos, generalmente arqueados (dos mostrados) de un conjunto de válvula acabado (no mostrado). La superficie exterior 910 también incluye un área 920 de asentamiento de bastidor para posicionar un bastidor de válvula (930 en la fig. 15) con relación a los lóbulos 912 convexos antes de la formación de las valvas sobre el bastidor de válvula.

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

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

Se preparó entonces un material de valva que tiene una capa de membrana de ePTFE impregnada con un fluoroelastómero. Más específicamente, se fabricó la capa de membrana de ePTFE de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la Patente de los EE.UU N $^{\circ}$ 7.306.729. Se probó la membrana de ePTFE de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de aproximadamente 0,57 g/m^2 , una porosidad de aproximadamente el 90,4%, un grosor de aproximadamente 2,5 μm , un punto de burbuja de aproximadamente 458 KPa, una resistencia mecánica a la tracción matricial de aproximadamente 339 MPa en la dirección longitudinal y aproximadamente 257 MPa en la dirección transversal. Se impregnó esta membrana con el mismo fluoroelastómero como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se disolvió el fluoroelastómero en Novec HFE7500, 3M, St Paul, MN, Estados Unidos de Norteamérica en una concentración de aproximadamente el 2,5%. Se revistió la solución utilizando una barra de mayer sobre la membrana de ePTFE (mientras está soportada por una película de liberación de polipropileno) y se secó en un horno de convección ajustado a aproximadamente 145 $^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 30 segundos. Después de dos operaciones de revestimiento, el material compuesto resultante de ePTFE/fluoroelastómero tenía una masa por área de aproximadamente 3,6 g/m^2 .

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

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

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

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

Para ayudar a controlar el grado de apertura de la válvula, se unieron juntas valvas adyacentes alrededor de cada saliente. Como se ha mostrado en la fig. 18, se envolvieron las valvas adyacentes 950a, 950b alrededor del saliente 934

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

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

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

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

Tabla 2

Ejemplo 3

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

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

En una realización, está previsto un miembro de cojín entre al menos una parte del bastidor y al menos una parte de la valva para minimizar la tensión relacionada con el contacto directo entre el bastidor y la valva. Se creó una fibra de

- compuesto de ePTFE y silicona impregnando en primer lugar una membrana de ePTFE con silicona MED-6215 (NuSil, Carpintería, CA, Estados Unidos de Norteamérica), cortándola a una anchura de aproximadamente 25 mm, y enrollándola en una fibra sustancialmente redonda. Se probó el ePTFE utilizado en esta fibra de acuerdo con los métodos descritos en el Apéndice. La membrana de ePTFE tenía un punto de burbuja de aproximadamente 217 KPa, un grosor de aproximadamente 10 μm , una masa por área de aproximadamente 5,2 g/m^2 , una porosidad de aproximadamente el 78%, una resistencia mecánica a la tracción matricial en una dirección de aproximadamente 96 MPa, y una resistencia mecánica a la tracción matricial de aproximadamente 55 MPa en una dirección ortogonal. Se enrolló la fibra de compuesto 966 alrededor de cada uno de los salientes 964 del bastidor 960 como se ha mostrado en la fig. 20.
- Se formó un mandril 970 utilizando estereolitografía en una forma mostrada en la fig. 21. El mandril 970 tiene un primer extremo 972 y un segundo extremo opuesto 974, y se extiende longitudinalmente entre ellos. El mandril 970 tiene una superficie exterior 980 que tiene tres lóbulos convexos 982 (dos mostrados), generalmente arqueados, cada uno generalmente para formar valvas (no mostradas) de un conjunto de válvula acabado (no mostrado). La superficie exterior 980 también incluye un área 984 de asentamiento de bastidor para posicionar el bastidor (960 en la Fig. 19) con relación a los lóbulos convexos 982 antes de la formación de las valvas de válvula sobre el bastidor de válvula.
- Se revistió por pulverización entonces el mandril 970 con un agente de liberación de molde de ePTFE. Se enrollaron cuatro capas de la membrana de ePTFE descrita previamente en este ejemplo alrededor del mandril. Se limpió el MED-6215 sobre el ePTFE y se dejó humedecer y llenar sustancialmente los poros del ePTFE. Se dejó secar el MED-6215 sobrante y se posicionó el bastidor 960 con los salientes 964 enrollados con la fibra de compuesto 966 en el mandril 970 a lo largo del área 984 de asentamiento de bastidor, como se ha mostrado en la fig. 22. Se colocó silicona MED-4720, NuSil, Carpintería, CA, Estados Unidos de Norteamérica a lo largo de los bordes superiores 968 del bastidor 960 y a lo largo de los salientes 964 del bastidor 960 para crear un alivio de tensión dentro de la valva (no mostrado). Se enrollaron ocho capas adicionales de ePTFE alrededor del bastidor 960 y del mandril 970. Se limpió el MED-6215 sobre el ePTFE y se dejó humedecer y llenar sustancialmente los poros del ePTFE. Se enrollaron otras 8 capas de ePTFE alrededor del bastidor 960 y del mandril 970. Estas capas forman un secante para absorber cualquier silicona sobrante durante el proceso de moldeo y se retiraron después de que la silicona hubiera curado.
- Se fabricaron previamente formas de caucho de silicona (no mostradas) moldeadas con una superficie que corresponde exactamente con la forma inversa de la superficie del mandril para cada una de las 3 características de formación de valva. Se revistieron por pulverización estas formas con liberación de molde de PTFE y se acoplaron entonces a la característica de correspondencia del mandril. Se enrollaron aproximadamente 50 envolturas de una fibra de ePTFE (no mostrada) alrededor de las formas de silicona para aplicar presión generalmente radial a la válvula contra el mandril.
- Se colocó entonces este conjunto en un horno a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 1 hora para curar la silicona. Después de enfriar, se retiraron la fibra y las formas de silicona, se pelaron y se descartaron las 8 capas de secante de ePTFE, y la válvula resultante no mostrada fue hecha deslizar fuera del mandril. Se recortaron los salientes utilizando cortadores de alambre y la longitud sobrante de material de valva y se recortó cuidadosamente la longitud sobrante de material en la base del bastidor utilizando tijeras para formar un conjunto de válvula completado, que se ha mostrado e indicado generalmente en 990 en la fig. 23. Así, en una realización, se formó el conjunto de válvula que tiene el bastidor o la estructura de soporte 960; una pluralidad de válvulas 992 soportadas en la estructura de soporte 960 y móviles entre las posiciones abierta y cerrada para regular el flujo sanguíneo a través del conjunto de válvula 990; y un saliente 964 enrollado de fibra de compuesto 966 ubicado entre al menos una parte 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 la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. En otra realización, se formó el miembro de cojín a partir de un material compuesto con al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros, como se ha descrito anteriormente.
- Debería apreciarse que se pueden utilizar otras estructuras de soporte diferentes de las que se han mostrado específicamente en las figuras. Además, se pueden utilizar miembros de cojín en cualquier lugar a lo largo de la estructura de soporte según sea necesario para minimizar la tensión en las valvas debida al acoplamiento y/o a la proximidad de las valvas a la estructura de soporte. Por ejemplo, se pueden acoplar el miembro o los miembros de cojín a la estructura de soporte a lo largo del borde superior formado parabólicamente.
- Debería apreciarse que los miembros de cojín pueden ser formados como láminas y enrollados alrededor de ubicaciones a lo largo de la estructura de soporte, o ser formados a partir de fibras de diferentes formas y tamaños en sección transversal.
- Debería apreciarse que los miembros de cojín pueden ser formados como tubos y deslizar sobre los extremos de la estructura de soporte, o ser divididos longitudinalmente y posicionados alrededor de la ubicación deseada a lo largo de la estructura de soporte.
- Se midieron y se determinaron las valvas del conjunto de válvula completo para tener un grosor medio en el centro de cada valva de aproximadamente 120 μm .

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

Ejemplo A Comparativo

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

Ejemplo B Comparativo

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

Se sometió cada válvula a una prueba de fatiga de tasa elevada utilizando el sistema duplicador de impulso de flujo cardíaco en tiempo real, como se ha descrito anteriormente. Después de aproximadamente 30 millones de ciclos en una válvula y de aproximadamente 40 millones de ciclos en otra válvula, se observó degradación visual, que incluye rigidización y deformación, y se observó una disminución mensurable en el rendimiento. Además de la degradación visual y mensurable en el rendimiento. La Tabla 3 siguiente resume la caída de presión, el área de orificio efectiva (EOA), y la fracción regurgitante medida después de aproximadamente 40 millones de ciclos.

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

Tabla 3

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

APÉNDICE

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

Como se ha utilizado en este documento el término “membrana” se refiere a un artículo de fluoropolímero poroso, “compuesto” se refiere a los fluoropolímeros porosos impregnados, y una “valva” es un componente de un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo. Las valvas de la presente invención son una o más capas de un compuesto.

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

5 Para las valvas de fluoropolímero poroso que tienen poros llenados sustancialmente con elastómero, el elastómero puede ser disuelto o degradado y enjuagado utilizando un disolvente apropiado con el fin de medir las propiedades deseadas.

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

15 Cuando se ha utilizado el término “termoplástico” en este documento define un polímero que se reblandece cuando es expuesto al calor y vuelve a su condición original cuando es enfriado a temperatura ambiente. Tal polímero puede estar hecho para reblandecerse, fluir o adaptarse a nuevas formas, sin degradación o alteración significativas de la condición original del polímero, mediante la aplicación de calor o de calor y presión. En contraste con un polímero termoplástico, un polímero “termoendurecible” es definido por la presente como un polímero que solidifica o “endurece” irreversiblemente cuando es curado. Se puede hacer una determinación de si el polímero es un polímero “termoplástico” dentro del significado de la presente invención elevando lentamente la temperatura de una muestra estresada y observando la deformación. Si se puede hacer que el polímero se reblandezca, fluya, o se adapte a una nueva forma, sin degradación o alteración significativa de la condición química original del polímero, entonces el polímero se considera que es un termoplástico. Si solo están disponibles pequeñas cantidades de material puede ser necesario utilizar un microscopio de etapa caliente para esta determinación.

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

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

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

Parámetro	Punto de Ajuste
Flujo máx. (cm^3/m)	200000
45 Flujo de burbuja (cm^3/m)	100
F/PT (tiempo de burbuja antiguo)	50
Presión de burbuja Min. (PSI)	0
Tiempo cero (s)	1
Incr. V2 (cts)	10
50 Incr. P reg. (cts)	1
Retardo de impulso (s)	2

	Presión Máx. (PSI)	500
	Anchura de impulso (s)	0,2
	Tiempo eq. Min. (s)	30
	Cambio de presión (cts)	10
5	Cambio de flujo (cts)	50
	Eqiter	3
	Aveiter	20
	Dif. presión Máx. (PSI)	0,1
	Dif. flujo Máx. (PSI)	50
10	Presión de inicio (PSI)	1
	Flujo de inicio (cm ³ /min)	500

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

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

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

- 25 Se midió la carga de rotura a la tracción utilizando una máquina de ensayo de tracción INSTRON 122 equipada con mordazas de caras planas y una celda de carga de 0,445 kN. La longitud del medidor era de aproximadamente 5,08 cm y la velocidad de cruceta era de aproximadamente 50,8 cm/min. Las dimensiones de la muestra eran de aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm. Para las mediciones longitudinales, la dimensión más larga de la muestra se orientó en la dirección de resistencia mecánica más elevada. Para las mediciones MTS ortogonales, la dimensión más grande de la muestra se orientó perpendicular a la dirección de resistencia mecánica más elevada. Se pesó cada muestra utilizando una Escala Toledo Mettler Modelos AG204, entonces se midió el grosor utilizando el medidor de fijación por salto elástico Käfer FZ1000/30. Se probaron entonces las muestras individualmente en el probador de tracción. Se midieron tres secciones diferentes de cada muestra. Se reportó el promedio de las tres mediciones de cargas máximas (es decir, pico de fuerza). Se calcularon las resistencias mecánicas a la tracción matriciales (MTS) longitudinales y transversales utilizando la siguiente ecuación: $MTS = (\text{carga máxima}/\text{área en sección transversal}) \cdot (\text{densidad por volumen de PTFE}) / (\text{densidad de la membrana porosa})$, en donde se tomó la densidad por volumen del PTFE como de aproximadamente 2,2 g/cm³. Se midió la rigidez a la flexión siguiendo los procedimientos generales establecidos en ASTM D790. A menos que estén disponibles las muestras de ensayo grandes, la muestra de ensayo debe ser reducida a escala. Las condiciones de ensayo fueron las siguientes. Se midieron las muestras de valva en un aparato de ensayo de curvado de tres puntos que emplea salientes agudos colocados de forma horizontal aproximadamente a 5,08 mm entre sí. Se utilizó una barra de acero de aproximadamente 1,34 mm de diámetro que pesa aproximadamente 80 mg para causar desviación en la dirección y (hacia abajo), y no se restringieron las muestras en la dirección x. Se colocó lentamente la barra de acero en el punto central de la muestra de membrana. Después de esperar aproximadamente 5 minutos, se midió la desviación y. La desviación de vigas elásticas soportadas como anteriormente puede ser representada por: $d = F \cdot L^3 / 48 \cdot EI$, donde F (en Newtons) es la carga aplicada en el centro de la longitud de la viga, L (metros), así $L = 1/2$ distancia entre salientes de suspensión, y EI es la rigidez de curvado (Nm). A partir de esta relación se puede calcular el valor de EI. Para una sección transversal rectangular: $I = t^3 w / 12$, donde I = momento de inercia en sección transversal, t = grosor de muestra (metros), w = anchura de muestra (metros). Con esta relación, se puede calcular el módulo de elasticidad promedio sobre el rango medido de desviación de curvado.
- 30
- 35
- 40
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano, que comprende:
- 5 una valva que comprende más de una capa de un material compuesto que tiene al menos una capa de fluoropolímero que tiene una pluralidad de poros y un elastómero presente sustancialmente en todos los poros de las capas de fluoropolímero, comprendiendo el material compuesto menos de aproximadamente el 80% de fluoropolímero en peso; y comprendiendo además una capa adicional de elastómero entre las capas del material compuesto.
2. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 1, en el que el material compuesto comprende menos de aproximadamente el 70% de fluoropolímero en peso; o
- 10 en el que el material compuesto comprende menos de aproximadamente el 60% de fluoropolímero en peso; o en el que el material compuesto comprende menos de aproximadamente el 50% de fluoropolímero en peso.
3. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 1, en el que el elastómero es un fluoroelastómero.
4. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 3, en el que el elastómero es un copolímero de
- 15 TFE/PMVE; opcionalmente en el que el copolímero comprende esencialmente de entre aproximadamente el 40 y el 80 por ciento en peso de perfluorometil vinil éter y de manera complementaria el 60 y el 20 por ciento en peso de tetrafluoroetileno.
5. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 1, en el que el fluoropolímero es PTFE.
6. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 5, en el que el PTFE es ePTFE.
- 20 7. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 6, en el que al menos una capa de fluoropolímero tiene una resistencia mecánica a la tracción matricial en al menos una dirección mayor de aproximadamente 96 MPa.
8. El artículo que se puede implantar como se expone en la reivindicación 1, en el que la valva tiene un grosor de menos de aproximadamente 350 μm ; o
- 25 en el que la valva tiene un grosor de menos de aproximadamente 300 μm ; o en el que la valva tiene un grosor de menos de aproximadamente 200 μm ; o en el que la valva tiene un grosor de menos de aproximadamente 100 μm ; o en el que la valva tiene un grosor de menos de aproximadamente 50 μm ; o en el que la valva tiene un grosor de menos de aproximadamente 25 μm .
- 30 9. Un método para formar una valva para un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano de la reivindicación 1:
- comprendiendo el método formar el material compuesto:
- disolviendo un elastómero en un disolvente adecuado para crear una solución para llenar sustancialmente los poros de al menos una capa de fluoropolímero;
- 35 llenando sustancialmente los poroso de al menos una capa de fluoropolímero; permitiendo que el disolvente se evapore de modo que el elastómero permanezca sustancialmente en todos los poros de al menos una capa de fluoropolímero; y añadir una capa adicional de elastómero entre las capas de compuesto.
- 40 10. Un método para formar una valva para un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano de la reivindicación 1:
- comprendiendo el método formar el material compuesto entregando el elastómero a través de una dispersión para llenar sustancialmente todos los poros de al menos una capa de fluoropolímero; y añadir una capa adicional de elastómero entre las capas de compuesto.

11. Un método para formar una valva para un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano de la reivindicación 1;

5 comprendiendo el método formar el material compuesto poniendo al menos una capa de fluoropolímero en contacto con una lámina del elastómero bajo condiciones de calor o presión que permiten al elastómero llenar sustancialmente todos los poros de al menos una capa de fluoropolímero; y

añadir una capa adicional de elastómero entre las capas de compuesto.

12. Un método para formar una valva para un artículo que se puede implantar para regular la dirección del flujo sanguíneo en un paciente humano de la reivindicación 1:

10 comprendiendo el método formar el material compuesto polimerizando el elastómero dentro de los poros de al menos una capa de fluoropolímero; y

añadir una capa adicional de elastómero entre las capas de compuesto.

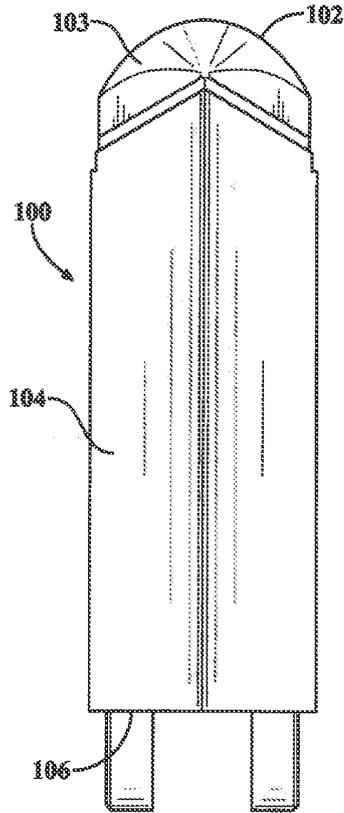


FIG. 1A

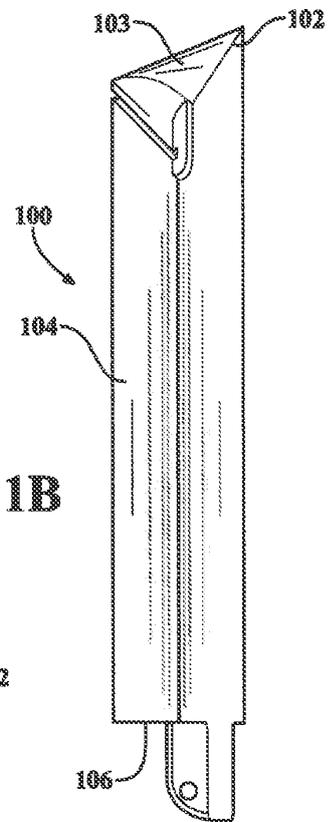


FIG. 1B

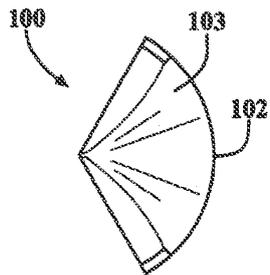


FIG. 1C

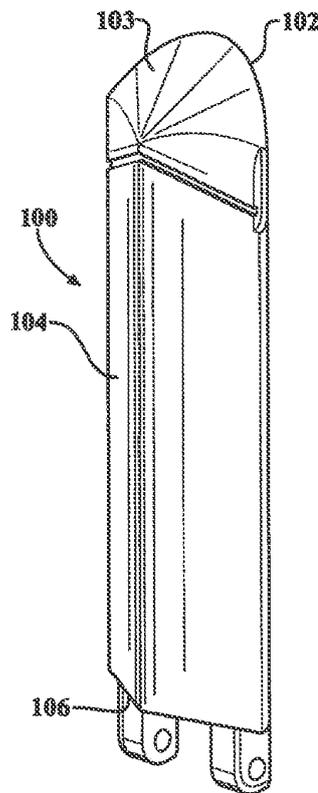


FIG. 1D

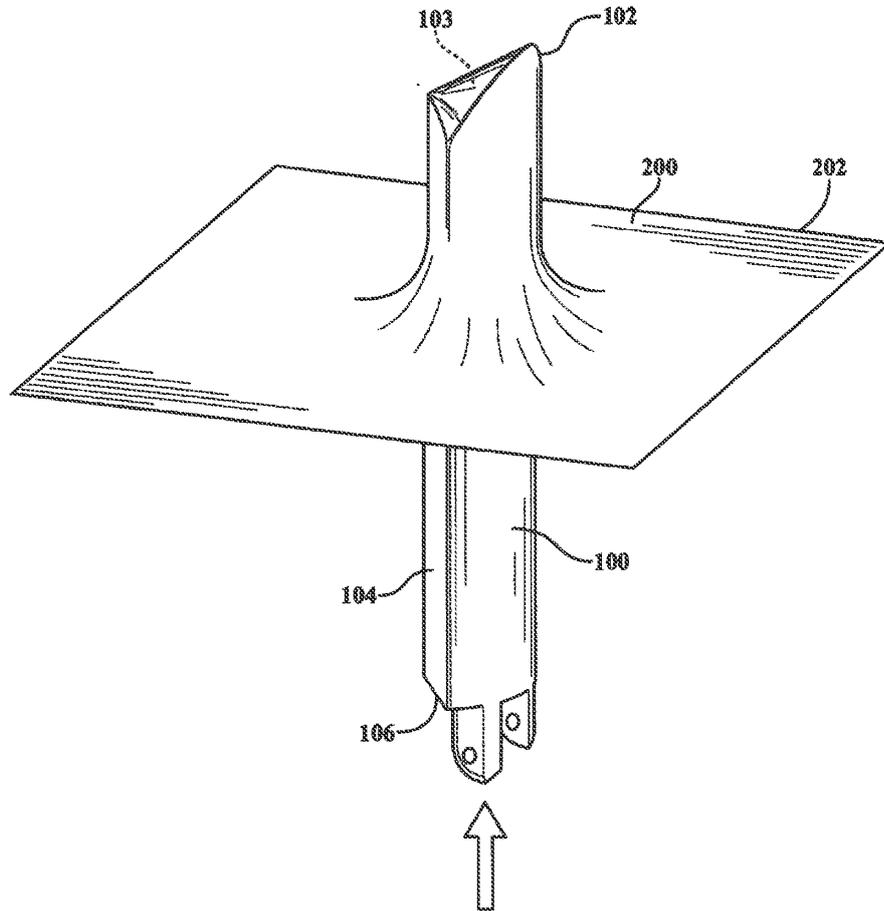


FIG. 2A

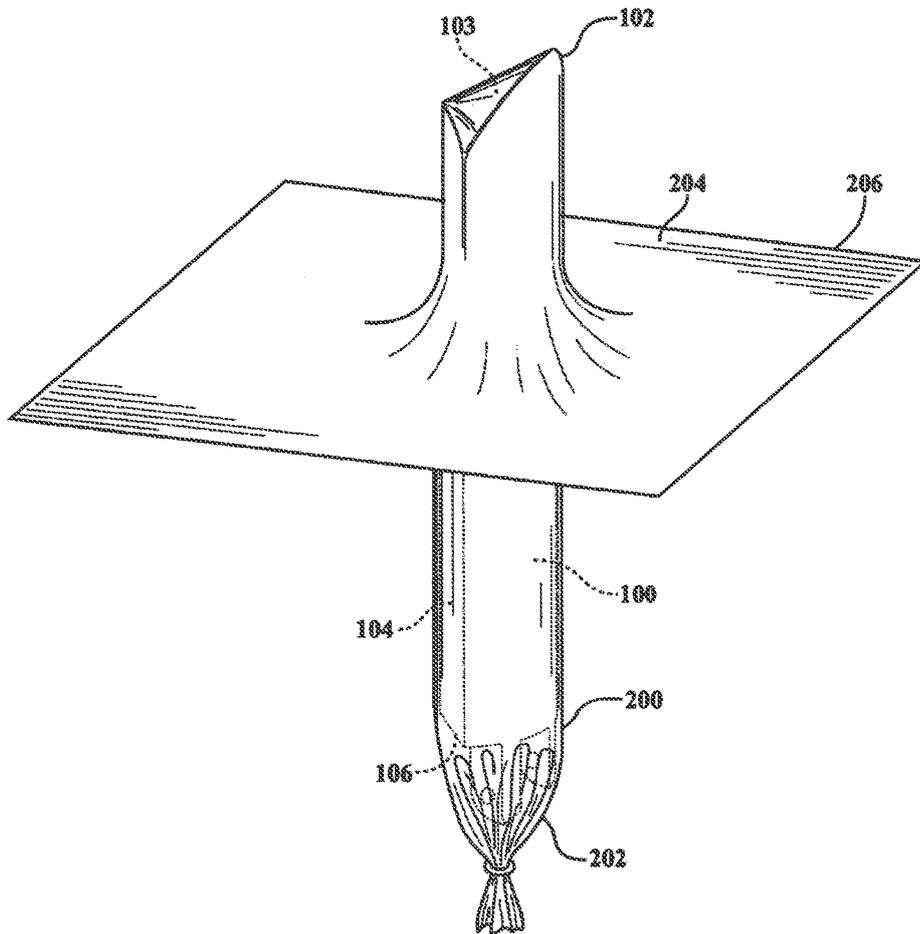


FIG. 2B

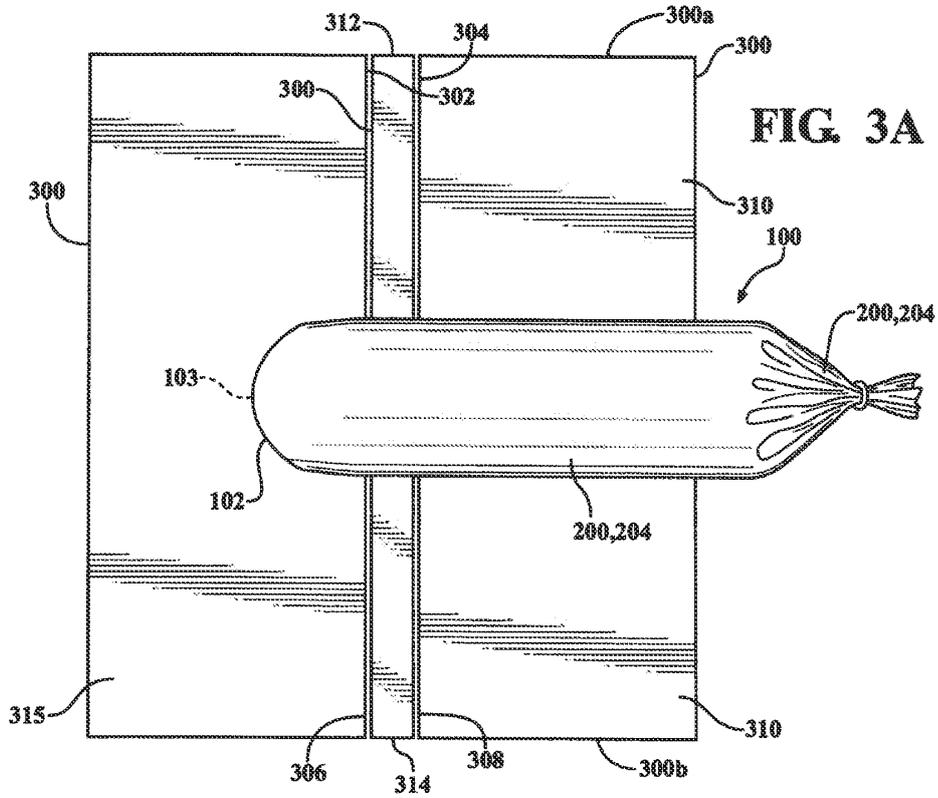


FIG. 3A

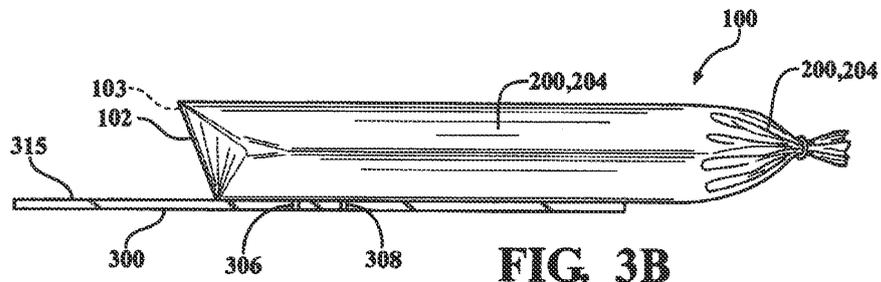


FIG. 3B

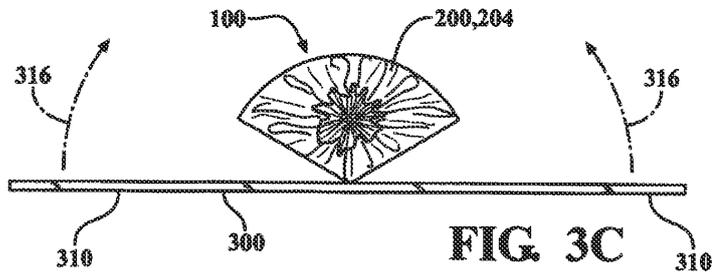
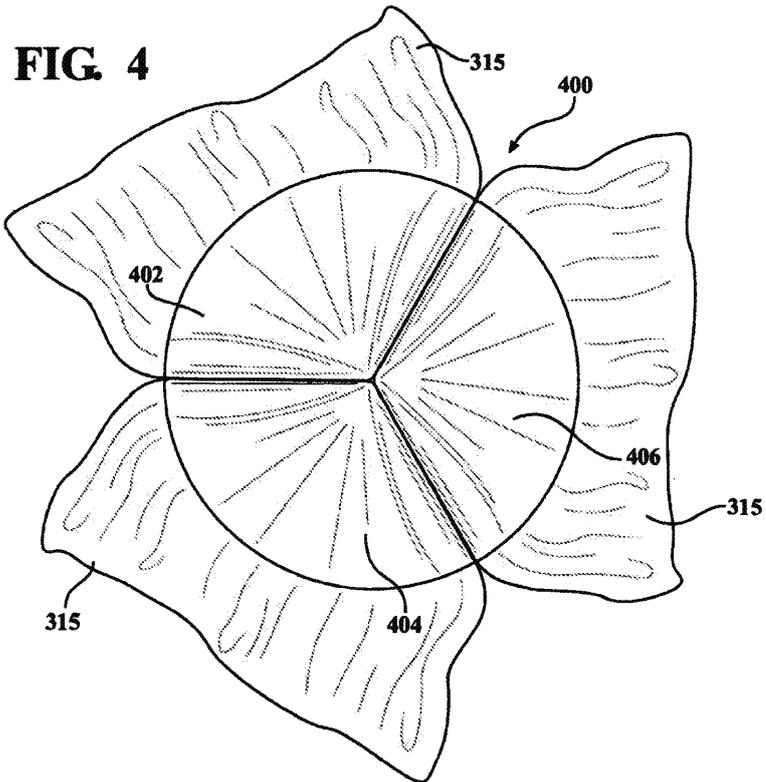
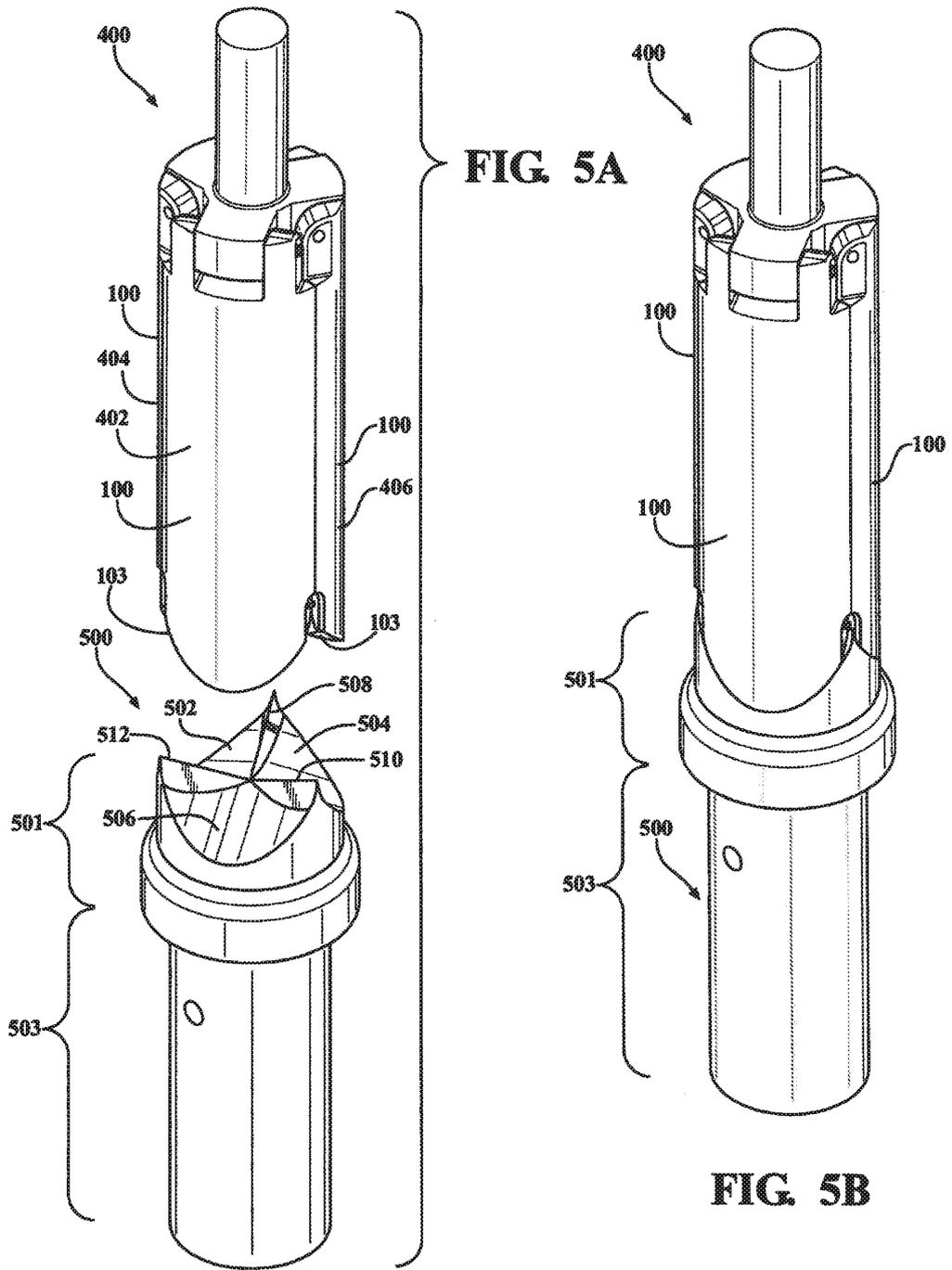


FIG. 3C





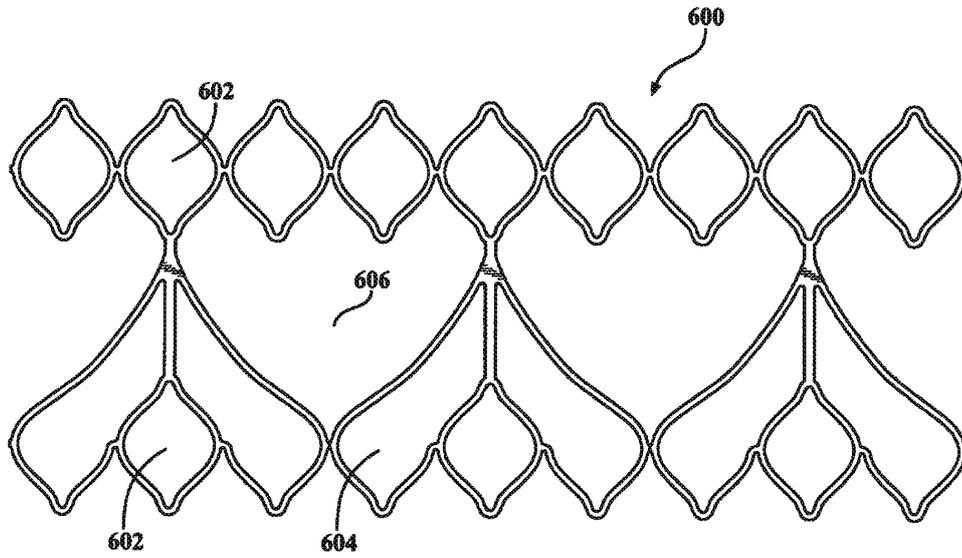


FIG. 6A

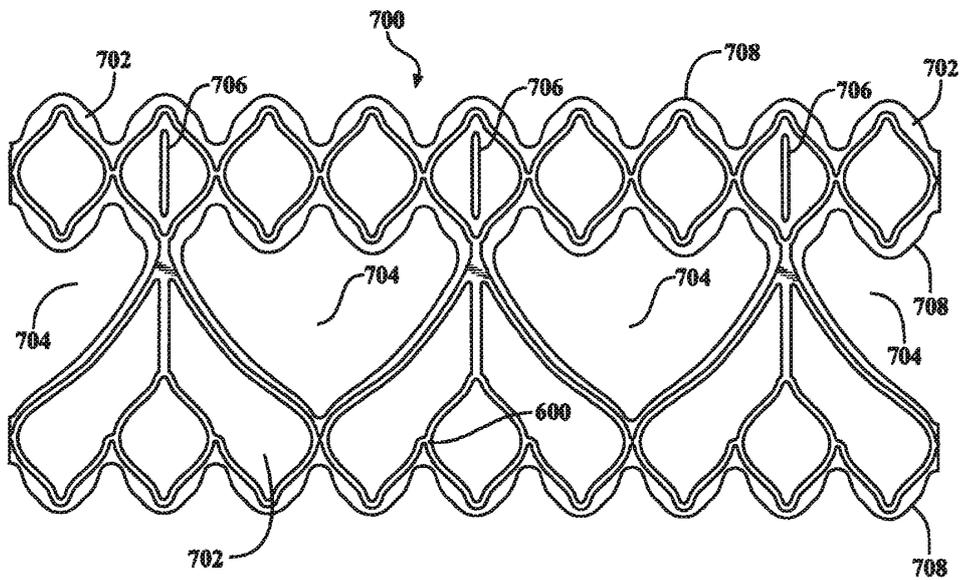


FIG. 6B

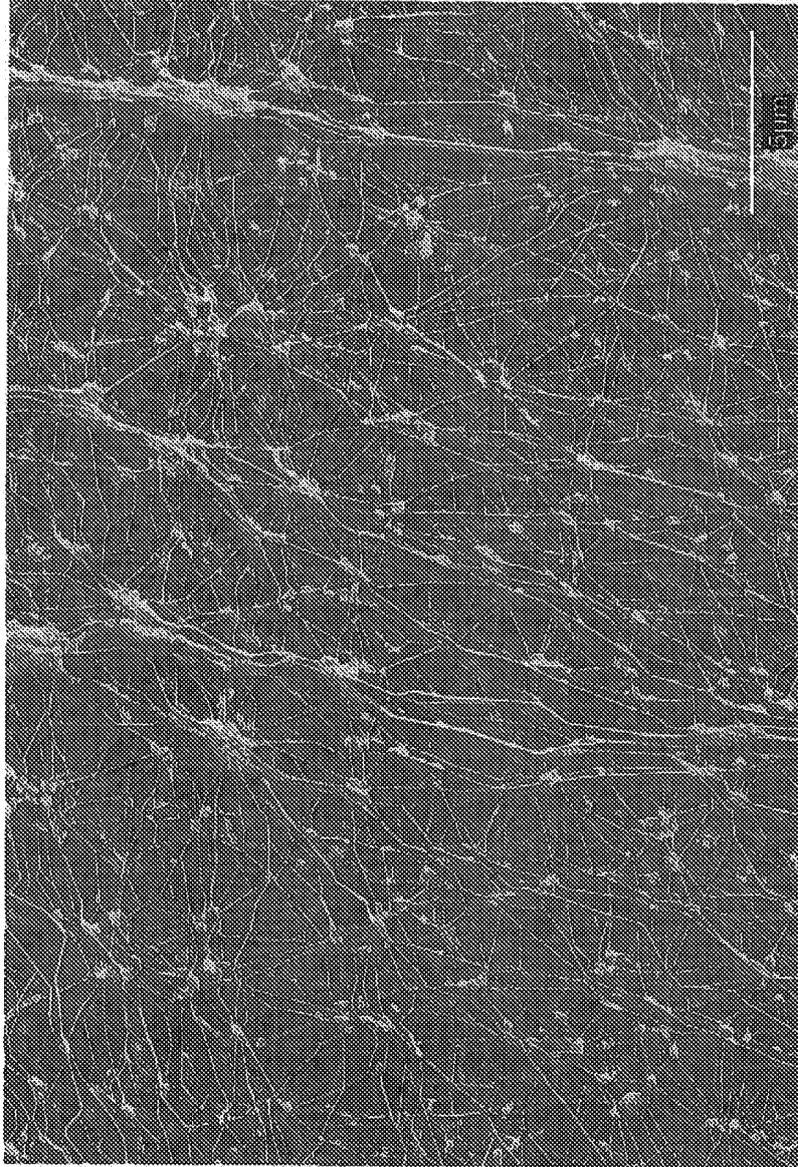


FIG 7A

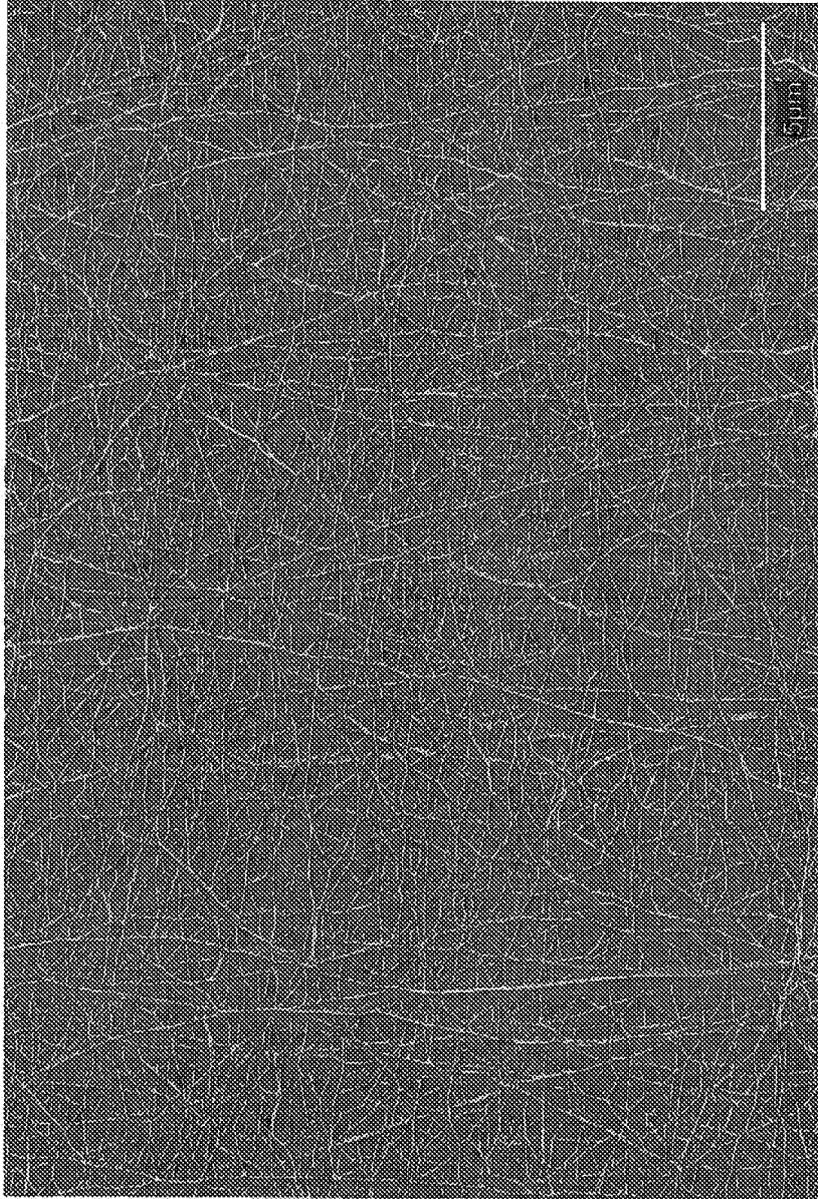


FIG. 7B

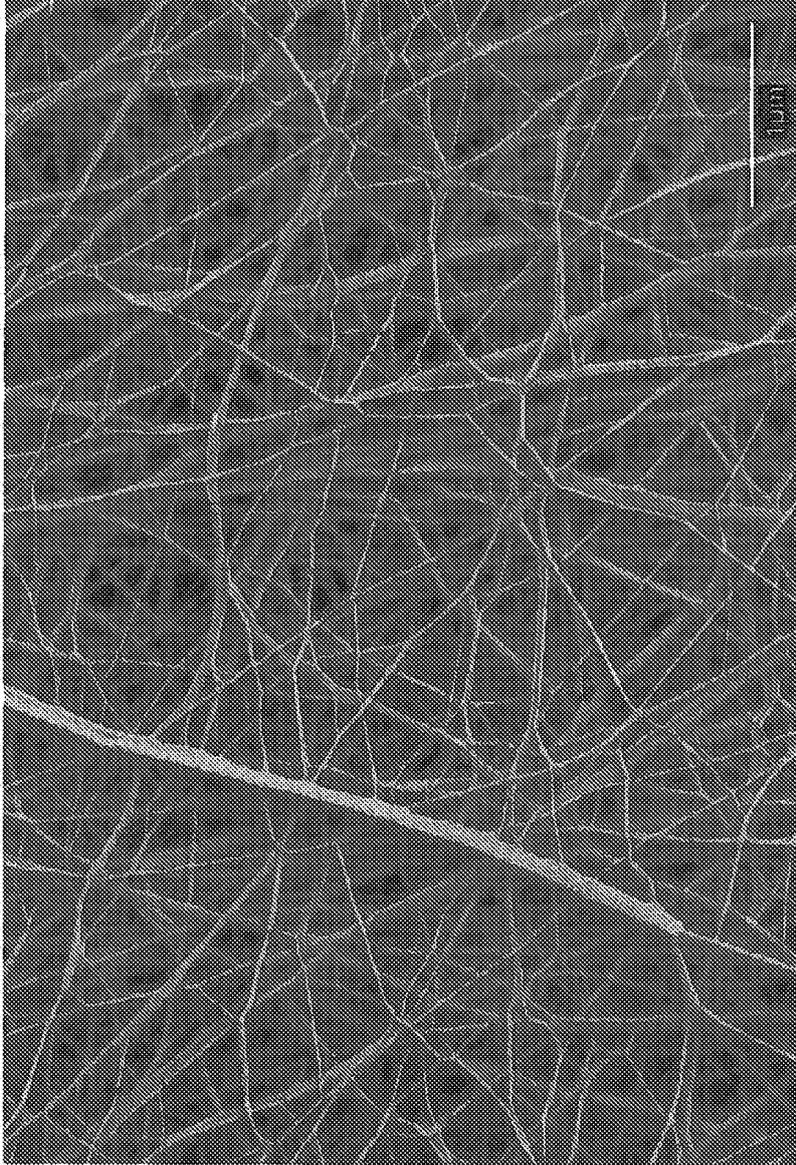


FIG. 7C

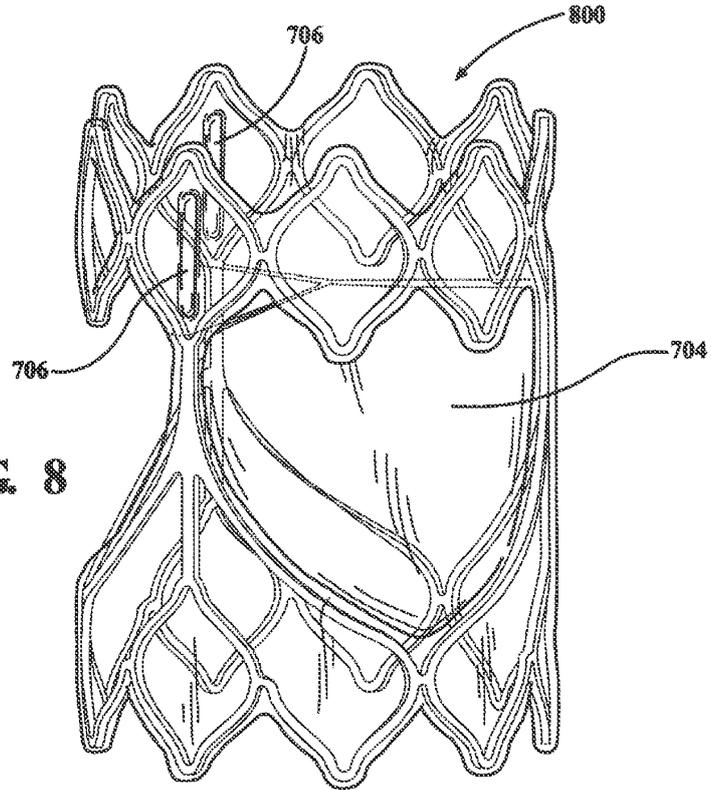


FIG. 8

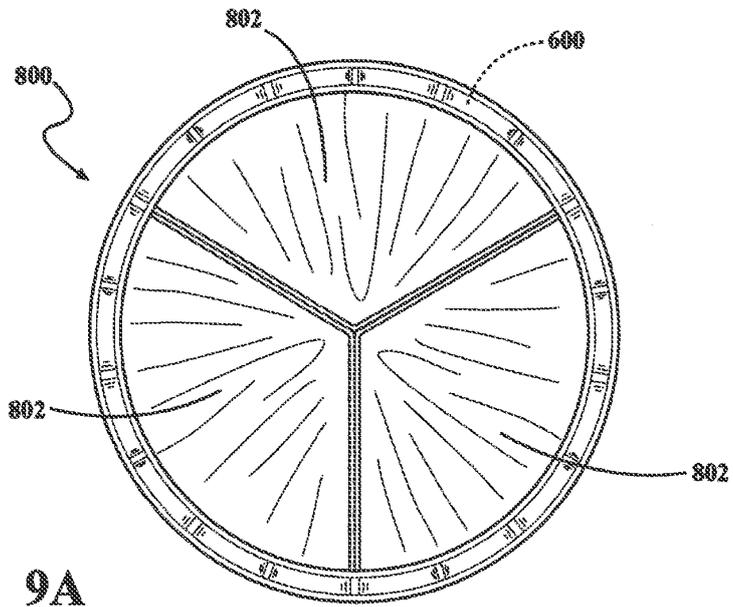


FIG. 9A

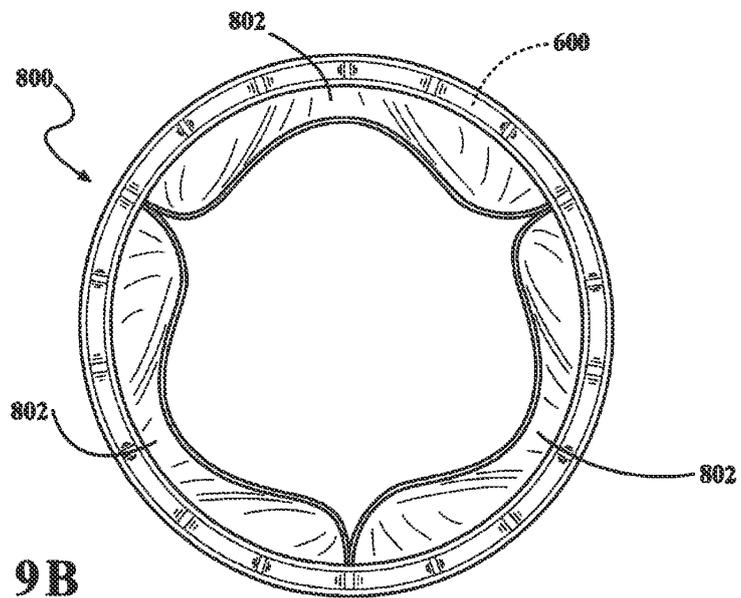


FIG. 9B

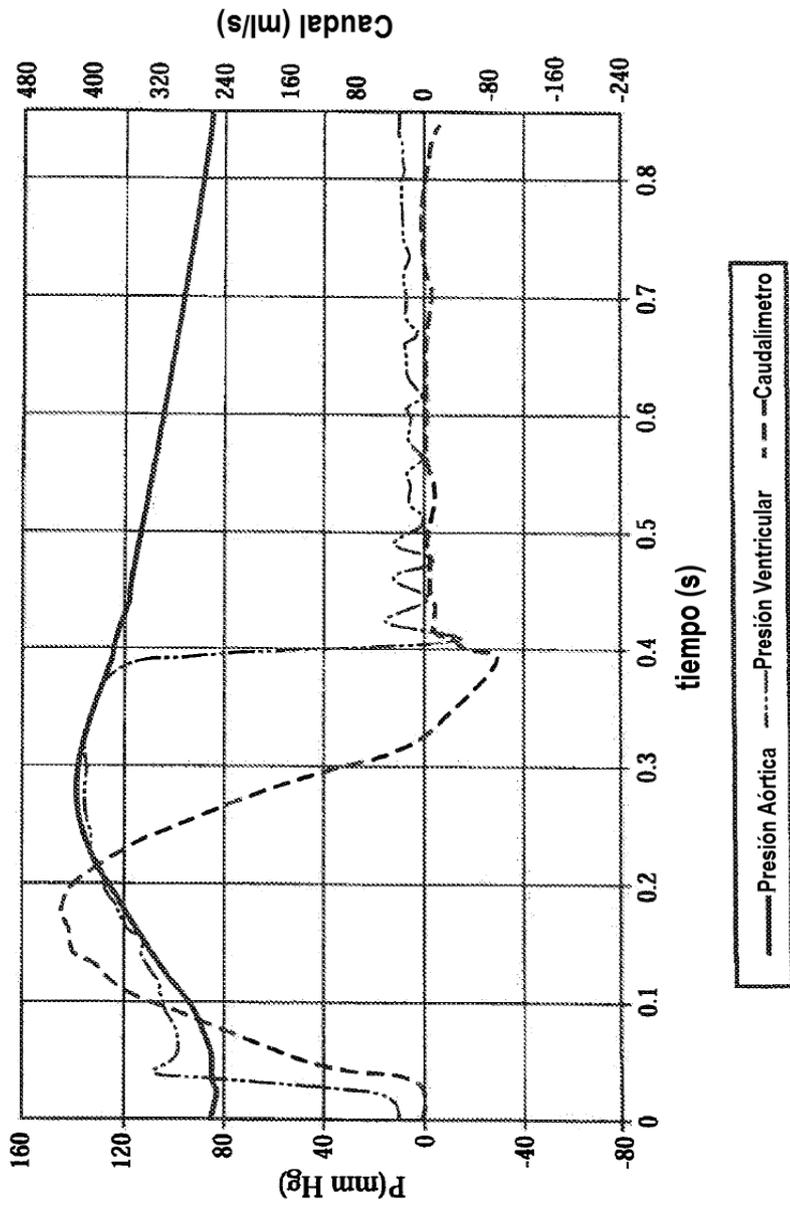


FIG. 10

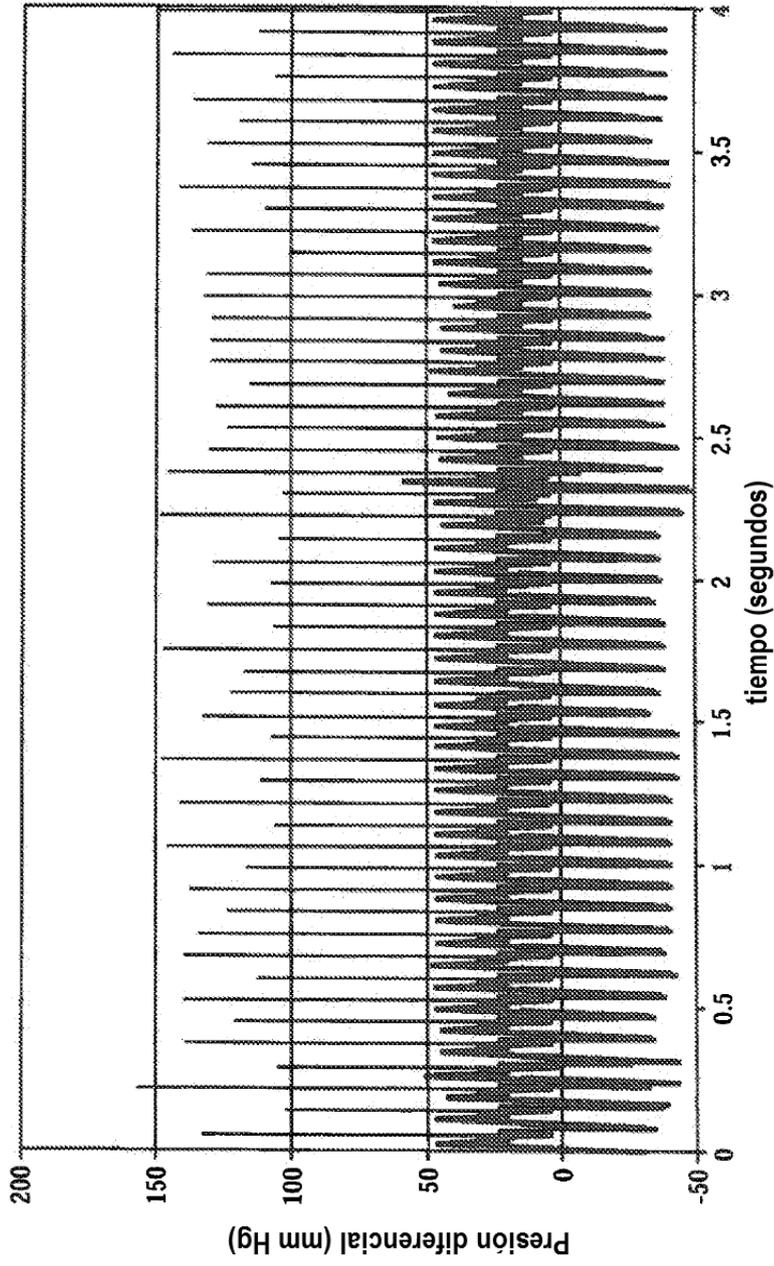
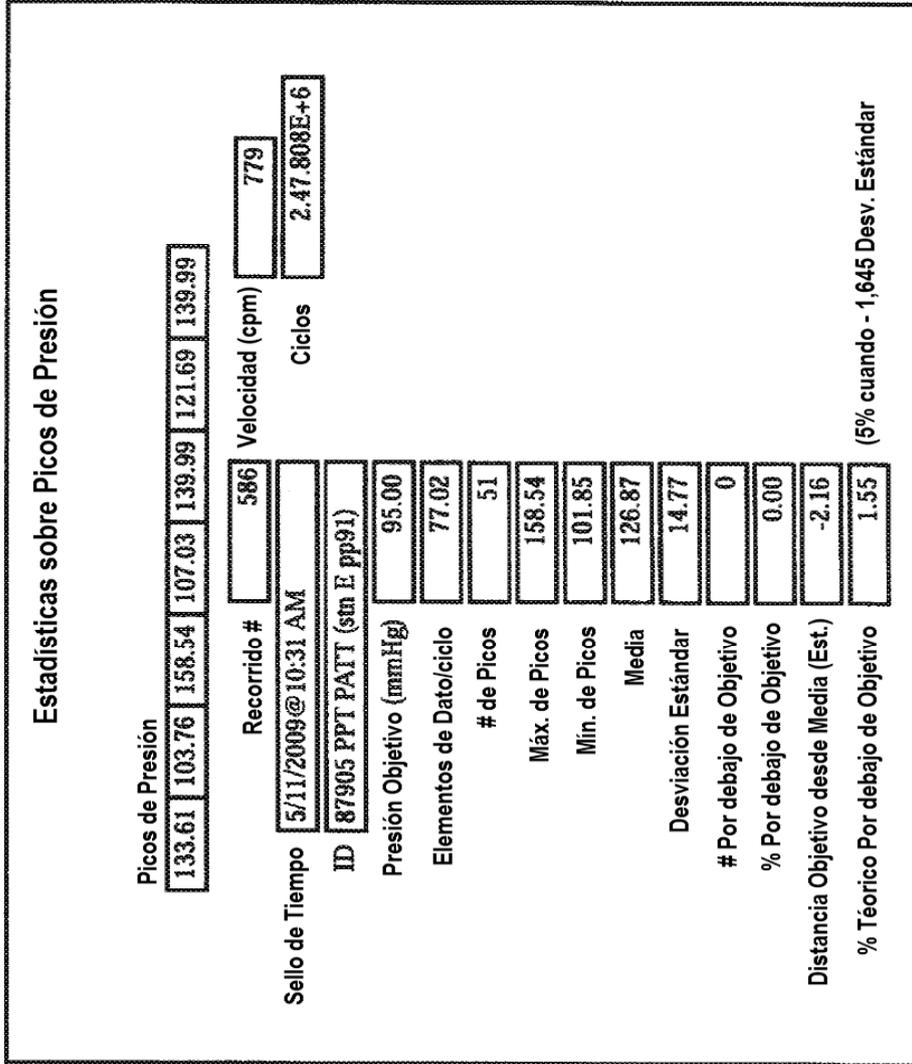


FIG. 11A

FIG 11B



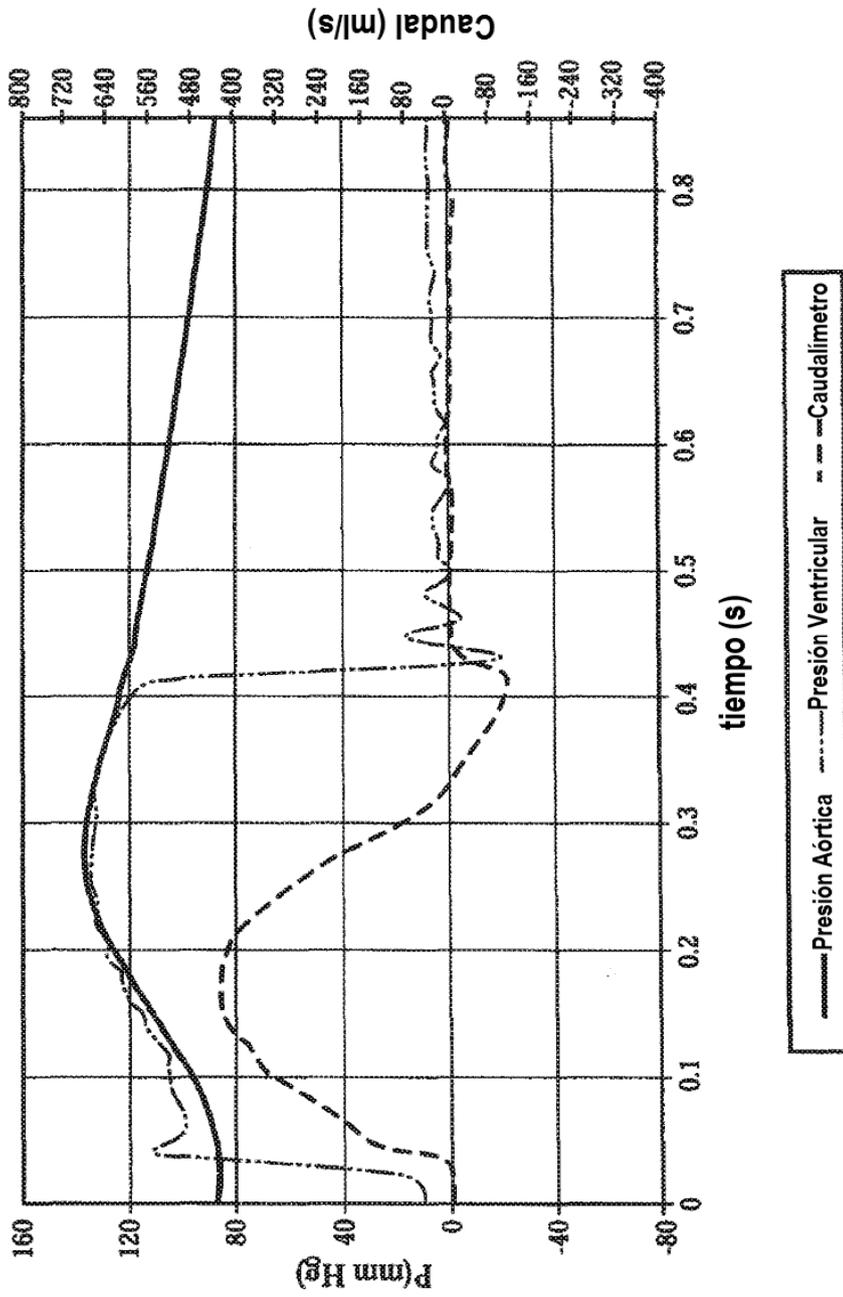


FIG. 12A

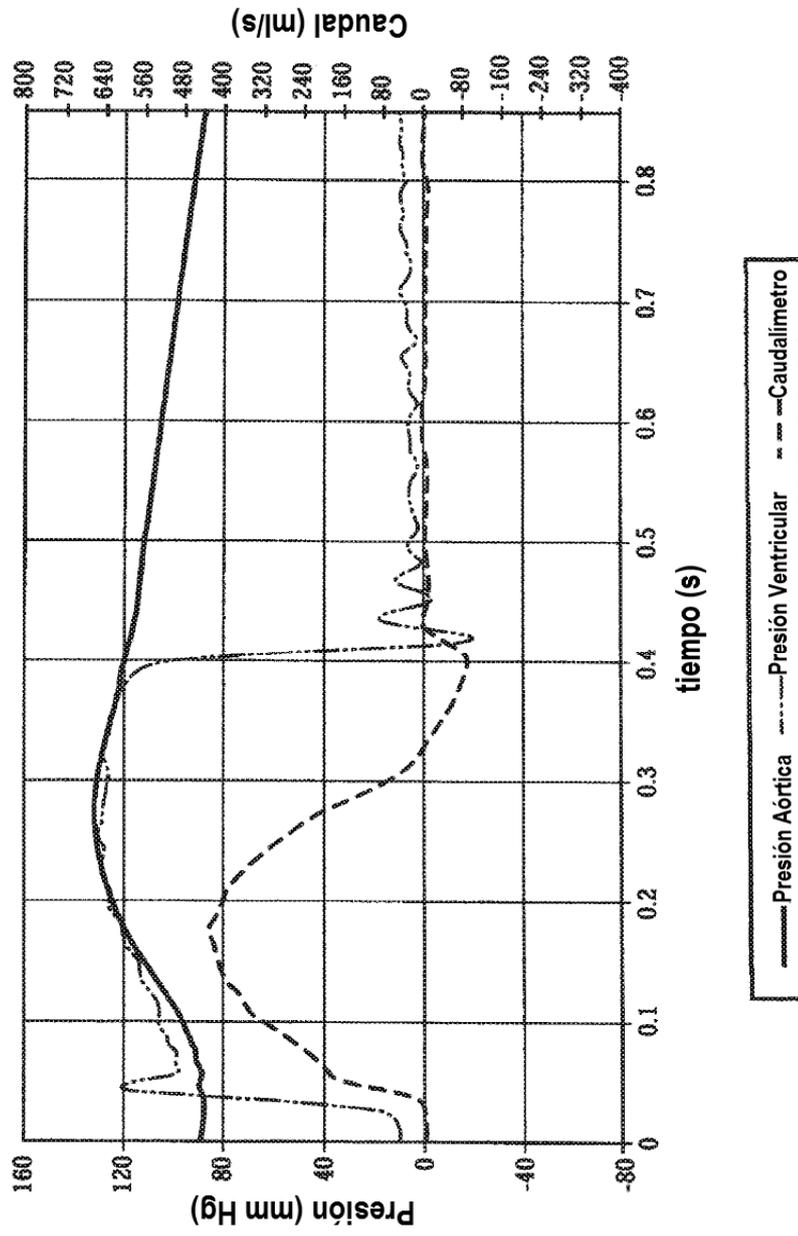


FIG. 12B

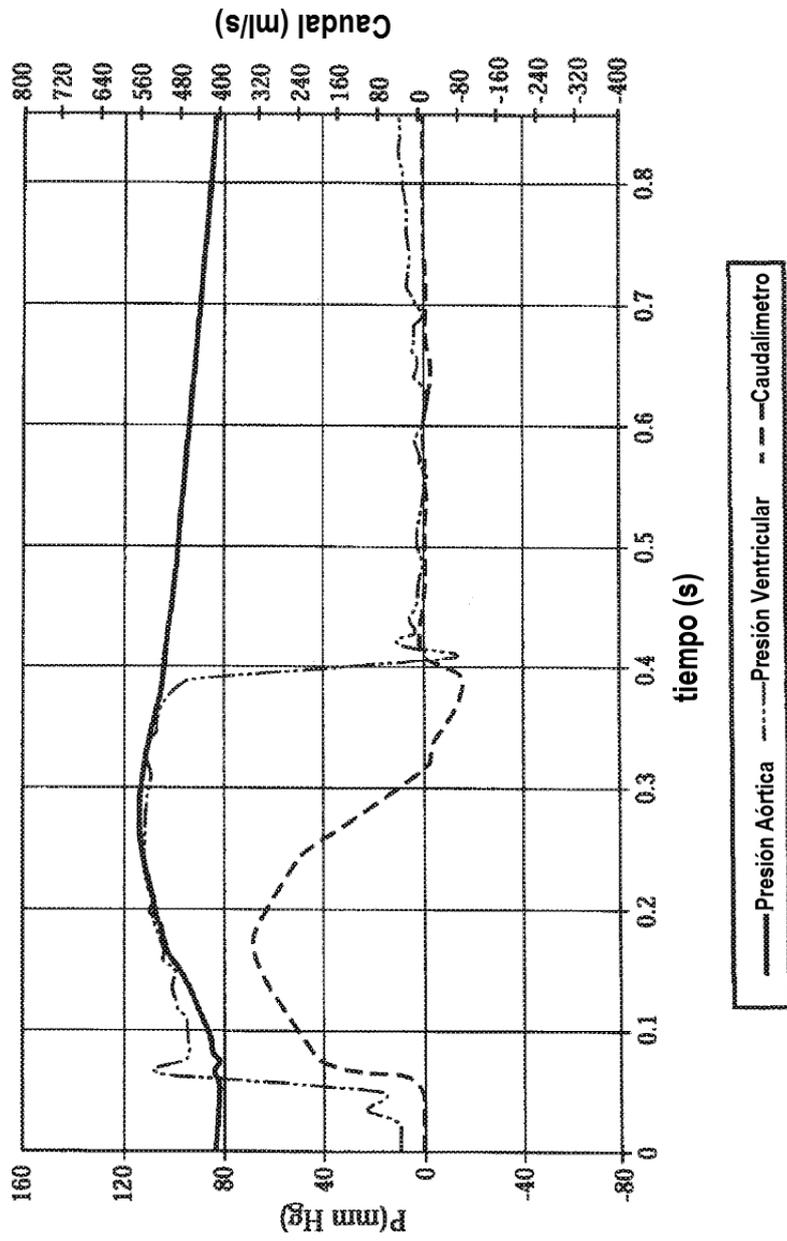


FIG. 13A

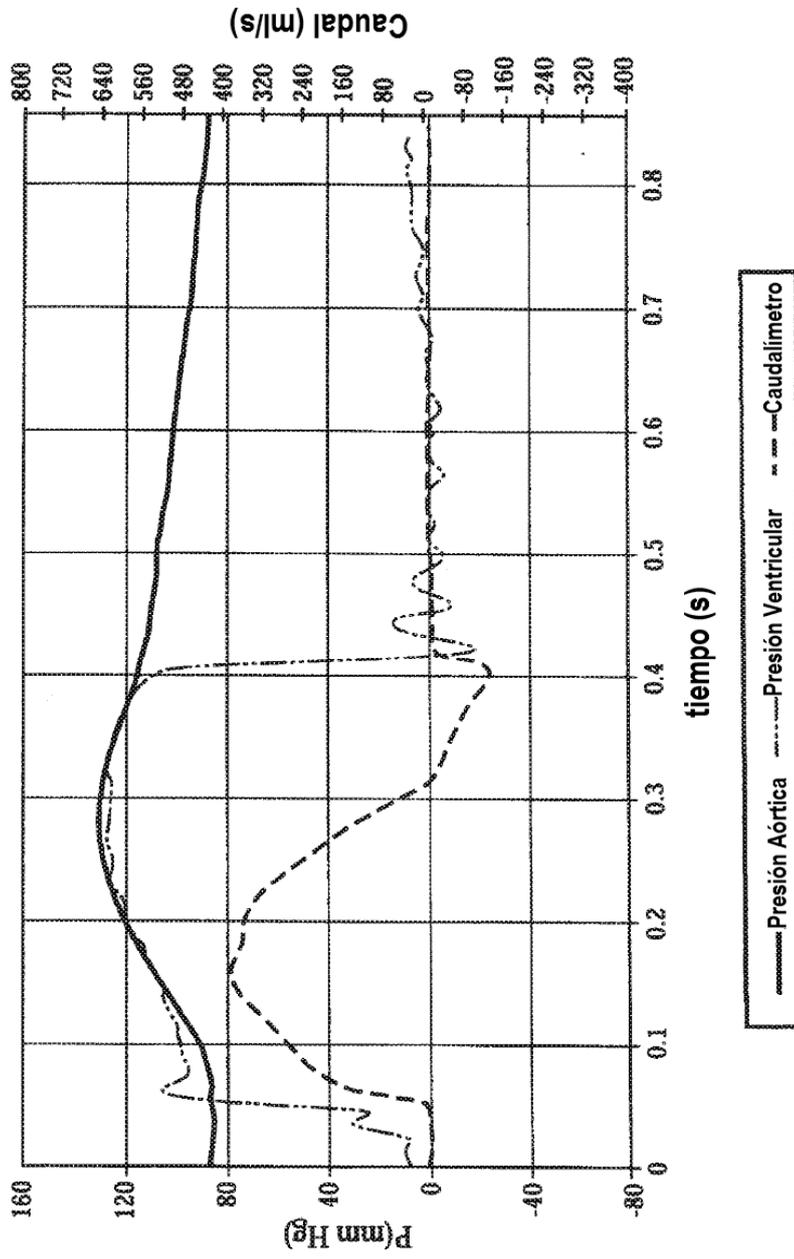


FIG. 13B

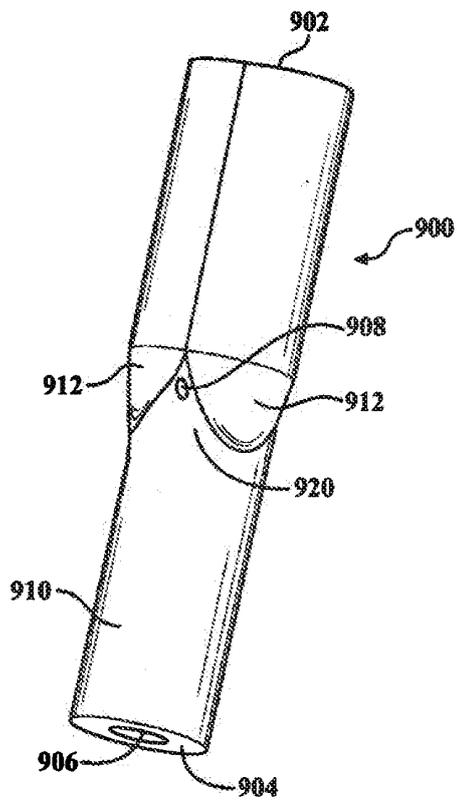


FIG. 14

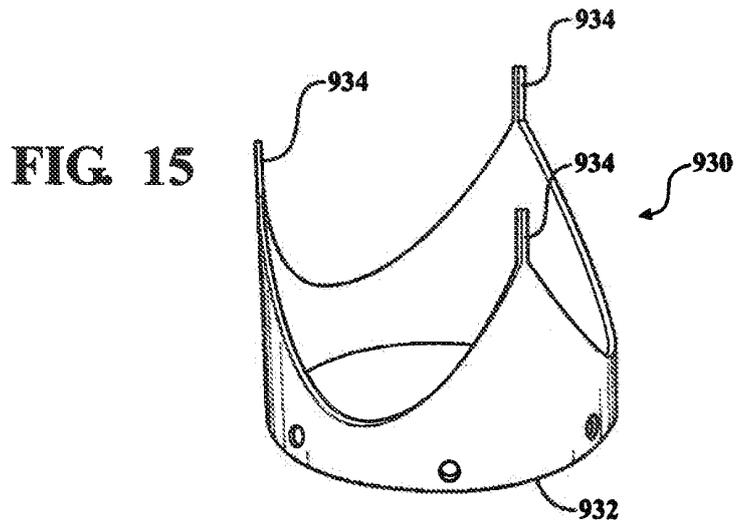


FIG. 15

FIG. 16

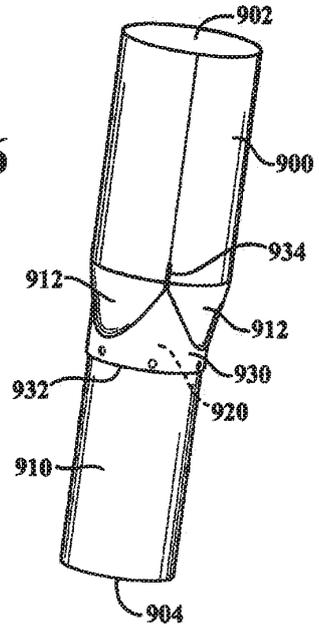


FIG. 17

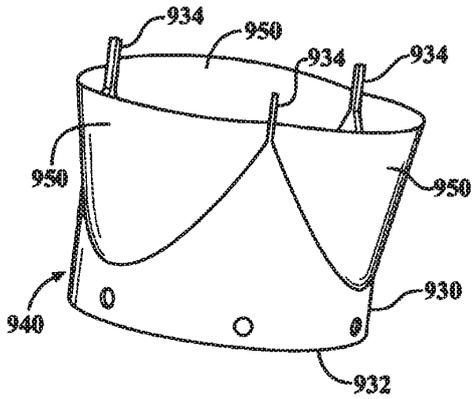


FIG. 18

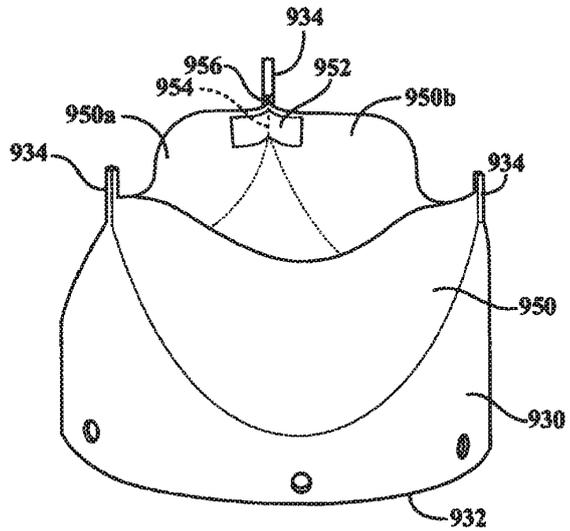


FIG. 19

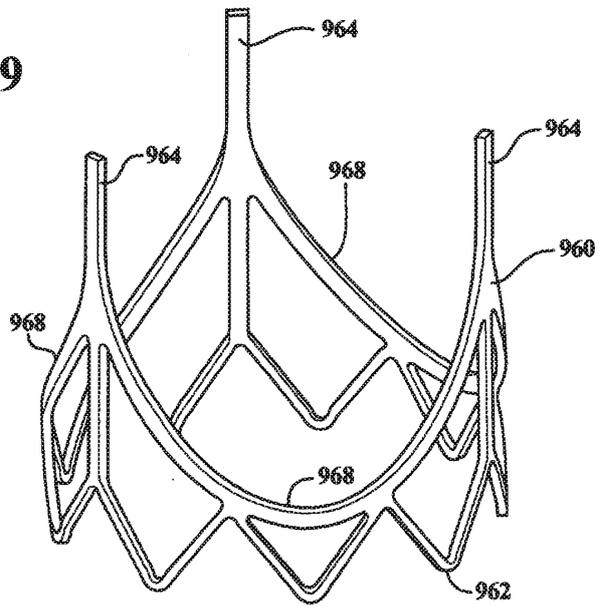


FIG. 20

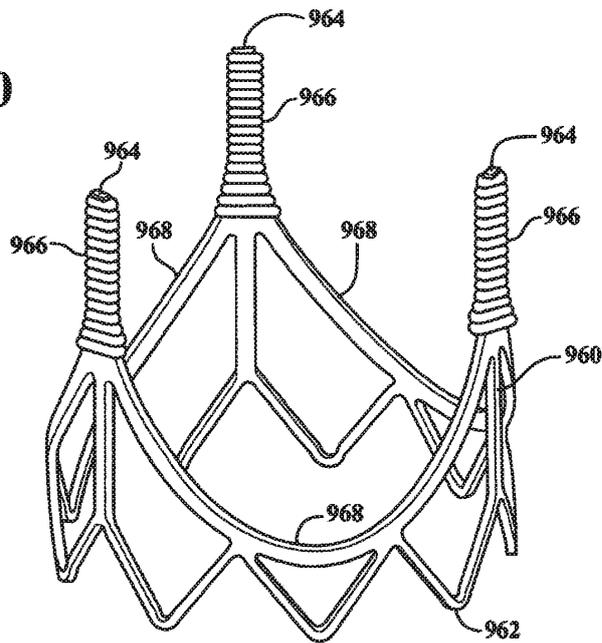


FIG. 21

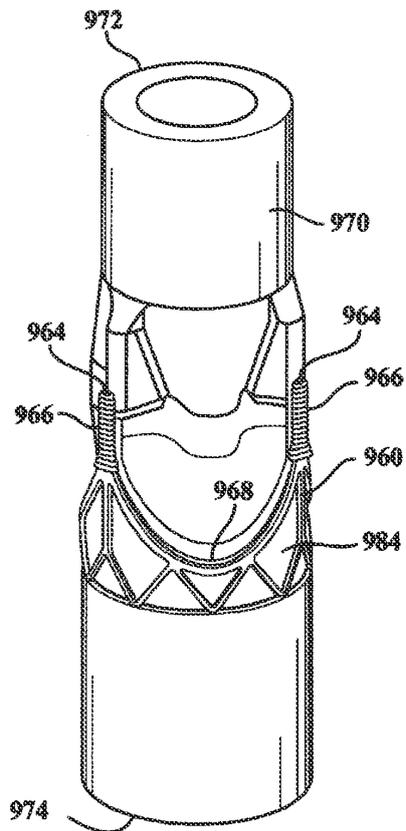
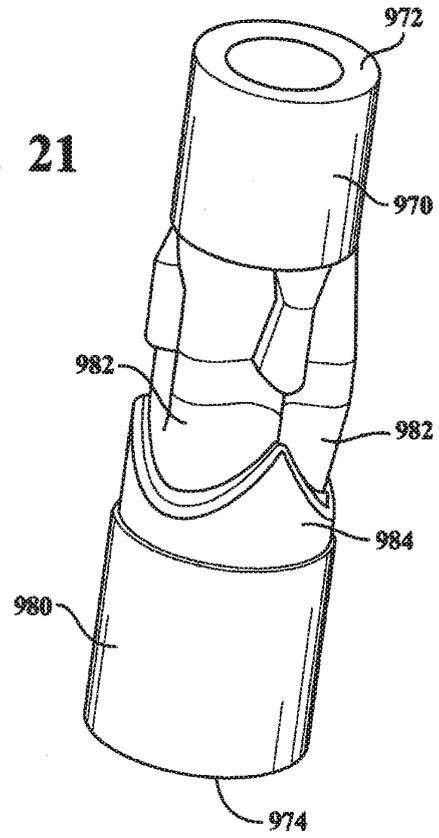


FIG. 22

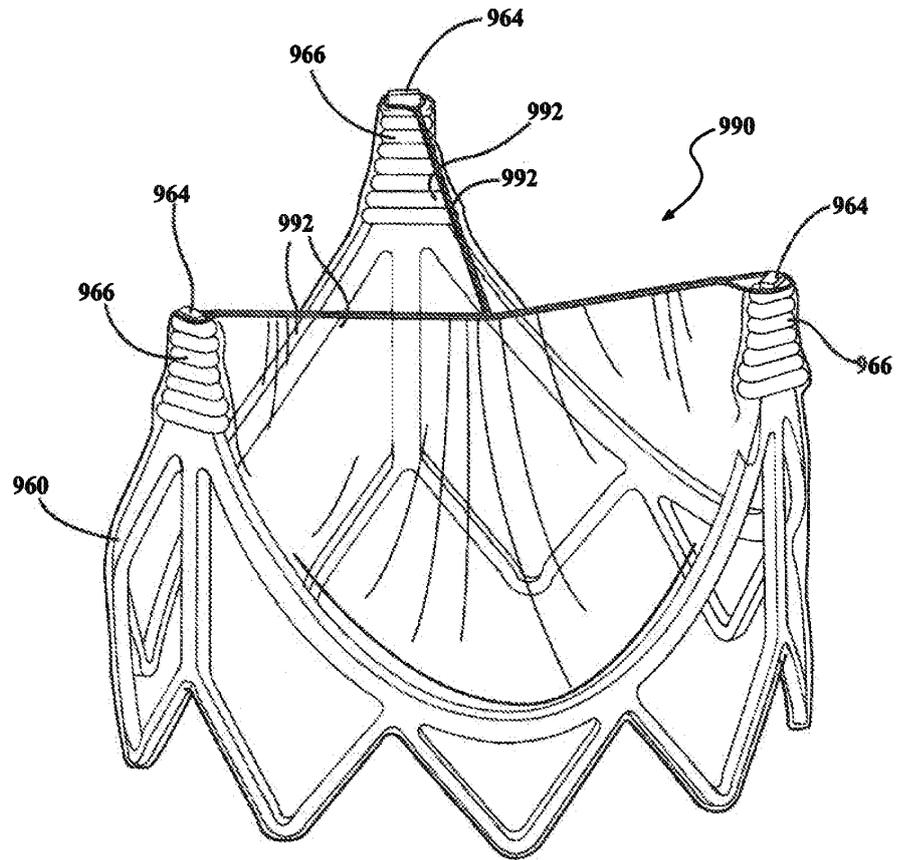


FIG. 23