

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 507**

51 Int. Cl.:

B29C 41/08	(2006.01) B29K 69/00	(2006.01)
B29C 41/00	(2006.01) B29K 75/00	(2006.01)
A61L 27/18	(2006.01) B29K 83/00	(2006.01)
A61F 2/24	(2006.01)	
A61L 27/50	(2006.01)	
B29C 43/00	(2006.01)	
B29C 43/02	(2006.01)	
B29C 43/36	(2006.01)	
B29C 43/52	(2006.01)	
B29L 31/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2015** **PCT/IB2015/054568**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15193824**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2015** **E 15753751 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 3157467**

54 Título: **Un procedimiento de fabricación de una válvula cardíaca hecha de un material de polímero y válvula cardíaca obtenida de este modo**

30 Prioridad:

17.06.2014 IT TO20140479

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2018

73 Titular/es:

**CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
(50.0%)
Piazzale Aldo Moro, 7
00185 Roma, IT y
HUMANITAS MIRASOLE S.P.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SOLDANI, GIORGIO y
GLAUBER, MATTIA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 693 507 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

Un procedimiento de fabricación de una válvula cardíaca hecha de un material de polímero y válvula cardíaca obtenida de este modo

Campo técnico

La presente invención se refiere, en general, al campo de los dispositivos cardiovasculares; en particular, la invención se refiere a una técnica para la fabricación de válvulas cardíacas a través del uso de materiales de polímero.

Técnica conocida

Las prótesis valvulares están entre los dispositivos cardiovasculares más ampliamente usados y su demanda es creciente. En la actualidad, los dispositivos clínicos disponibles se limitan a válvulas mecánicas y biológicas. Sin embargo, las aplicaciones clínicas a largo plazo de dichas válvulas son altamente problemáticas, dados algunos problemas críticos persistentes, tales como la trombogenicidad y la vida útil.

De hecho, las válvulas mecánicas tienen una vida útil y no necesitan una nueva cirugía, en tanto que no están sujetas a fallos estructurales, pero, debido a que dan lugar a complicaciones tromboembólicas, los pacientes tienen que tomar tratamientos anticoagulantes durante toda su vida. Las prótesis de válvulas biológicas hechas de pericardio porcino, bovino o equino modeladas y suturadas sobre estructuras de soporte (endoprótesis vasculares) reproducen las características biomecánicas funcionales de las válvulas naturales, dan lugar a menos complicaciones tromboembólicas, pero, en muchos casos, se tienen reemplazar 10-15 años después de su implante debido a la aparición de problemas de calcificación y daños ocasionados por los tratamientos de descelularización experimentados a fin de reducir los problemas asociados con la respuesta inmunológica.

Hasta ahora se ha limitado el uso de xenoinjertos (válvulas enteras tomadas de animales) y aloinjertos (válvulas enteras tomadas de cadáveres) por problemas de rechazo y una disponibilidad muy baja.

Las válvulas cardíacas poliméricas (a continuación en el presente documento VCP) se han investigado durante mucho tiempo, pero su éxito se ha obstaculizado por una vida útil muy corta debido a los problemas de calcificación, complicaciones tromboembólicas y propiedades mecánicas insuficientes de las valvas, que son la causa del mal funcionamiento durante las etapas de apertura/cierre. Sin embargo, han encontrado un uso que se limita a los dispositivos de asistencia ventricular para uso temporal. De hecho, el uso en estos sistemas es menos crítico, debido a que están destinadas a un uso paracorpóreo temporal (meses o, como mucho, muy pocos años) y, no obstante, los pacientes siempre reciben tratamiento anticoagulante.

Idealmente, una VCP debería combinar la vida útil de las válvulas mecánicas y la hemocompatibilidad de las válvulas biológicas, superando las desventajas, principalmente la trombogenicidad de las válvulas mecánicas y la mala vida útil de las válvulas biológicas. Además, las nuevas alternativas terapéuticas de reciente aparición, tales como la valvuloplastia mediante un abordaje percutáneo mínimamente invasivo, que requieren dispositivos que se puedan plegar e introducir en catéteres de pequeño diámetro, han atraído una mayor atención hacia la opción con VCP. Otro nuevo concepto en el tratamiento de las valvuloplastias, la ingeniería tisular de VCP, que usa polímeros sintéticos biodegradables como andamiaje, ha incrementado recientemente el interés por los materiales de polímero.

La elección del material es importante para el desarrollo de las VCP, debido a que el material ayuda a proporcionar a la válvula durabilidad y biocompatibilidad, a fin de superar los problemas clínicos asociados tanto con las válvulas mecánicas como biológicas, tales como los acontecimientos tromboembólicos, los acontecimientos no deseados debidos a los anticoagulantes y el fallo prematuro, proporcionando una funcionalidad hemodinámica y una vida útil mejoradas.

Por tanto, debido a que las VCP se están convirtiendo en una opción alternativa válida para el tratamiento de las valvuloplastias, el polímero seleccionado no solo debe tener características aceptables con respecto a la bioestabilidad, hemocompatibilidad, antitrombogenicidad, resistencia a la degradación y a la calcificación, sino que también debe tener una buena afinidad por las células endoteliales.

Se han usado diversos polímeros sintéticos como materiales para las valvas de válvula, incluyendo los sintéticos inertes, tales como goma de silicona y de poliolefina, pero estos han demostrado tener una vida útil inadecuada y, por lo tanto, posteriormente se ha renunciado a ellos. El politetrafluoroetileno (PTFE) no ha tenido éxito como material para las VCP por motivos similares, en tanto que ha dado lugar a una alta incidencia de trombosis y calcificación.

Los poliuretanos (PU) están entre los materiales más populares y exitosos para aplicaciones biomédicas. De hecho, esta clase de materiales de polímero tiene una serie de propiedades favorables que derivan de una microestructura en dos etapas que consiste en segmentos cristalinos rígidos y segmentos elastoméricos blandos, dando lugar la

proporción entre los mismos a importantes propiedades del material, tales como la rigidez. Los segmentos rígidos se forman mediante la reacción de un diisocianato con un diol o diamina de cadena corta ("extensores de cadena"), típicamente 1,4-butanodiol o etilendiamina. Los segmentos blandos se forman mediante la reacción del diisocianato con polioles de alto peso molecular, típicamente en el intervalo de 1000-2000 daltons, tales como poliéteres, poliésteres o policarbonatos. Sus versátiles características, tales como, por ejemplo, la hemocompatibilidad y las propiedades hemodinámicas y mecánicas mejoradas, hacen que los materiales de PU sean útiles para el desarrollo de dispositivos cardiovasculares.

Sin embargo, la principal desventaja asociada con las aplicaciones a largo plazo es su baja bioestabilidad, que está provocada principalmente por su susceptibilidad a la degradación. La degradación de los PU se ocasiona por la oxidación, la hidrólisis ácida o las secuencias enzimáticas y da como resultado la pérdida de las propiedades mecánicas y, con el tiempo, la creación de laceraciones o grietas en las valvas de válvula. La segunda y más seria desventaja de los PU es su tendencia a la calcificación, lo que sigue siendo un obstáculo apreciable para su uso en los implantes a largo plazo.

A fin de hacer frente a estos problemas, se han realizado esfuerzos para mejorar las propiedades de los poliuretanos modificando los segmentos blandos, que se consideran los componentes más vulnerables. Hasta ahora se han desarrollado tres tipos principales de PU con diferentes segmentos blandos, es decir, poliéster-uretanos (PEsU), poliéter-uretanos (PEtU) y policarbonato-uretanos (PCU) y, por consiguiente, se han sometido a prueba en aplicaciones biomédicas.

La primera generación de PU usados en dispositivos médicos fueron los PEsU, pero demostraron ser inadecuados para los implantes a largo plazo debido a la rápida hidrólisis del segmento de poliéster blando. Por el contrario, los PEtU tienen una excelente estabilidad frente a la hidrólisis y, por lo tanto, han reemplazado a los PEsU en dispositivos médicos implantables durante un par de décadas.

Sin embargo, varios estudios han demostrado recientemente que el segmento blando de poliéter también es susceptible a la degradación oxidativa y padece agrietamiento por tensión ambiental en las condiciones de los implantes *in vivo*.

Posteriormente, la tercera clase de PU, los PCU, se han sometido a prueba y han demostrado que tienen una mayor estabilidad frente a la oxidación. En comparación con los PEtU, el grado de biodegradación de los PCU ha demostrado ser significativamente más bajo y restringido a una capa superficial delgada. También se han hecho reemplazos de la estructura química de los PU en un intento de incrementar su bioestabilidad. La unión de las moléculas resistentes a la biodegradación al polímero ha demostrado ser un procedimiento eficaz para incrementar la bioestabilidad de los PU. Por ejemplo, se han realizado intentos para incorporar polidimetilsiloxano (PDMS) (una molécula que confiere buena estabilidad térmica y oxidativa) a la cadena de PU en presencia de poli(óxido de hexametileno) (PHMO), que es un poliéter de compatibilización que facilita la incorporación del macrodiol PDMS no polar al PU.

La idea que subyace a esta patente propuesta es el desarrollo de un nuevo diseño de VCP con una geometría similar a la de una válvula aórtica natural (y, por lo tanto, la de prótesis de válvulas biológicas) que no esté sujeta a calcificación, tenga una larga vida útil y una morfología de tal manera que reduzca al mínimo las complicaciones tromboembólicas debido a su interacción con el torrente sanguíneo y con el tejido cardíaco y vascular.

La válvula, un único cuerpo incorporado con la endoprótesis vascular de soporte, se hace usando una red polimérica semiinterpenetrante (semi-IPN) recién sintetizada sobre la base de un copolímero de poli(carbonato-uretano) (PCU) y polimetilsiloxano (PDMS), reticulado con una silicona funcionalizada (PDMS funcional) y que pueda combinar la mejor resistencia mecánica, biocompatibilidad y propiedades de bioestabilidad superiores del PCU con las excelentes propiedades de hemocompatibilidad y resistencia a la calcificación de la silicona (PDMS) como material de fabricación.

La presencia de silicona en la cadena de poliuretano, junto con la de la silicona de reticulación que forma la semi-IPN, hace posible variar la flexibilidad (duración respecto a la flexión) y la resistencia a la biodegradación de las nuevas válvulas.

En lo relativo al diseño de las VCP, se sabe bien que la anatomía estructural de la válvula natural desempeña una parte esencial en su función operativa, proporcionando una estructura adecuada y estable con características anatómicas e histológicas específicas. En vista de la compleja anatomía de las válvulas naturales, es difícil crear estructuras que tengan las características anatómicas y funcionales precisas de una válvula natural. Sin embargo, a diferencia de sus equivalentes biológicos, se pueden diseñar válvulas con valvas sintéticas de prácticamente cualquier forma, y esto enfatiza la posible importancia de las estrategias de diseño estructural.

El procedimiento de fabricación de válvulas también es un factor esencial que influye en el rendimiento de las VCP, ya que se ha demostrado su efecto sobre la durabilidad de las válvulas y sus funciones hemodinámicas.

Se han investigado diferentes procedimientos de producción de VCP, tales como recubrimiento por inmersión, fabricación de películas, moldeo con cavidad y moldeo por inyección.

El recubrimiento por inmersión implica el uso de un formador diseñado específicamente que experimenta ciclos de sumersión repetidos en la solución de polímero y una consolidación posterior en aire o en una estufa de aire seco hasta que se alcanza el espesor deseado. La concentración de la solución de polímero puede variar de acuerdo con el polímero elegido y la etapa de fabricación. Normalmente, el procedimiento de recubrimiento por inmersión comprende la sumersión repetida en una solución de polímero de baja concentración.

La gran desventaja de este procedimiento es que es difícil controlar con precisión la distribución del espesor en la valva. Algunos han propuesto que las valvas se hagan usando una única sumersión en solución de polímero concentrada. Esto permitiría una reproducibilidad más exacta y reduciría al mínimo la dependencia del cirujano, pero, debido a la solución de polímero concentrada, podría aparecer una densificación no deseada del material en diferentes partes de las valvas.

En la fabricación de películas, se depositan películas de polímero hasta un espesor particular y las valvas se producen cortando la película a la conformación deseada. A continuación, las valvas se anclan a la estructura de soporte de válvula, que se fabrica por separado, a través del uso de disolventes. Finalmente, se usa un procedimiento de conformación térmica para obtener la geometría de válvula deseada. Una desventaja potencial de esta técnica radica en las debilidades que se pueden crear en el punto donde las valvas se anclan a la estructura de la válvula debido al uso del disolvente de polímero.

El moldeo con cavidad usa un molde con cavidad que comprende una parte estática (hembra) y una parte móvil (macho); se usa el molde para fabricar toda la estructura de válvula a través de la introducción de polímero caliente, después de lo cual se dispone el molde sellado en un baño de agua y se somete a ciclos de congelación/descongelación alternativos para formar una película de polímero delgada.

La desventaja de este procedimiento reside en el hecho de que el material se tiene que someter a diferentes ciclos térmicos que pueden afectar las características de resistencia a la fatiga de la válvula de una manera que sea difícil de prever.

En el moldeo por inyección, se usa una máquina de moldeo por inyección para fabricar las valvas de válvula en una posición parcialmente abierta sobre un formador, después de lo cual se aplican baños repetidos de agua fría y caliente a fin de producir la válvula final. Aquí, de nuevo, los ciclos térmicos repetidos pueden afectar a las características mecánicas y de bioestabilidad de la válvula.

Soldani *et al.*, Biomaterials 31, 2010, 2592-2605 divulgan un procedimiento para hacer injertos mediante pulverización e inversión de fase de una solución de poliéter-uretano y PDMS terminado en diacetoxisililo sobre un mandril giratorio. Los grupos acetoxi de una cadena de PDMS reaccionan con los de otras cadenas para formar una red que interpenetra en el poliéter-uretano lineal.

Se entiende que estas limitaciones hacen difícil fabricar válvulas cardíacas que tengan estándares de durabilidad y hemocompatibilidad.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es superar las limitaciones mencionadas anteriormente a través de una VCP que se haya obtenido con ayuda de una tecnología de máquina de pulverización que pueda producir estructuras tridimensionales partiendo de soluciones de polímero.

La máquina de pulverización comprende un torno de precisión que pueda albergar formadores giratorios y dos pistolas de pulverización que se puedan posicionar en un carro con capacidad de movimiento lateral para pulverizar, al mismo tiempo, pero por separado, los componentes enumerados en los párrafos 1) y 2) a continuación.

1) Una solución de copolímero como se define en el párrafo e) de la reivindicación 1 adjunta, en la que el copolímero está presente en una concentración de preferentemente entre un 1 y un 3 % (p/v) por volumen de solución. En un modo de realización preferente, el disolvente de solución de copolímero se selecciona del grupo que comprende tetrahidrofurano (THF), dioxano (DX), dimetilacetamida (DMAc) y sus mezclas. Los disolventes particularmente preferentes son mezclas 1:1 (v/v) de THF y DX y de THF y DMAc. En el caso del copolímero de PCU-PDMS, la silicona intracatenaria está presente preferentemente como un 20 % (p/p) del peso total del copolímero. Se añade una cantidad variable, preferentemente de un 30 a un 60 % (p/p), de una silicona funcionalizada extracatenaria, como se define en el párrafo e) de la reivindicación 1 adjunta, a la solución anterior. La cantidad mencionada anteriormente se refiere al peso total del copolímero. En otro modo de realización preferente, el copolímero de PCU-PDMS (por ejemplo, un 20 % intracatenario) acaba en átomos de flúor (fluorado) y también se puede añadir una cantidad variable, preferentemente desde un 30 a un 60 % (p/p) de una silicona funcionalizada extracatenaria, a esta formulación.

2) Un compuesto no disolvente para la solución de polímero, preferentemente seleccionado de agua y un alcohol y sus mezclas; el alcohol, por ejemplo, es alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol bencílico, etc.

En otro modo de realización preferente, el compuesto no disolvente puede contener un polímero de polisacárido en solución, por ejemplo, un polímero de polisacárido que comprenda unidades repetidas de maltotriosa, conocida como pululano, y/o gelatina. Las sustancias disueltas en el compuesto no disolvente se incorporan a la matriz sintética de la VCP durante el depósito por pulverización y se pueden reticular posteriormente para estabilizar su estructura en la matriz sintética. Por ejemplo, en el caso de la incorporación de gelatina, una vez que se ha formado la VCP, se expone a vapores de glutaraldehído para reticular la gelatina sin contacto directo con el agente de reticulación. A continuación, el glutaraldehído se neutraliza mediante lavado repetido en glicina. De esta manera, la VCP que contiene gelatina y/o pululano representa un sustrato óptimo para la ingeniería tisular.

Meramente a modo de información y sin limitación, a continuación se proporciona una descripción más detallada del copolímero de PCU-PDMS mencionado anteriormente y su reacción de reticulación.

PCU-PDMS es un copolímero de bloque termoplástico de policarbonato-uretano-silicona que contiene silicona como segmento blando. El copolímero se sintetiza por medio de un procedimiento continuo a través del cual la silicona [polidimetilsiloxano (PDMS)] se incorpora en el segmento blando del polímero junto con un policarbonato alifático con un grupo hidroxilo terminal. El segmento rígido está formado por un diisocianato aromático [difенилметано-4,4'-diisocianato (MDI)], junto con un glicol de bajo peso molecular como extensor de cadena. Las cadenas de copolímero, formadas por bloques basados en éster carbonato de 4,4'-bis-difenol-2,2'-propano, pueden terminar en silicona o bien en flúor.

Se añade una cantidad variable de desde un 30 a un 60 % de una silicona con una terminación en diacetoxisililo (tetraacetoxi funcional) que pueda reaccionar con otras moléculas de la misma especie en presencia de agua formando reticulación de PDMS que sea semiinterpenetrante en la molécula de PCU al material anterior con un grupo terminal de silicona o bien de flúor (fluorado).

La reticulación del PDMS con los grupos funcionales extracatenarios iniciada por el compuesto no disolvente (por ejemplo, agua) durante el procedimiento de depósito por pulverización se completa colocando un dispositivo de válvula en agua calentada a aproximadamente 60 °C mientras se retira el disolvente, o disponiéndolo en una estufa calentada y, posteriormente, colocándolo en agua calentada a aproximadamente 60 °C.

Las pistolas de pulverización focalizan sus chorros sobre un punto específico sobre el formador. En el documento EP 1 431 019 se describe una máquina de pulverización que tiene características similares.

La intersección de los flujos induce una rápida precipitación del polímero sobre el formador (inversión de fase), reproduciendo fielmente su geometría y haciendo posible generar una estructura filamentosa tridimensional "no tejida" que puede tener diferentes porosidades, propiedades y características morfológicas dependiendo del ajuste de las variables de fabricación.

La VCP obtenida usando esta tecnología se puede almacenar eficazmente incluso en forma deshidratada, para que se rehidrate en el momento de su uso, y en forma hidratada, manteniéndose en sumersión en una solución acuosa.

La válvula obtenida mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención se caracteriza por el hecho de que comprende una única pieza y no tiene ninguna discontinuidad, y, por lo tanto, da como resultado una muy buena hemocompatibilidad, y no requiriendo tratamiento anticoagulante prolongado, y una funcionalidad y vida útil tales que permitan que se implante en un ser humano o animal como prótesis de válvulas permanente.

Los anteriores y otros objetivos y ventajas se consiguen de acuerdo con un aspecto de la invención mediante un sistema que tiene las características definidas en la reivindicación 1. Los modos de realización preferentes de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

Ahora se describirán las características funcionales y estructurales de algunos modos de realización preferentes de una técnica para la fabricación de válvulas cardíacas poliméricas de acuerdo con la invención. Se hará referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

las figuras 1A y 1B son vistas esquemáticas en perspectiva de una válvula cardíaca polimérica obtenida mediante un modo de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, en las configuraciones abierta y cerrada;

las figuras 2A y 2B son vistas esquemáticas en perspectiva de un molde y soporte para la fabricación de la válvula ilustrada en las figuras 1A y 1B;

la figura 3 muestra un esquema funcional parcial del equipo para fabricar la válvula cardíaca polimérica en las figuras precedentes de acuerdo con un modo de realización del procedimiento de acuerdo con la invención;

las figuras 4A, 4B y 4C son vistas esquemáticas en perspectiva de detalles de la máquina en la figura 3 durante etapas particulares en el procedimiento de acuerdo con la invención;

las figuras desde 5A a 5F son vistas esquemáticas en perspectiva de algunas etapas en el procedimiento de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Descripción detallada

Antes de explicar en detalle la pluralidad de modos de realización de la invención, se debe señalar que, en su aplicación, la invención no se limita a los detalles y configuraciones de construcción de los componentes descritos en la descripción a continuación o ilustrados en los dibujos. La invención puede adoptar otros modos de realización y se puede implementar o llevar a cabo en la práctica de diferentes maneras, como se define en las reivindicaciones. También se debe entender que la fraseología y terminología son de naturaleza descriptiva y no se deben entender como limitantes. El uso de "incluye" y "comprende" y sus variaciones se debe entender como que incluyen los elementos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como elementos adicionales y sus equivalentes.

Inicialmente, con referencia a la figura 1, una válvula cardíaca polimérica 9 comprende un soporte anular 10 y una pluralidad de valvas flexibles o valvas 12, conformadas para formar un paso conformado en Y 14. Este paso 14 se dilata y cierra a medida que los bordes superiores 12a de las valvas 12 se separan o juntan de tal manera que, en lugar de inhibir, permitan que el torrente sanguíneo pase a través de la válvula 9.

El soporte anular 10 (que se puede ver en la figura 2B), comprende, en general, un anillo inferior 10a sobre el que se monta una corona ondulada formada por tres salientes redondos 10b, unidos entre sí en la parte inferior mediante secciones arqueadas 10c. De las pruebas hechas para prevenir el desgarro de las valvas de válvula 12, los salientes redondos 10b deben tener una altura de entre 13 y 3 mm, medida desde el vértice del saliente 10b a la base de la corona (o anillo inferior 10a). Si los salientes 10b son de una altura más corta, la corona está más nivelada y, como consecuencia, existe una concentración más pequeña de tensiones que se cargan sobre las líneas de unión entre la corona y las valvas.

La arquitectura global de la válvula, que se conoce por sí misma, no se describirá adicionalmente.

A fin de fabricar la válvula a partir del material de polímero preseleccionado, cuyas características y composición se han descrito previamente, se prepara un molde 16 (que se puede ver en la figura 2A) provisto de un eje 18 y conformado de tal manera que el polímero forma el perfil de la válvula 9 cuando se acopla a la superficie exterior 20 del molde 16. El molde 16, que en el ejemplo ilustrado tiene una conformación que se puede inscribir en un cilindro ligeramente ahusado o conformación frustocónica, tiene una superficie lateral 20a que se extiende a lo largo del eje longitudinal A del molde y una superficie frontal 20b que sobresale a lo largo del eje A en el plano de confluencia de las valvas o en el plano que contiene la línea conformada en Y donde las valvas flexibles de la válvula 9 se unen en la parte superior. A continuación, el soporte anular 10, al que se adherirá la base de las valvas 12 a lo largo de su arco inferior se hace de una pieza con el molde 16.

La figura 3 muestra el esquema del circuito para una parte de una máquina de pulverización 22 para la fabricación de la válvula cardíaca 9. En una primera etapa del procedimiento de fabricación de válvulas de acuerdo con la invención, el molde y el soporte se unen entre sí en una pieza, formando el conjunto un formador 24, y se hace girar sobre el eje longitudinal A, por ejemplo, acoplando el eje 18 del formador a una alcachofa de aspiración giratoria 26 localizada sobre la máquina 22.

Un par de pulverizadores 28 se orienta de tal manera que dirige dos chorros de pulverizador 30 generados por boquillas respectivas sobre el formador 24 a lo largo de una dirección que es sustancialmente transversal con respecto al eje longitudinal A.

En toda esta descripción y en las reivindicaciones, los términos y expresiones que indican posiciones y orientaciones, tal como "longitudinal", "transversal", "vertical" u "horizontal", se refieren al eje longitudinal A.

Cada pulverización 28 se alimenta por separado a través de los correspondientes depósitos 32 de tal manera que se produzcan dos chorros independientes 30 que se intersecan cerca del formador 24, dando lugar al fenómeno conocido como inversión de fase. Opcionalmente, los pulverizadores se pueden orientar, incluso de forma independiente, de tal manera que hagan que los chorros 30 converjan o diverjan, para concentrar o diluir el polímero en la zona de intersección.

Un pulverizador, respectivamente, se alimentará con una solución de polímero, mientras que el otro generará un flujo de compuesto no disolvente que, al intersecar con el chorro de la solución de polímero, dará lugar a la

precipitación del polímero sobre el formador. El depósito del polímero sobre el formador 24 dará lugar a una estructura filamentos tridimensional de tipo "no tejido".

Las calidades de la estructura filamentos, tales como porosidad, espesor y otras características morfológicas, se pueden ajustar ajustando la resistencia de los chorros por medio de una unidad de control central 34, que altera la orientación de los chorros y/o su posición con respecto al eje longitudinal del formador 24. De acuerdo con un modo de realización de la invención, los pulverizadores 28 se posicionan sobre un carro motorizado 36 que se puede mover lateralmente a lo largo de una dirección paralela al eje longitudinal A del formador, de tal manera que varíe el punto de incidencia de los chorros a lo largo de la longitud del eje longitudinal A.

En un modo de realización que no se ilustra, se pueden acoplar los pulverizadores al carro motorizado por medio de conectores esféricos que hagan posible orientar el eje de los chorros de tal manera que también sean incidentes sobre el formador en direcciones que no sean perpendiculares con respecto al eje A.

Preferentemente, un cabezal de succión 38 se localiza en un lado opuesto a las boquillas con respecto al eje longitudinal A del formador, de tal manera que se retiren las sustancias que no precipitan sobre el formador. El cabezal 38 se puede mover longitudinalmente en sincronía con el movimiento similar de las boquillas.

Convenientemente, una vez que se ha completado el procesamiento con los chorros orientados para generar el depósito del polímero sobre el formador en una dirección sustancialmente transversal con respecto al eje longitudinal A, o cuando el polímero depositado sobre la superficie lateral 20a del molde ha alcanzado la uniformidad y espesor deseados, el formador se hace girar 90 ° hacia los pulverizadores de modo que los chorros producidos por las boquillas sean incidentes sobre la superficie frontal 20b del molde.

De acuerdo con un modo de realización que no se ilustra, es posible disponer la máquina 22 de tal manera que, en lugar de hacer que el formador gire (por ejemplo, retirando el eje 18 de la alcachofa de aspiración giratoria 26 y fijándolo a una placa de soporte 40, como se puede ver en la figura 4C), se puede hacer que los pulverizadores giren 90 ° de tal manera que los chorros se localicen frontalmente con respecto al formador, o tengan el efecto de que los chorros se intersecan a lo largo de una dirección paralela o coincidente con el eje longitudinal A. Por ejemplo, se puede alcanzar un posicionamiento similar de los pulverizadores haciendo que el carro se mueva a lo largo de una trayectoria de guía curvada que se interseca con el eje longitudinal A.

De acuerdo con un modo de realización adicional de la invención (no ilustrado), después de que se haya depositado una capa preliminar de material de polímero sobre el formador 24 (es decir, interrumpiendo la etapa de depósito del polímero sobre la superficie lateral 20a del formador antes de que dicho polímero haya alcanzado el espesor final deseado), es posible cubrir este material con una malla de refuerzo delgada, en forma de cofia, preferentemente hecha usando hilos de material elastomérico como una urdimbre interconectada, cuyo diámetro puede variar entre 10 y 100 micrómetros y el tamaño de la abertura de malla puede variar entre 0,2 y 2,0 mm. Los hilos elastoméricos se pueden hacer de diferentes materiales elásticos, por ejemplo: copolímeros de uretano-poliéster (PEsU), uretano-poliéster (PEtU), urea-poliuretano (PUR) o los basados en uretano-policarbonato (PCU) y uretano-policarbonato (PCU) con polidimetilsiloxano (PDMS). Posiblemente, después de que se haya interrumpido el depósito del polímero sobre la superficie lateral 20a del formador (antes de que dicho polímero haya alcanzado el espesor final deseado), también se puede depositar una capa preliminar similar de material sobre la superficie frontal 20b del formador a fin de insertar, a continuación, la malla de refuerzo.

Una vez insertada, la malla elastomérica coincide con la geometría del formador y se incorpora con el material previamente depositado sobre él. Después de esta etapa, se continúa el depósito de polímero sobre el formador 24 hasta que la malla delgada se incorpora completamente en el espesor de las valvas de válvula y se alcanza el espesor y uniformidad deseados del material que recubre el formador. La presencia de la malla elastomérica en las valvas de válvula está destinada a incrementar su resistencia mecánica a la fatiga, previniendo posibles roturas y desgarros de las valvas.

Una vez que se ha completado este ciclo de depósito del polímero sobre el formador, se retira cualquier disolvente en exceso, por ejemplo, mediante sumersión en agua destilada calentada a aproximadamente 60 °C.

A continuación, el formador se alberga en un molde exterior 42, que se puede ver en la figura 5B. Preferentemente, el molde exterior 42 comprende un cuerpo 44 sobre el que se trazan convenientemente ranuras conformadas en Y 46, que fluyen hacia un punto central P en el que se inserta el eje del formador.

Un molde exterior modular 48 comprende partes o módulos separados 48a que se pueden deslizar en las ranuras 46 en el cuerpo 44 de tal manera que se cierran sobre el formador, adhiriéndose al mismo para conferir la curvatura deseada sobre las valvas 12. De hecho, dichos módulos 48a tienen una superficie interna cuya conformación confiere el perfil preseleccionado de las valvas sobre el tejido no tejido depositado sobre el formador. En el caso ilustrado aquí, debido a que las valvas de válvula 9 son tres en número, la matriz 48 se subdivide en el mismo número de módulos 48a.

A continuación, los módulos de molde 48a se presionan radialmente contra el formador 24 para conferir la conformación de la válvula como se diseña sobre el polímero precipitado; la presión del molde exterior sobre el formador da lugar a un escape parcial de material de polímero a través de los huecos entre los módulos, debido a la compresión del material en el molde exterior. Esta acción de compresión se mantiene durante las etapas posteriores del procedimiento hasta que el molde se reabre.

A fin de hacer esto, el molde, una vez que los módulos se han presionado contra el formador para formar un conjunto de conformación cilíndrica, se mantiene en la posición cerrada, por ejemplo, por medio de un anillo de metal 50 de tal manera que las etapas posteriores del procedimiento no permitan que el material de polímero prensado se expanda y los módulos del molde se separen.

El conjunto de formador, molde exterior y anillo que contiene metal se dispone en agua calentada a aproximadamente 60 °C o en una estufa calentada y posteriormente en agua calentada a aproximadamente 60 °C durante el tiempo requerido para completar la reticulación del material y la retirada del disolvente. La fuerza del molde exterior también favorece la compactación de la estructura de material compuesto de polímero depositado/malla de refuerzo de hilo elastomérico, donde se proporciona la etapa de cubrir el formador con dicha malla de refuerzo.

Una vez que se ha completado el ciclo de calor y se han consolidado los materiales de polímero, se retira el conjunto mencionado anteriormente del baño o estufa calentado y del baño calentado posterior. El material en exceso que sale del molde 48 a través de la fuerza de compresión ejercida mediante el molde exterior sobre el formador se retira mediante medios adecuados (por ejemplo, una cuchilla 52 como se ilustra en la figura 5E o un corte con láser).

Finalmente, los módulos 48a del molde exterior se separan y el molde abierto permite, de esta manera, que se extraiga el formador, después de lo cual el molde 16 se separa de la válvula cardíaca formada finalmente mediante el depósito de polímero sobre la parte exterior del soporte anular 10 (anillo inferior 10a culminado con una corona ondulada formada por tres salientes redondos 10b).

La ventaja conseguida es la de obtener una válvula cardíaca de material de polímero hecha de tal manera que el material de polímero se dosifique de una manera óptima, al mismo tiempo que garantice la máxima flexibilidad y exactitud al definir los parámetros estructurales de la válvula.

Se han descrito diferentes aspectos y modos de realización de una técnica para la fabricación de válvulas cardíacas poliméricas de acuerdo con la invención. Se pretende que cada modo de realización se pueda combinar con cualquier otro modo de realización. La invención tampoco se limita a los modos de realización descritos, sino que se puede variar dentro del alcance definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar una válvula cardíaca hecha de un material de polímero (9), que comprende las etapas de:

a) proporcionar un molde (16) conformado para replicar el perfil que se va a otorgar a la válvula (9);

b) insertar un soporte anular (10) sobre el molde (16), de modo que el conjunto de molde y soporte forme un formador (24);

c) proporcionar un aparato (22) para depositar un material de polímero sobre el formador, que comprende un par de pistolas de pulverización (28) dispuestas transversalmente con respecto a un eje longitudinal del formador (A);

d) girar el formador (24) sobre el eje longitudinal (A);

e) alimentar por separado una pistola de pulverización con una solución de polímero que comprende:

(i) un copolímero que contiene una silicona intracatenaria, tal como polidimetilsiloxano (PDMS) y un polímero seleccionado del grupo que consiste en un poli(carbonato-uretano) fluorado (F-PCU), un policarbonato-uretano (PCU), un poliéter-uretano (PEtU), una poliuretano-urea (PUR), una policaprolactona (PCL); (ii) un PDMS funcionalizado extracatenario, que termina en dos grupos diacetoxisililo, que se puede reticular por sí mismo formando, de este modo, una red polimérica semiinterpenetrante (semi-IPN) con el copolímero (i); y (iii) un disolvente; y la otra pistola de pulverización con un compuesto no disolvente para la solución de polímero, seleccionándose dicho compuesto no disolvente del grupo que comprende agua, alcoholes y mezclas de los mismos,

para generar dos chorros (30) que se intersecan a lo largo de una dirección sustancialmente transversal a dicho eje longitudinal (A);

f) mantener los chorros (30) focalizados sobre una o más secciones de la superficie lateral (20a) del formador hasta que se cumplan los parámetros deseados de espesor y distribución del polímero sobre la superficie lateral (20a) del formador;

g) dirigir los chorros (30) para que impacten contra una superficie frontal (20b) del formador (24);

h) mantener los chorros (30) focalizados frontalmente contra el formador, hasta que se cumplan los parámetros deseados de espesor y distribución del polímero por toda la superficie frontal (20b) del formador;

i) eliminar las trazas de disolventes residuales;

l) insertar el formador en un molde exterior (42) que comprende módulos de molde exterior (48);

m) comprimir radialmente el formador (24) en los módulos (48), continuar ejerciendo la fuerza de compresión durante las etapas de procedimiento posteriores;

n) calentar el molde exterior (42) que contiene el formador (24) hasta que se complete la reticulación del material de polímero depositado sobre el formador;

o) retirar el material en exceso de la válvula polimérica (9);

p) abrir el molde (48), retirar la fuerza de compresión radial del molde exterior (48) contra el formador (24) y extraer el formador (24) del molde exterior (42); y

q) retirar la válvula polimérica (9), incluyendo el anillo de soporte (10), del molde (16).

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el copolímero (i) contiene un poli(carbonato-uretano) fluorado (F-PCU) y una silicona intracatenaria, tal como polidimetilsiloxano (PDMS), y el copolímero está presente en la solución de polímero a una concentración que oscila desde un 1 % a un 3 % p/v por volumen de solución.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** la silicona intracatenaria (PDMS) está presente en aproximadamente un 20 % (p/p) del peso total del copolímero.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el disolvente se selecciona del grupo que comprende tetrahidrofurano, dioxano, dimetilacetamida y mezclas de los mismos.
- 5 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** el disolvente es una mezcla 1:1 (v/v) de tetrahidrofurano y dioxano o tetrahidrofurano y dimetilacetamida.
- 10 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** el PDMS funcionalizado extracatenario que termina en dos grupos diacetoxisililo está presente en la solución de polímero a una concentración que varía entre un 30 % y un 60 % (p/p) del peso total de material de polímero.
- 15 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el compuesto no disolvente se selecciona del grupo que comprende agua, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol bencílico y mezclas de los mismos.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** el compuesto no disolvente contiene pululano y/o gelatina en solución.
- 20 9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** durante las etapas (f) y/o (g) y/o (h) se hacen converger o divergir los chorros (30) con respecto a las direcciones impuestas sobre los chorros en la etapa/etapas previa(s), para ajustar la densidad polimérica en el área en la que se intersecan los chorros mencionados anteriormente.
- 25 10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** la etapa (f) se lleva a cabo moviendo lateralmente las pistolas de pulverización (28) a lo largo de una dirección paralela al eje longitudinal (A).
- 30 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado por que** la etapa (g) se lleva a cabo mientras se mantienen los chorros (30) orientados como en la etapa (f) y se gira el formador (24) de modo que el eje longitudinal (A) se disponga paralelo a dicha dirección de los chorros.
- 35 12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado por que** entre la etapa (f) y la etapa (g), o entre la etapa (h) y la etapa (i), se interpone la etapa de recubrimiento del formador (24) con una malla elástica de refuerzo, estando seguida dicha etapa, respectivamente, por la repetición de la etapa (f) o por la repetición de las etapas (f) a (h), hasta que se cumplan los parámetros deseados de espesor y distribución del polímero sobre el formador.
- 40 13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 **caracterizado por que** en la etapa (b) el anillo de soporte (10) comprende una corona ondulada formada por tres salientes redondos 10b, mutuamente redondeados en la parte inferior mediante secciones arqueadas 10c, teniendo los salientes redondos 10b una altura de entre 13 mm y 3 mm medida desde la parte superior del saliente 10b hasta el anillo inferior 10a.
- 45 14. Una válvula cardíaca polimérica, **caracterizada por que** es obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y **por que** tiene una estructura polimérica de una única pieza sin discontinuidades.

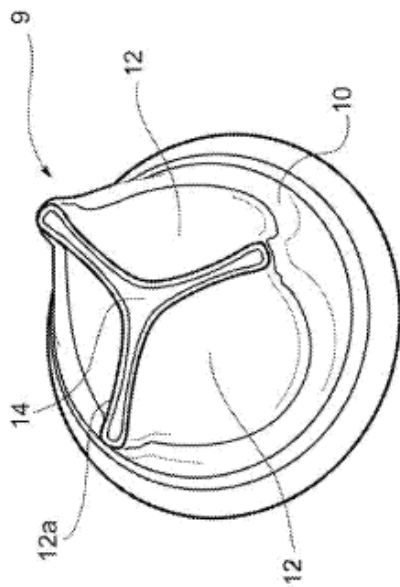


FIG. 1B

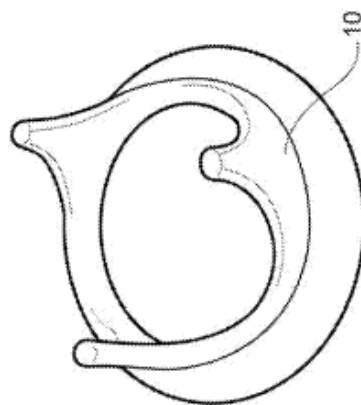


FIG. 2B

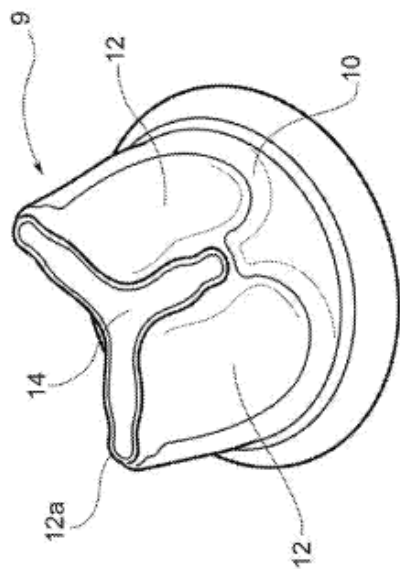


FIG. 1A

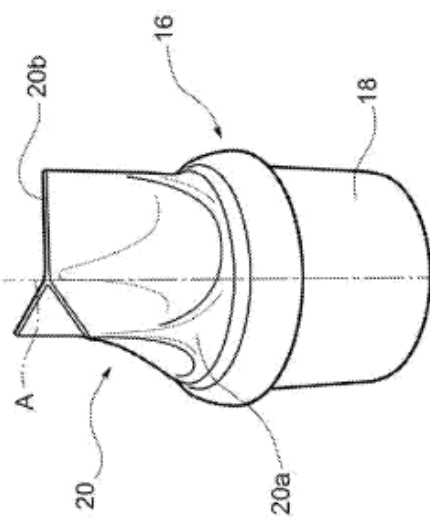


FIG. 2A

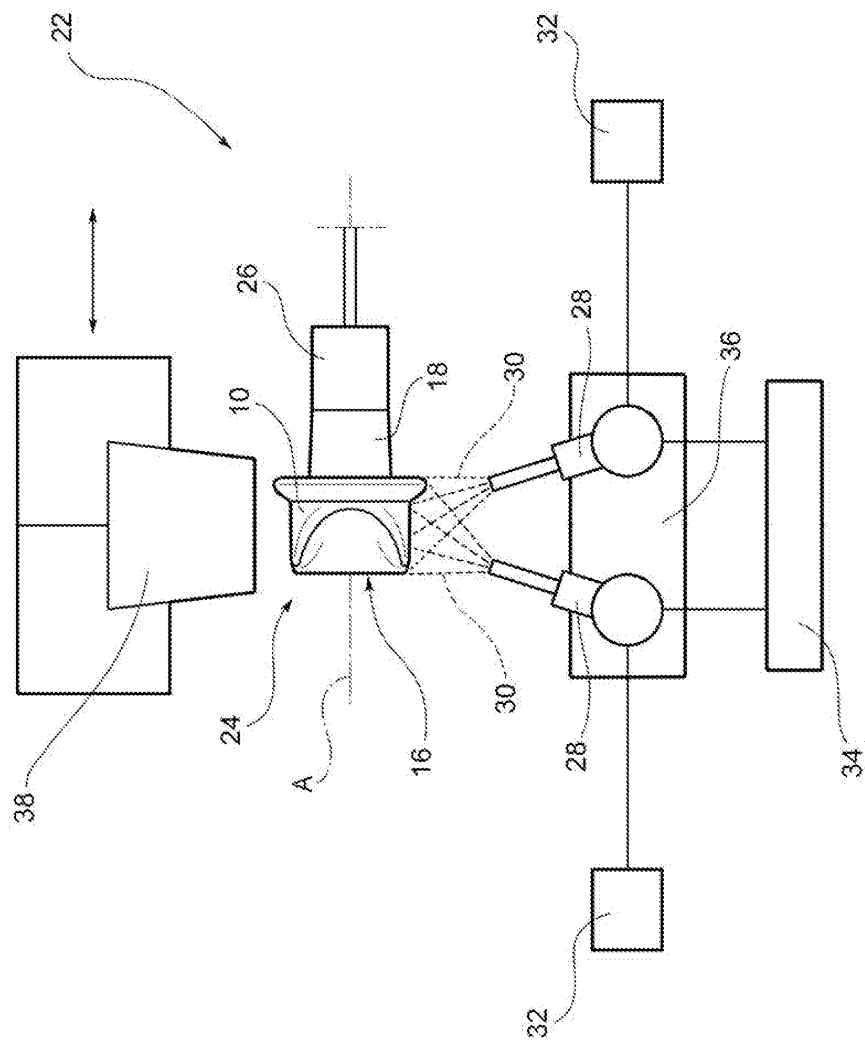


FIG. 3

