

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 000**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2011 PCT/US2011/037222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11146759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2011 E 11784267 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2571561**

54 Título: **Medio de hinchamiento para implantes**

30 Prioridad:

19.05.2010 US 346419 P

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

22.04.2019

73 Titular/es:

**DFM, LLC (100.0%)
932 Southwood Blvd.
Incline Village, NV 89451, US**

72 Inventor/es:

**PERERA, ARUNA;
GREENAN, TREVOR y
ROGERS, LARRY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 710 000 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

Medio de hinchamiento para implantes

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a métodos y dispositivos médicos, y, en particular, a una formulación de medio de hinchamiento y el método para usarla para dispositivos médicos hinchables, tales como implantes percutáneos que tienen una estructura de soporte formada in situ.

Descripción de la técnica relacionada

15 Según estimaciones recientes, a más de 79.000 pacientes se les diagnostica valvulopatía aórtica y mitral en los hospitales de los EE. UU., cada año. Más de 49.000 procedimientos de reemplazo de la válvula mitral o la válvula aórtica se realizan anualmente en los EE. UU., junto con un número significativo de procedimientos de reparación de la válvula cardíaca.

20 El sistema circulatorio es un lecho en bucle cerrado de vasos arteriales y venosos que suministran oxígeno y nutrientes a las extremidades del cuerpo a través de lechos capilares. El impulsor del sistema es el corazón que proporciona las presiones correctas al sistema circulatorio y regula los volúmenes de flujo según lo demande el cuerpo. La sangre desoxigenada entra en el corazón primero a través de la aurícula derecha y se le permite el paso al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. Una vez en el ventrículo derecho, el corazón suministra esta sangre a través de la
25 válvula pulmonar y hacia los pulmones para un intercambio gaseoso de oxígeno. Las presiones circulatorias llevan esta sangre de vuelta al corazón a través de las venas pulmonares y al interior de la aurícula izquierda. El llenado de la aurícula izquierda se produce a medida que la válvula mitral se abre, permitiendo que la sangre sea arrastrada al ventrículo izquierdo para su expulsión a través de la válvula aórtica y hacia las extremidades del cuerpo. Cuando el corazón no consigue producir continuamente flujo y presiones normales, se produce una enfermedad comúnmente
30 denominada insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca definida de forma sencilla es la incapacidad del corazón para producir un rendimiento suficiente para la demanda. Las complicaciones mecánicas de la insuficiencia cardíaca incluyen rotura de la pared libre, rotura del septo, rotura papilar o insuficiencia aórtica con disfunción, y taponamiento. Los trastornos de la válvula
35 mitral, aórtica o pulmonar provocan una serie de otras afecciones y complicaciones que exacerban aún más la insuficiencia cardíaca. Otros trastornos incluyen enfermedad coronaria, hipertensión y un grupo diverso de enfermedades musculares denominadas cardiomiopatías. Debido a que este síndrome establece una serie de ciclos, la insuficiencia cardíaca genera más insuficiencia cardíaca.

40 Insuficiencia cardíaca según lo definido por la New York Heart Association en una clasificación funcional.

- I. Pacientes con cardiopatía pero sin limitaciones resultantes de la actividad física. La actividad física normal no causa fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- 45 II. Paciente con cardiopatía que produce una ligera limitación de la actividad física. Estos pacientes se sienten cómodos en reposo. La actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- III. Pacientes con cardiopatía que da como resultado una marcada limitación de la actividad física. Estos pacientes se sienten cómodos en reposo. Una actividad física menor a la normal provoca fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- 50 IV. Pacientes con cardiopatía que no puedan realizar ninguna actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o del síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza alguna actividad física, aumentan las molestias.

Hay muchos estilos de válvulas mecánicas que utilizan materiales tanto poliméricos como metálicos. Estas incluyen válvulas tricúspide poliméricas de una valva, de doble valva, de estilo bola y jaula, de estilo de hendidura y simuladas.
55 Aunque existen muchas formas de válvulas, la función de la válvula es controlar el flujo a través de un conducto o cámara. Cada estilo se adaptará mejor a la aplicación o ubicación en el cuerpo para el que fue diseñado.

Las válvulas cardíacas bioprotésicas comprenden valvas formadas por material biológico flexible. Las válvulas o componentes bioprotésicos de donantes humanos se denominan homoinjertos y los xenoinjertos proceden de donantes de animales no humanos. Estas válvulas como grupo se conocen como válvulas de tejido. Este tejido puede
60 incluir valvas de la válvula del donante u otros materiales biológicos tales como pericardio bovino. Las valvas se cosen en su lugar y entre sí para crear una nueva estructura de válvula. Esta estructura se puede unir a una segunda estructura tal como una endoprótesis vascular o una jaula u otra prótesis para la implantación en el conducto del cuerpo.

65

La implantación de válvulas en el cuerpo se ha conseguido mediante un procedimiento quirúrgico y se ha intentado mediante un método percutáneo, tal como un cateterismo o mecanismo de suministro que utiliza las vías de la vasculatura. La implantación quirúrgica de válvulas para reemplazar o reparar estructuras de válvulas existentes incluye las cuatro válvulas cardíacas principales (tricúspide, pulmonar, mitral, aórtica) y algunas válvulas venosas en las extremidades inferiores para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. La implantación incluye el cosido de una nueva válvula a la estructura de tejido existente para la sujeción. El acceso a estos sitios generalmente incluye una toracotomía o una esternotomía para el paciente e incluye una gran cantidad de tiempo de recuperación. Un procedimiento a corazón abierto puede incluir colocar al paciente en un bypass cardiaco para continuar el flujo de sangre a órganos vitales tales como el cerebro durante la cirugía. La bomba de bypass continuará oxigenando y bombeando sangre a las extremidades del cuerpo mientras el corazón se detiene y se reemplaza la válvula. La válvula puede reemplazar en su totalidad o reparar defectos en la válvula nativa actual del paciente. El dispositivo puede implantarse en un conducto u otra estructura, tal como el propio tejido cardíaco o el tejido de soporte que rodea al corazón. Los métodos de fijación pueden incluir suturas, ganchos o púas, métodos mecánicos de apriete o un medio de adhesión entre el implante y el tejido.

Aunque la reparación y el reemplazo de válvulas pueden tratar con éxito a muchos pacientes con insuficiencia valvular, las técnicas actualmente en uso están acompañadas por morbilidad y mortalidad significativas. La mayoría de los procedimientos de reparación y reemplazo de válvulas requieren una toracotomía, generalmente en forma de esternotomía media, para acceder a la cavidad torácica del paciente. Se usa una sierra u otro instrumento de corte para cortar el esternón longitudinalmente, permitiendo que las dos mitades opuestas de la parte anterior o ventral de la caja torácica se separen. De este modo, se crea una gran abertura en la cavidad torácica, a través de la cual el equipo quirúrgico puede visualizar directamente y operar el corazón y otros contenidos torácicos. Como alternativa, se puede realizar una toracotomía en un costado lateral del tórax, en la que generalmente se realiza una incisión grande paralela a las costillas, y las costillas se separan y/o se retiran en la región de la incisión para crear una abertura lo suficientemente grande como para facilitar la cirugía.

La intervención quirúrgica dentro del corazón generalmente requiere el aislamiento del corazón y los vasos sanguíneos coronarios del resto del sistema arterial y la detención de la función cardíaca. Habitualmente, el corazón se aísla del sistema arterial introduciendo una pinza cruzada aórtica externa a través de una esternotomía y aplicándola a la aorta para ocluir la luz aórtica entre la arteria braquiocefálica y los ostia coronarios. A continuación, se inyecta fluido cardioplégico en las arterias coronarias, ya sea directamente en los ostia coronarios o mediante una punción en la aorta ascendente, para detener la función cardíaca. El paciente se coloca en un bypass cardiopulmonar extracorpóreo para mantener la circulación periférica de la sangre oxigenada.

Dado que las técnicas quirúrgicas son altamente invasivas y en el caso de una válvula cardíaca, el paciente debe colocarse en un bypass durante la operación, la necesidad de un método menos invasivo de reemplazo de la válvula cardíaca ha sido reconocida durante mucho tiempo. Al menos desde 1972, se desveló el concepto básico de suturar una válvula aórtica de tejido a un "manguito de fijación" o endoprótesis vascular cilíndrica expandible. Véase la patente de Estados Unidos n.º 3.657.744 de Ersek. Otros esfuerzos tempranos se desvelaron en las patentes de Estados Unidos n.º 3.671.979 de Mouloupoulos y 4.056.854 de Boretos, que se refieren a válvulas protésicas transportadas por un soporte de válvula expandible suministrado a través de un catéter para su colocación remota. Se desvelaron reiteraciones más recientes del mismo concepto básico, por ejemplo, en patentes tales como 5.411.552, 5.957.949, 6.168.614 y 6.582.462 de Anderson, y col., que se refieren en general a válvulas de tejido transportadas por estructuras de soporte de endoprótesis vascular metálicas expandibles que están engarzadas en un globo de suministro para su posterior expansión en el sitio de implantación.

En cada uno de los sistemas anteriores, la válvula de tejido o artificial se une primero a una estructura de soporte completa preensamblada (alguna forma de endoprótesis vascular) y a continuación avanza de forma transluminal junto con la estructura de soporte hasta un sitio de implantación. La estructura de soporte se agranda a continuación por la fuerza o se permite que se autoexpanda sin ningún cambio en su rigidez o composición, asegurando de este modo la válvula en el sitio.

A pesar de los muchos años de esfuerzo y la enorme inversión de talento empresarial y dinero, ningún sistema de válvula cardíaca basado en endoprótesis vascular ha recibido aún la aprobación regulatoria, y aún persisten diversas dificultades. Por ejemplo, los sistemas basados en endoprótesis vascular tienen una rigidez fija incluso en la configuración replegada, y tienen dificultades inherentes en relación con el despliegue parcial, el despliegue temporal, la retirada y la conducción.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de mejoras respecto al concepto básico de una válvula protésica basada en endoprótesis vascular. Como se desvela en el presente documento, se pueden conseguir diversas ventajas significativas eliminando la endoprótesis vascular y haciendo avanzar la válvula hacia el sitio sin una estructura de soporte. Solo más tarde, la estructura de soporte se crea *in situ*, tal como hinchando una o más cámaras hinchables o estructuras hinchables para impartir rigidez a un subcomponente, de lo contrario, altamente flexible y sin función. Un ejemplo de un implante hinchable de este tipo se muestra en el documento US7320704 B2, donde el implante se coloca con un catéter y se hincha con un medio de hinchamiento basado en resina epoxi.

Sumario de la invención

5 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los dispositivos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10 Una realización proporciona un implante hinchable que comprende al menos un canal de hinchamiento para formar una estructura hinchable del implante hinchable; y un medio de hinchamiento dispuesto dentro del al menos un canal de hinchamiento, como se define en la reivindicación 1.

15 Una realización proporciona un medio de hinchamiento que comprende una resina epoxi que comprende un primer compuesto que tiene al menos un segmento de N,N-bis(oxiran-2-ilmetil)anilina y un segundo compuesto que tiene al menos dos grupos oxirano en una cadena principal de no más de cinco carbonos; y un endurecedor que comprende al menos una amina cicloalifática, como se define en la reivindicación 5.

20 Una realización proporciona un sistema de suministro de implante de válvula protésica que comprende un catéter de despliegue que comprende un tubo de hinchamiento y una válvula protésica que comprende una estructura hinchable en comunicación con el tubo de hinchamiento; y un medio de hinchamiento como se desvela en el presente documento para hinchar la estructura hinchable a través del tubo de hinchamiento, como se define en la reivindicación 12.

25 Una realización proporciona un método de implante de una válvula protésica dentro del corazón, comprendiendo el método hacer avanzar de forma transluminal una válvula protésica que comprende una estructura hinchable hasta una posición próxima a una válvula nativa del corazón, mezclar la resina epoxi y el endurecedor en el medio de hinchamiento desvelado en el presente documento para formar una mezcla de epoxi; e hinchar la estructura hinchable con la mezcla de epoxi.

30 Una realización proporciona un método de tratamiento de un paciente, que comprende hacer avanzar un catéter de despliegue hasta una posición próxima a una válvula nativa del corazón, comprendiendo el catéter de despliegue un tubo de hinchamiento y una válvula protésica que comprende una estructura hinchable en comunicación con el tubo de hinchamiento; desplegar la válvula protésica en el sitio cardiovascular; hinchar la estructura hinchable con una mezcla de epoxi que comprende el medio de hinchamiento desvelado en el presente documento a través del tubo de hinchamiento; y desprender el catéter de despliegue de la válvula protésica y retirar el catéter de despliegue del paciente.

35 Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una vista esquemática de sección transversal de un corazón y sus vasos sanguíneos principales. La figura 2 es una vista recortada parcial de un ventrículo izquierdo y aórtica con un implante de válvula aórtica protésica de acuerdo con una realización.

45 La figura 3A es una vista en perspectiva frontal del implante de la figura 2. La figura 3B es una vista lateral de sección transversal del implante de la figura 3A. La figura 3C es una vista de sección transversal agrandada de una parte inferior de la figura 3B. La figura 3D es una vista en perspectiva frontal de una estructura de soporte hinchable del implante de la figura 3A.

50 La figura 3E es una vista en perspectiva frontal de un implante. La figura 3F es una vista en perspectiva frontal de una estructura de soporte hinchable del implante de la figura 3E.

55 La figura 3G es una vista lateral de sección transversal del implante de la figura 3E. La figura 3H es una vista de sección transversal agrandada de una parte superior de la figura 3G.

60 La figura 4 muestra una probeta de ensayo con brazo rotatorio. Las figuras 5A y 5B son un gráfico del flujo de calor en función de la temperatura en las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

65 La figura 6 es una vista lateral de un catéter de despliegue. La figura 7 es una vista lateral del catéter de despliegue de la figura 6 con una funda externa parcialmente retirada.

La figura 8 es una vista lateral del catéter de despliegue de la figura 7 con una funda externa parcialmente retirada y el implante desplegado.

La figura 8A es una vista agrandada de la parte distal del catéter de despliegue mostrado en la figura 8.

La figura 8B es una vista de sección transversal tomada a través de la línea 36B-36B de la figura 8A.

La figura 9 es una vista lateral del catéter de despliegue de la figura 7 con una funda externa parcialmente retirada y el implante desplegado y desprendido.

Las figuras 10A-C son etapas secuenciadas en el tiempo de una realización de un método para desplegar un implante de válvula protésica.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La figura 1 es una ilustración de sección transversal esquemática de la estructura anatómica y los vasos sanguíneos principales de un corazón 10. La sangre desoxigenada es suministrada a la aurícula derecha 12 del corazón 10 mediante las venas cavas superior e inferior 14, 16. A la sangre en la aurícula derecha 12 se le permite entrar en el ventrículo derecho 18 a través de la válvula tricúspide 20. Una vez en el ventrículo derecho 18, el corazón 10 suministra esta sangre a través de la válvula pulmonar 22 a las arterias pulmonares 24 y a los pulmones para un intercambio gaseoso de oxígeno. Las presiones circulatorias llevan esta sangre de vuelta al corazón mediante las venas pulmonares 26 y al interior de la aurícula izquierda 28. El llenado de la aurícula izquierda 28 se produce a medida que la válvula mitral 30 se abre permitiendo que la sangre sea arrastrada al ventrículo izquierdo 32 para su expulsión a través de la válvula aórtica 34 y hacia las extremidades del cuerpo a través de la aorta 36. Cuando el corazón 10 no consigue producir de forma continua flujo y presiones normales, se produce una enfermedad comúnmente denominada insuficiencia cardíaca.

Una causa de insuficiencia cardíaca es insuficiencia o mal funcionamiento de una o más de las válvulas del corazón 10. Por ejemplo, la válvula aórtica 34 puede funcionar mal por varias razones. Por ejemplo, la válvula aórtica 34 puede ser anómala desde el nacimiento (por ejemplo, bicúspide, calcificación, valvulopatía aórtica congénita), o podría enfermar con la edad (por ejemplo, valvulopatía aórtica adquirida). En dichas situaciones, puede ser deseable reemplazar la válvula 34 anómala o enferma.

La figura 2 es una ilustración esquemática del ventrículo izquierdo 32, que suministra sangre a la aorta 36 a través de la válvula aórtica 34. La aorta 36 comprende (i) la aorta ascendente 38, que surge del ventrículo izquierdo 32 del corazón 10, (ii) el cayado aórtico 40, que se arquea desde la aorta ascendente 38 y (iii) la aorta descendente 42 que desciende desde el cayado aórtico 40 hacia la aorta abdominal (no mostrada). También se muestran las ramas principales de la aorta 14, que incluyen la arteria innominada 44 que se divide inmediatamente en la arteria carótida derecha (no mostrada) y la arteria subclavia derecha (no mostrada), la carótida izquierda 46 y la arteria subclavia 48.

Implante de válvula aórtica protésica hinchable

Aún con referencia a la figura 2, se muestra un implante de válvula aórtica protésica 100 de acuerdo con una realización que abarca la válvula aórtica nativa anómala o enferma 34, que ha sido parcialmente extirpada como se describirá con más detalle más adelante. El implante 100 y diversas realizaciones modificadas del mismo se describirán con detalle más adelante. Como se explicará con más detalle más adelante, el implante 100 se suministra preferentemente de forma mínimamente invasiva usando un catéter de suministro intravascular 200 o abordaje transapical con un trocar.

En la descripción más adelante, la presente invención se describirá principalmente en el contexto de reemplazo o reparación de una válvula aórtica anómala o enferma 34. Sin embargo, diversas características y aspectos de los métodos y estructuras desvelados en el presente documento son aplicables para reemplazar o reparar las válvulas mitral 30, pulmonar 22 y/o tricúspide 20 del corazón 10, como apreciarán los expertos en la materia a la luz de la divulgación en el presente documento. Además, los expertos en la materia reconocerán también que diversas características y aspectos de los métodos y estructuras descritos en el presente documento pueden usarse en otras partes del cuerpo que incluyen válvulas o pueden beneficiarse de la adición de una válvula, tales como, por ejemplo, el esófago, el estómago, el uréter y/o la vesícula, los conductos biliares, el sistema linfático y en los intestinos.

Además, diversos componentes del implante y su sistema de suministro se describirán con referencia al sistema de coordenadas que comprende las direcciones "distal" y "proximal". En esta solicitud, las direcciones distal y proximal se refieren al sistema de despliegue 300, que se usa para suministrar el implante 100 y avanzar a través de la aorta 36 en una dirección opuesta a la dirección normal de la sangre a través de la aorta 36. Por tanto, en general, distal significa más cerca del corazón, mientras que proximal significa más lejos del corazón con respecto al aparato circulatorio.

Con referencia ahora a las figuras 3A-G, el implante 100 de la realización ilustrada generalmente comprende un manguito o cuerpo hinchable 102, que está configurado para soportar una válvula 104 (véase la figura 2) que está acoplada al manguito 102. Como se explicará con más detalle más adelante, la válvula 104 está configurada para moverse en respuesta al movimiento hemodinámico de la sangre bombeada por el corazón 10 entre una configuración "abierta" en la que la sangre puede lanzar el implante 100 en una primera dirección y una configuración "cerrada" mediante la cual se impide que la sangre fluya hacia atrás a través de la válvula 104 en una segunda dirección.

En la realización ilustrada, el manguito 102 comprende un material tubular flexible fino 106 tal como una tela flexible o una membrana fina con poca integridad dimensional. Como se explicará con más detalle más adelante, el manguito 102 se puede cambiar preferentemente, *in situ*, a una estructura de soporte a la que se pueden asegurar otros componentes (por ejemplo, la válvula 104) del implante 100 y donde se puede producir crecimiento de tejido hacia el interior. Deshinchado, el manguito 102 preferentemente es incapaz de proporcionar soporte. En una realización, el manguito 102 comprende Dacron, PTFE, ePTFE, TFE o tela de poliéster 106 como se ve en dispositivos convencionales, tales como las válvulas quirúrgicas con o sin endoprótesis vascular y los anillos de anuloplastia. El

5 grosor de la tela 106 puede variar de aproximadamente 0,002 pulgadas a aproximadamente 0,020 pulgadas de una pulgada, dependiendo de la selección del material y el ligamento del hilo. La densidad del ligamento del hilo también se puede ajustar desde un ligamento del hilo muy apretado para evitar que la sangre penetre a través de la tela 106 hasta un ligamento del hilo más suelto para permitir que el tejido crezca y rodee completamente a la tela 106. Las composiciones y configuraciones adicionales del manguito 102 se describirán con más detalle más adelante.

10 Aún con referencia a las figuras 3B-3D, en la realización ilustrada, el implante 100 incluye una estructura hinchable 107 que forma uno o más canales de hinchamiento 120, que en la realización ilustrada están formados en parte por un par de anillos o toroides de globo distintos 108a, 108b. Los anillos 108a, 108b en esta realización están posicionados en los extremos proximal y distal 126, 128 del manguito 102. Como se explicará más adelante, los anillos 108 se pueden asegurar al cuerpo 102 de cualquiera de diversas maneras. Con referencia a la figura 3C, en la realización ilustrada, los anillos 108 están asegurados dentro de pliegues 110 formados en los extremos proximal y distal 126, 128 del manguito 102. Los pliegues 110, a su vez, están asegurados mediante suturas o puntos de sutura 112. Véase la figura 3C.

15 La estructura hinchable ilustrada 107 también incluye puntales hinchables 114, que en la realización ilustrada están formados a partir de un patrón en zigzag anular que tiene tres dobleces proximales 116 y tres dobleces distales 118. Como se ve de la mejor manera en la figura 3C, los puntales 114 pueden asegurarse al manguito 102 dentro de bolsillos 115 de material de manguito mediante suturas 112. Por supuesto, como se explicará con más detalle, se pueden usar otras realizaciones y otras configuraciones para asegurar los puntales 114 a la tela 106.

20 Como se ha mencionado anteriormente, los anillos 108 (es decir, toroides) y puntales 114 hinchables forman la estructura hinchable 107, que, a su vez, define los canales de hinchamiento 120. Los canales de hinchamiento 120 reciben medio de hinchamiento 122 para hinchar generalmente la estructura hinchable 107. Cuando están hinchados, los anillos y puntales hinchables 108, 114 proporcionan o pueden proporcionar soporte estructural al implante hinchable 100 y/o ayudan a asegurar el implante 100 dentro del corazón 10. Deshinchado, el implante 100 es un conjunto amorfo flexible, generalmente fino que es preferentemente incapaz de soportar y es ventajosamente capaz de asumir una forma pequeña de perfil reducido en la que puede ser insertado por vía percutánea en el cuerpo. Como se explicará con más detalle más adelante, en realizaciones modificadas, la estructura hinchable 107 puede comprender cualquiera de diversas configuraciones de canales de hinchamiento 120 que se pueden formar a partir de otros miembros hinchables además de o como alternativa a los anillos 108 y puntales 114 hinchables mostrados en las figuras 3A y 3B. Además, los medios hinchables 122 y métodos para hinchar la estructura hinchable 107 se describirán con más detalle más adelante.

35 Con referencia particular a la figura 3D, en la realización ilustrada, el anillo proximal 108a y los puntales 114 están unidos de modo que el canal de hinchamiento 120 del anillo proximal 108a esté en comunicación fluida con el canal de hinchamiento 120 de los puntales 114. Por el contrario, el canal de hinchamiento 120 del anillo distal 108b no está en comunicación con los canales de hinchamiento 120 del anillo proximal 108a y los puntales 114. De esta manera, los canales de hinchamiento del (i) anillo proximal 108a y los puntales 114 se pueden hinchar independientemente del (ii) anillo distal 108b. Como se explicará con más detalle más adelante, los dos grupos de canales de hinchamiento 120 están conectados preferentemente a dispositivos de suministro de fluido independientes para facilitar el hinchamiento independiente. Debe apreciarse que, en realizaciones modificadas, la estructura hinchable puede incluir menos (es decir, un canal de hinchamiento común) o más canales de hinchamiento independientes. Por ejemplo, en una realización, los canales de hinchamiento del anillo proximal 108a, los puntales 114 y el anillo distal 108b pueden estar, todos, en comunicación fluida entre sí de modo que se puedan hinchar desde un único dispositivo de hinchamiento. En otra realización, los canales de hinchamiento del anillo proximal 108a, los puntales 114 y el anillo distal 108b pueden estar todos separados y, por lo tanto, utilizan tres dispositivos de hinchamiento.

50 Con referencia a la figura 3B, en la realización ilustrada, el anillo proximal 108a tiene un diámetro de sección transversal de aproximadamente 0,090 pulgadas. Los puntales tienen un diámetro de sección transversal de aproximadamente 0,060 pulgadas. El anillo distal 108b tiene un diámetro de sección transversal de aproximadamente 0,090 pulgadas de diámetro.

55 Con referencia a la figura 3E, el implante 100 de la realización ilustrada generalmente comprende un manguito o cuerpo hinchable 102, que está configurado para soportar una válvula 104 que está acoplada al manguito 102. En algunas realizaciones, la válvula 104 es una válvula de tejido. En algunas realizaciones, la válvula de tejido tiene un grosor igual a o mayor que aproximadamente 0,011 pulgadas. En otra realización, la válvula de tejido tiene un grosor igual a o mayor que aproximadamente 0,018 pulgadas. Como se explicará con más detalle más adelante, la válvula 104 está configurada para moverse en respuesta al movimiento hemodinámico de la sangre bombeada por el corazón entre una configuración "abierta" en la que la sangre puede atravesar el implante 100 en una primera dirección y una configuración "cerrada" mediante la cual se impide que la sangre fluya hacia atrás a través de la válvula 104 en una segunda dirección.

65 En la realización ilustrada, el manguito 102 comprende un material tubular flexible fino tal como una tela flexible o una membrana fina con poca integridad dimensional. Como se explicará con más detalle más adelante, el manguito 102 se puede cambiar preferentemente, *in situ*, a una estructura de soporte a la que se pueden asegurar otros

componentes (por ejemplo, la válvula 104) del implante 100 y donde se puede producir crecimiento de tejido hacia el interior. Deshinchado, el manguito 102 preferentemente es incapaz de proporcionar soporte. En una realización, el manguito 102 comprende Dacron, PTFE, ePTFE, TFE o tela de poliéster como se ve en dispositivos convencionales, tales como las válvulas quirúrgicas con o sin endoprótesis vascular y los anillos de anuloplastia. El grosor de la tela puede variar de aproximadamente 0,002 pulgadas a aproximadamente 0,020 pulgadas, dependiendo de la selección del material y el ligamento del hilo. La densidad del ligamento del hilo también se puede ajustar desde un ligamento del hilo muy apretado para evitar que la sangre penetre a través de la tela hasta un ligamento del hilo más suelto para permitir que el tejido crezca y rodee completamente a la tela. En las realizaciones preferidas, la tela puede tener una densidad de masa lineal de aproximadamente 20 denier o inferior.

Con referencia a las figuras 3F-3H, en la realización ilustrada, el implante 100 incluye una estructura hinchable 107 que está formada por uno o más canales de hinchamiento 120. Los canales hinchables 120 están formados por un par de anillos o toroides de globo distintos (108a y 108b) y los puntales 114. En la realización ilustrada, el implante 100 comprende un toroide proximal 108a en el extremo proximal 126 del manguito 102 y un toroide distal 108b en el extremo distal 128 del manguito 102. Los toroides 108 pueden estar asegurados al manguito 102 de cualquiera de diversas maneras. Con referencia a las figuras 3G y 3H, en la realización ilustrada, los toroides 108 están asegurados dentro de pliegues 110 formados en el extremo proximal 126 y el extremo distal 128 del manguito 102. Los pliegues 110, a su vez, están asegurados mediante suturas o puntos de sutura 112. Cuando está hinchado, el implante 100 está soportado en parte por series de puntales 114 que rodean al manguito 102. En algunas realizaciones, los puntales 114 están configurados de modo que las partes sobre el manguito discurren sustancialmente perpendiculares a los toroides. En algunas realizaciones, los puntales están cosidos sobre el manguito 102 o están encerrados en luces fabricadas a partir del material del manguito y cosidos sobre el manguito 102. Los toroides 108 y los puntales 114 juntos forman uno o más canales hinchables 120 que se pueden hinchar mediante aire, líquido o medio de hinchamiento.

Con referencia a la figura 3F, los canales de hinchamiento están configurados de modo que el perfil de sección transversal del implante 100 se reduce cuando está comprimido o en el estado retraído. Los canales de hinchamiento 120 están dispuestos en un patrón de función escalonada. Los canales de hinchamiento 120 tienen tres puertos de conexión 809 para acoplamiento a el catéter de suministro 300 mediante tubos de luz de posición y llenado (PFL) 320. En algunas realizaciones, al menos dos de los puertos de conexión 809 también funcionan como puertos de hinchamiento, y medio de hinchamiento, aire o líquido se pueden introducir en el canal de hinchamiento 120 a través de estos puertos. Los tubos de PFL 320 pueden estar conectados a los puertos de conexión 809 mediante mecanismos de conexión adecuados. En una realización, la conexión entre los tubos de PFL 320 y el puerto de conexión 809 es una conexión por rosca. En algunas realizaciones, una válvula de hinchamiento 810 está presente en el puerto de conexión 809 y puede impedir que el medio de hinchamiento, aire o líquido escape de los canales de hinchamiento 120 después de que los tubos de PFL se desconecten. En algunas realizaciones, el toroide distal 108b y el toroide proximal 108a se pueden hinchar de forma independiente. En algunas realizaciones, el toroide distal 108b se puede hinchar por separado de los puntales 114 y el toroide proximal 108a. El hinchamiento separado es útil durante el posicionamiento del implante en el sitio de implantación. Con referencia a las figuras 3G y 3H, en algunas realizaciones, la parte de los puntales 114 que discurre paralela a los toroides 108 está encapsulada dentro de los pliegues 110 del implante 100. Esto también puede ayudar a reducir el perfil de sección transversal cuando el implante está comprimido o plegado.

Como se ha mencionado anteriormente, los anillos o toroides 108 y los puntales 114 hinchables forman la estructura hinchable 107, que, a su vez, define los canales de hinchamiento 120. Los canales de hinchamiento 120 reciben medio de hinchamiento para hinchar generalmente la estructura hinchable 107. Cuando está hinchado, los anillos 108 y puntales 114 hinchables pueden proporcionar soporte estructural al implante hinchable 100 y/o ayudar a asegurar el implante 100 dentro del corazón 10. Deshinchado, el implante 100 es un conjunto amorfo flexible, generalmente fino que es preferentemente incapaz de soportar y es ventajosamente capaz de asumir una forma pequeña de perfil reducido en la que puede ser insertado por vía percutánea en el cuerpo. Como se explicará con más detalle más adelante, en realizaciones modificadas, la estructura hinchable 107 puede comprender cualquiera de diversas configuraciones de canales de hinchamiento 120 que se pueden formar a partir de otros miembros hinchables además de o como alternativa a los anillos 108 y puntales 114 hinchables mostrados en las figuras 3E y 3F. En una realización, la válvula tiene un diámetro expandido que es mayor que o igual a 22 milímetros y un diámetro comprimido máximo que es menor que o igual a 6 milímetros (18F).

Con referencia particular a la figura 3F, en la realización ilustrada, el anillo distal 108b y los puntales 114 están unidos de modo que el canal de hinchamiento 120 del anillo distal 108b esté en comunicación fluida con el canal de hinchamiento 120 de algunos de los puntales 114. El canal de hinchamiento 120 del anillo proximal 108a también está en comunicación con unos pocos de los puntales 114. De esta manera, los canales de hinchamiento del (i) anillo proximal 108a y unos pocos puntales 114 se pueden hinchar independientemente del (ii) anillo distal 108b y algunos puntales. En algunas realizaciones, el canal de hinchamiento del anillo proximal 108a está en comunicación con el canal de hinchamiento de los puntales 114, mientras que el canal de hinchamiento del anillo distal 108b no está en comunicación con el canal de hinchamiento de los puntales. Como se explicará con más detalle más adelante, los dos grupos de canales de hinchamiento 120 están conectados preferentemente un tubo de PFL independiente 320 para facilitar el hinchamiento independiente. Debe apreciarse que, en realizaciones modificadas, la estructura hinchable

puede incluir menos (es decir, un canal de hinchamiento común) o más canales de hinchamiento independientes. Por ejemplo, en una realización, los canales de hinchamiento del anillo proximal 108a, los puntales 114 y el anillo distal 108b pueden estar, todos, en comunicación fluida entre sí de modo que se puedan hinchar desde un único dispositivo de hinchamiento. En otra realización, los canales de hinchamiento del anillo proximal 108a, los puntales 114 y el anillo distal 108b pueden estar todos separados y, por lo tanto, utilizan tres dispositivos de hinchamiento.

Con referencia a la figura 3F, en la realización ilustrada, cada uno del anillo proximal 108a y el anillo distal 108b tiene un diámetro de sección transversal de aproximadamente 0,090 pulgadas. Los puntales tienen un diámetro de sección transversal de aproximadamente 0,060 pulgadas. En algunas realizaciones, dentro de los canales de hinchamiento 120 están también alojados sistemas de válvula que permiten la presurización sin fuga o paso de fluido en una única dirección. En la realización ilustrada mostrada en la figura 3F, dos válvulas de extremo o válvulas de hinchamiento 810 residen en cada sección de extremo de los canales de hinchamiento 120 adyacente a los puertos de conexión 809. Estas válvulas de extremo 810 se utilizan para llenar con e intercambiar fluidos tales como solución salina, agente de contraste y medio de hinchamiento. La longitud de este canal de hinchamiento 120 puede variar dependiendo del tamaño del implante 100 y la complejidad de la geometría. El material del canal de hinchamiento se puede soplar usando calor y presión a partir de materiales tales como nylon, polietileno, Pebax, polipropileno u otros materiales comunes que mantendrán la presurización. Los fluidos que se introducen se usan para crear la estructura de soporte, donde sin ellos, el implante 100 es un conjunto indefinido de tela y tejido. En una realización, los canales de hinchamiento 120 se llenan en primer lugar con solución salina y agente de contraste para visualización radiopaca en fluoroscopia. Esto puede hacer más fácil el posicionamiento del implante 100 en el sitio de implantación. Este fluido se introduce desde el extremo proximal del catéter 300 con ayuda de un dispositivo de hinchamiento tal como un Endoflator u otro medio para presurizar fluido de una manera controlada. Este fluido es transferido desde el extremo proximal del catéter 300 a través de los tubos de PFL 320 que están conectados al implante 100 en el extremo de cada canal de hinchamiento 120 en el puerto de conexión 809.

Con referencia a la figura 3F, en la realización ilustrada, el canal de hinchamiento 120 puede tener una válvula de extremo 810 (es decir, válvula de hinchamiento) en cada extremo con lo que pueden separarse de los tubos de PFL 320 desconectando de este modo el catéter del implante. Esta conexión puede ser una conexión de rosca o roscada, un sistema de engaste, un ajuste por apriete u otros medios de aseguramiento fiable entre los dos componentes (es decir, la válvula de extremo 810 y los tubos de PFL 320). Entre los extremos del canal de hinchamiento 120 hay una válvula direccional adicional 811 para permitir que el fluido pase en una única dirección. Esto permite el llenado de cada extremo del canal de hinchamiento 120 y el desplazamiento de fluido en una única dirección. Una vez que el implante 120 está colocado en la posición deseada mientras se hincha con solución salina y agente de contraste, este fluido puede ser desplazado por un medio de hinchamiento que puede solidificarse o endurecerse. A medida que el medio de hinchamiento se introduce desde el extremo proximal del catéter 300, el fluido que contiene solución salina y agente de contraste es empujado fuera de un extremo del canal de hinchamiento 120. Una vez que el medio de hinchamiento desplaza completamente el primer fluido, los tubos de PFL 320 se desconectan a continuación del implante 100 mientras que el implante 100 permanece hinchado y presurizado. La presión es mantenida en el implante 100 por la válvula integral (es decir, la válvula de extremo 810) en cada extremo del canal de hinchamiento 120. En la realización ilustrada, esta válvula de extremo 810 tiene una bola 303 y un asiento para permitir que el fluido pase cuando está conectada y sellar cuando está desconectada. En algún caso, el implante 100 tiene tres o más puertos de conexión 809, pero solamente dos tienen válvulas de hinchamiento 810 fijadas. El puerto de conexión sin la válvula de extremo 810 puede usar los mismos medios de fijación tales como un tornillo o elemento roscado. Dado que este puerto de conexión no se usa para comunicación con la estructura de soporte 107 y su llenado, no es necesaria ninguna válvula de hinchamiento 810. En otras realizaciones, todos los tres puertos de conexión 809 pueden tener válvulas de hinchamiento 810 para introducir fluidos o medios de hinchamiento.

En las válvulas implantadas quirúrgicamente de la técnica anterior, la válvula generalmente incluye una estructura de soporte interna rígida que está formada a partir de policarbonato, silicona o titanio envuelto en silicona y Dacron. Estas válvulas quirúrgicas varían en diámetro para diferentes pacientes debido al sitio de implantación respectivo y al tamaño del orificio. En general, el diámetro más grande implantable es la mejor opción para el paciente. Estos diámetros varían entre aproximadamente 16 mm y 30 mm.

Como se ha mencionado anteriormente, el implante 100 le permite al facultativo administrar una válvula a través de un cateterismo en un perfil más bajo y de una manera más segura que la disponible actualmente. Cuando el implante 100 se suministra al sitio mediante un catéter de suministro 300 (véase la figura 6), el implante 100 es un conjunto fino, generalmente amorfo que necesita estructura y definición. En el sitio de implantación, el medio de hinchamiento 122 (por ejemplo, un fluido o gas) se puede añadir mediante la luz de un catéter a los canales de hinchamiento 120 proporcionando estructura y definición al implante 100. El medio de hinchamiento 122 comprende, por lo tanto, parte de la estructura de soporte para el implante 100 después de que está hinchado. El medio de hinchamiento 122 que se inserta en los canales de hinchamiento 120 se puede presurizar y/o se puede solidificar in situ para proporcionar estructura al implante 100. Detalles y realizaciones adicionales del implante 100, se pueden encontrar en la patente de Estados Unidos n.º 5.554.185 de Block y la solicitud de patente de Estados Unidos pendiente de tramitación titulada "Low Crossing Profile Delivery Catheter for Cardiovascular Prosthetic Implant".

Volviendo con la referencia a las figuras 3A, 3B, y 3E, el cuerpo 102 puede estar hecho de muchos materiales diferentes tales como Dacron, TFE, PTFE, ePTFE, telas metálicas tejidas, estructuras trenzadas u otros materiales implantables generalmente aceptados. Estos materiales también pueden fundirse, extrudirse o unirse usando calor, directo o indirecto, técnicas de sinterización, fuentes de energía láser, técnicas de ultrasonido, tecnologías de moldeo o termoformado. Dado que el cuerpo 102 generalmente rodea las luces de hinchamiento 120, que pueden estar formadas por miembros separados (por ejemplo, anillos 108), la fijación o encapsulación de estas luces 120 puede estar en contacto íntimo con el material 106 del cuerpo o sujeto de forma suelta por el material circundante 106. Estas luces de hinchamiento 120 también se pueden formar sellando el material 106 del cuerpo para crear una luz integral a partir del propio cuerpo 102. Por ejemplo, añadiendo un material tal como una capa de silicona a un material poroso tal como Dacron, la tela 106 puede resistir la penetración de fluido o retener presiones si está sellada. También se pueden añadir materiales al material de la lámina o el cilindro para crear una barrera hermética a fluidos. Sin embargo, en la realización ilustrada de las figuras 3A y 3B, las luces de hinchamiento 120 están formadas por globos 111 (véase la figura 3C), que forman los componentes de hinchamiento separados 108a, 108b, 122, que están, a su vez, asegurados al material 106.

Se pueden fabricar diversas formas del cuerpo 102 para adaptarse mejor a las variaciones anatómicas de una persona a otra. Como se ha descrito anteriormente, estas pueden incluir un cilindro simple, un hiperboloide, un dispositivo con un diámetro más grande en su parte media y un diámetro más pequeño en uno o ambos extremos, una configuración tipo embudo u otra forma que se adapte a las anatomías nativas. La forma del implante 100 es preferentemente contorneada para acoplarse a una característica de la anatomía nativa de tal manera que impida la migración del dispositivo en una dirección proximal o distal. En una realización, la característica a la que el dispositivo se acopla es la raíz aórtica o el bulbo aórtico 34, o los senos de las arterias coronarias. En otra realización, la característica a la que el dispositivo se acopla es el anillo de la válvula nativa, la válvula nativa o una parte de la válvula nativa. En determinadas realizaciones, la característica a la que el implante 100 se acopla para impedir la migración tiene una diferencia diametral entre el 1 % y el 10 %. En otra realización, la característica a la que el implante 100 se acopla para impedir la migración la diferencia de diámetro está entre el 5 % y el 40 %. En determinadas realizaciones, la diferencia de diámetro está definida por la forma libre del implante 100. En otra realización la diferencia de diámetro impide la migración solamente en una dirección. En otra realización, la diferencia de diámetro impide la migración en dos direcciones, por ejemplo proximal y distal o retrógrada y anterógrada. Similar a las válvulas quirúrgicas, el implante 100 variará en diámetro oscilando entre aproximadamente 14 mm y aproximadamente 30 mm y tendrá una altura que oscila entre aproximadamente 10 mm y aproximadamente 30 mm en la parte del implante 100 donde están montadas las valvas de la válvula 104. Partes del implante 100 concebidas para colocación en la raíz aórtica pueden tener diámetros más grandes que preferentemente oscilan entre aproximadamente 20 y aproximadamente 45 mm.

Se requerirán diferentes diámetros de válvulas para reemplazar válvulas nativas de diversos tamaños. Para diferentes ubicaciones en la anatomía, también se requerirán diferentes longitudes de válvulas o dispositivos de anclaje. Por ejemplo, una válvula diseñada para reemplazar la válvula aórtica nativa debe tener una longitud relativamente corta debido a la ubicación del ostium de la arteria coronaria (arterias izquierda y derecha). Una válvula diseñada para reemplazar o complementar una válvula pulmonar podría tener una longitud significativamente mayor porque la anatomía de la arteria pulmonar permite una longitud adicional.

Medio de hinchamiento

La estructura hinchable 107 se puede hinchar usando cualquiera de diversos medios de hinchamiento 122, dependiendo del rendimiento deseado. En general, el medio de hinchamiento puede incluir un líquido tal como agua o una solución de base acuosa, un gas tal como CO₂, o un medio endurecible que se puede introducir en el manguito 102 a una primera viscosidad, relativamente baja y convertirse a una segunda viscosidad, relativamente alta. La mejora de la viscosidad se puede conseguir a través de cualquiera de diversas reacciones de polimerización iniciadas por UV o iniciadas por catalizador, u otros sistemas químicos conocidos en la técnica. El final del proceso de mejora de la viscosidad puede dar como resultado dureza en cualquier lugar, desde un gel hasta una estructura rígida, dependiendo del rendimiento y la durabilidad deseados. En algunas realizaciones, los medios de hinchamiento endurecidos resultantes pueden estar en un estado semisólido. La expresión "estado semisólido" se refiere a un estado del fluido que está entre los estados líquido y sólido.

Los medios de hinchamiento útiles generalmente incluyen aquellos formados por la mezcla de múltiples componentes y que tienen un tiempo de gel que varía de decenas de minutos a unas pocas horas, preferentemente de aproximadamente una a aproximadamente cuatro horas. El tiempo de gel es el tiempo que tarda el medio de hinchamiento en solidificarse hasta el punto de que si el canal o la luz de hinchamiento se corta para dejar expuesta la sección transversal, el medio de hinchamiento permanece en la luz y no se derrama fuera durante al menos unos pocos minutos. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento solidificado permanece en la luz durante al menos aproximadamente 2, 3, 4 o 5 minutos sin derramarse fuera. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento solidificado permanece en la luz durante al menos 30, 45 o 60 minutos.

En algunas realizaciones, dicho material exhibe estabilidad a largo plazo (preferentemente del orden de al menos 3 años, al menos 5 años, al menos 8 años o al menos 10 años *in vivo*). En algunas realizaciones, los medios de hinchamiento deseables exhibirían propiedades mecánicas adecuadas, tanto antes como después del endurecimiento, adecuadas para el servicio en el manguito de la presente invención *in vivo*. Por ejemplo, dicho material debe tener una

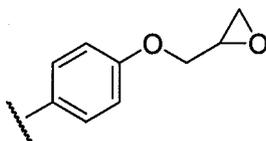
viscosidad relativamente baja antes de la solidificación o el endurecimiento para facilitar el proceso de llenado del manguito y el canal. Un módulo de elasticidad posterior al endurecimiento deseable de dicho medio de hinchamiento es de aproximadamente 50 psi a aproximadamente 400 psi, lo que equilibra la necesidad de que el cuerpo lleno forme una junta adecuada *in vivo* mientras se mantiene la resistencia al doblado clínicamente relevante del manguito. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento es preferentemente radiopaco, tanto agudo como crónico, aunque esto no es absolutamente necesario. En alguna realización, el medio de hinchamiento también presenta un riesgo embólico bajo para el paciente que recibe el implante que se hincha con el medio de hinchamiento desvelado en el presente documento.

Algunas realizaciones proporcionan una mezcla de epoxi que se puede usar como medio de hinchamiento para hinchar una estructura hinchable de un dispositivo médico. De acuerdo con determinadas realizaciones, los medios de hinchamiento preferidos tienen las siguientes características: (1) baja viscosidad para suministro en catéter, especialmente cuando el catéter tiene un diámetro interno pequeño; (2) toxicidad mínima y buena solubilidad en agua en caso de que se produzca un derrame accidental durante el suministro; (3) tiempo de endurecimiento corto a temperatura corporal, sin elevar significativamente la temperatura durante el endurecimiento; y (4) radiopacidad para permitir la obtención de imágenes fluoroscópicas durante el suministro. Una vez que el medio de hinchamiento está mezclado, se ha suministrado a la estructura hinchable y se ha endurecido, el medio de hinchamiento endurecido (1) tiene un rendimiento mecánico a largo plazo en un entorno acuoso que incluye fatiga y fluencia, y (2) es químicamente estable en entornos acuosos y biológicos.

El medio de hinchamiento es un epoxi de 2 partes endurecible que comprende una resina epoxi y un endurecedor. La resina epoxi y el endurecedor se mezclan para formar una mezcla de epoxi, que a continuación se endurece en un gel viscoso, un semisólido o un sólido para soporte estructural en el dispositivo médico hinchable. La resina epoxi comprende un primer compuesto diepoxi aromático y un segundo compuesto diepoxi alifático. El primer compuesto diepoxi aromático proporciona una buena estabilidad mecánica y química en un entorno acuoso, mientras que es soluble en solución acuosa cuando se combina con epoxis alifáticos adecuados. El primer compuesto diepoxi aromático comprende al menos un segmento de N,N-diglicidilalanilina. En algunas realizaciones, el primer compuesto diepoxi aromático es N,N-diglicidilalanilina opcionalmente sustituida. El sustituyente puede ser glicidiloxi o N,N-diglicidilalanilil-metilo. Ejemplos no limitantes del primer compuesto diepoxi aromático son N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina (DGO) y 4,4'-metileno-bis(N,N-diglicidilalanilina) (MBD).

El segundo compuesto diepoxi alifático proporciona baja viscosidad y buena solubilidad en una solución acuosa. En algunas realizaciones, el segundo compuesto diepoxi alifático puede ser diepóxido de 1,3-butadieno, éter glicídlico o alcano dioles C₁₋₅ de éter glicídlico. Ejemplos no limitantes de los segundos compuestos diepoxi alifáticos son éter diglicídlico de 1,4-butanodiol (BADGE), éter diglicídlico de 1,2-etanodiol, éter poliglicídlico y diepóxido de 1,3-butadieno. Cuando el primer compuesto se combina con un segundo compuesto, la solubilidad de la combinación en agua aumentaría en comparación con la del primer compuesto solo. La resina epoxi comprende del 40 % al 60 %, o el 50 % del primer compuesto en peso de la resina epoxi, y del 60 % al 40 %, o el 50 % del segundo compuesto en peso de la resina epoxi. En algunas realizaciones, la resina epoxi comprende aproximadamente el 50 % de N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina y aproximadamente el 50 % de éter diglicídlico de 1,4-butanodiol.

En algunas realizaciones, se pueden añadir compuestos adicionales a la resina epoxi para mejorar las propiedades mecánicas y la resistencia química. En algunas realizaciones, la resina epoxi comprende además un tercer compuesto que es un epoxi aromático sin grupo N,N-diglicidilalanilina. En algunas realizaciones, el tercer compuesto epoxi aromático tiene al menos un grupo glicidiloxi fenilo,



En algunas realizaciones, el tercer compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en éter triglicídlico de tris(4-hidroxifenil) metano, éter diglicídlico de bisfenil-A, éter diglicídlico de bisfenil-F y éter diglicídlico de resorcinol. En algunas realizaciones, la resina epoxi comprende de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 25 % del epoxi aromático sin grupo bis-anilina.

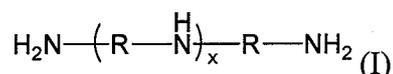
En algunas realizaciones, el tercer compuesto puede ser un epoxi cicloalifático, y puede ser éter diglicídlico de 1,4-ciclohexanodimetanol o diglicidil-1,2-ciclohexanodicarboxilato de óxido de ciclohexeno. El epoxi cicloalifático puede aumentar las propiedades mecánicas y la resistencia química en menor medida que el epoxi aromático, pero con menos impacto sobre la solubilidad en agua (es decir, no disminuye tanto la solubilidad). En algunas realizaciones, la resina epoxi puede comprender de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 50 % del epoxi cicloalifático en peso de la resina epoxi.

En algunas otras realizaciones adicionales, el tercer compuesto puede ser un epoxi alifático con 3 o más grupos éter glicidílico. En algunas realizaciones, el tercer compuesto puede ser éteres poliglicidílico. El epoxi alifático con 3 o más éteres glicidílicos puede aumentar la reticulación y, por tanto, las propiedades mecánicas, pero con menos impacto sobre la solubilidad.

En general, la solubilidad de la mezcla de resina epoxi disminuye y la viscosidad aumenta a medida que aumenta la concentración del primer compuesto diepoxi aromático. Además, las propiedades mecánicas y la resistencia química pueden reducirse a medida que la concentración del compuesto diepoxi alifático aumenta en la mezcla de resina epoxi. Al ajustar la relación del primer compuesto diepoxi aromático y el segundo compuesto diepoxi alifático, un experto en la materia puede controlar las propiedades deseadas de la mezcla de resina epoxi y el medio endurecido. Añadir el tercer compuesto en algunas realizaciones puede permitir una mayor adaptación a medida de las propiedades de la resina epoxi.

El endurecedor comprende al menos una amina cicloalifática. Proporciona una buena combinación de reactividad, propiedades mecánicas y resistencia química. La amina cicloalifática puede incluir, pero sin limitación, isoforona diamina (IPDA), 1,3-bis aminociclohexano (BAC), diamino ciclohexano (DACH), n-aminoetil piperazina (AEP) y n-aminopropilpiperazina (APP). El endurecedor comprende de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 100 % o preferentemente aproximadamente el 100 % de las aminas cicloalifáticas como la cantidad total de aminas. En algunas realizaciones, el endurecedor comprende isoforona diamina (IPDA) y 1,3-bis aminociclohexano (BAC). Los sistemas de epoxi endurecidos por aminas no producen ningún enlace éster o amida en la cadena principal que podría potencialmente hidrolizarse con el tiempo y causar una pérdida de peso molecular, pérdida de resistencia o generación de especies de bajo peso molecular, contribuyendo de este modo a la estabilidad del sistema.

En algunas realizaciones, se puede añadir una amina alifática a la amina cicloalifática para aumentar la velocidad de reacción, pero puede disminuir las propiedades mecánicas y la resistencia química. La amina alifática preferida tiene la fórmula estructural (I):



en la que cada R se selecciona independientemente de cadenas ramificadas o lineales de alquilo C₂₋₅, preferentemente alquilo C₂, y x es 1-5. El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical de un hidrocarburo totalmente saturado, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (o i-propilo), n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo (o *t*-butilo), n-hexilo, y similares. Por ejemplo, el término "alquilo" como se usa en el presente documento incluye radicales de hidrocarburos totalmente saturados definidos por la siguiente fórmula general C_nH_{2n+2}. En algunas realizaciones, la amina alifática puede incluir, pero sin limitación, dietilentriamina (DETA), trietilentetraamina (TETA), tetraetilenpentaamina (TEPA). En algunas realizaciones, el endurecedor comprende la amina alifática a de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 25 % de las aminas totales.

En algunas realizaciones, el endurecedor comprende además al menos un compuesto radiopaco. El compuesto radiopaco se puede seleccionar entre los compuestos de ácido yodobenzoico, tales como ácido 3,5-diyodosalicílico (DSA), ácido 2,3,5-triyodobenzoico (TIBA), ácido 3,5-diyodobenzoico, ácido yodobenzoico y ácido yodosalicílico; compuestos aromáticos de yodofenol sin ácido benzoico, tales como 4-yodofenol (IP) o 2,4,6-triyodofenol (TIP); compuestos aromáticos de yodo, tales como yodobenceno o diyodobenceno; o 3-yodo-1-propanol.

En algunas realizaciones, los compuestos de ácido yodobenzoico tienen al menos un grupo hidroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos de ácido yodobenzoico también pueden catalizar determinada reacción epoxi-amina. En algunas realizaciones, el resto de ácido benzoico puede reaccionar con grupos epoxi y unirse químicamente al elemento radiopaco al epoxi. En algunas realizaciones, el endurecedor comprende el compuesto de ácido yodobenzoico a de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 %, o preferentemente aproximadamente el 20 % en peso de las aminas totales. En algunas realizaciones, se pueden añadir compuestos de yodofenol aromáticos para proporcionar radiopacidad con efectos catalíticos moderados. En algunas realizaciones, se pueden añadir compuestos de yodofenol aromáticos para proporcionar radiopacidad con viscosidad reducida y sin efecto catalítico. En algunas realizaciones, los compuestos de yodofenol aromáticos o los compuestos de yodo aromáticos son de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso de las aminas totales.

Algunas realizaciones del medio de hinchamiento también pueden comprender un catalizador para aumentar la velocidad de reacción de epoxi-amina. En algunas realizaciones, el catalizador puede ser agua, compuestos a base de ácido benzoico (por ejemplo, compuestos de ácido polibenzoico) o compuestos a base de fenol (por ejemplo, compuestos de polifenol). En algunas realizaciones, agua puede estar presente a de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 3 % al 6 %, o preferentemente aproximadamente el 5 % en peso de las aminas totales. En otras realizaciones, el compuesto a base de ácido benzoico y fenol puede ser de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 40 % en peso de las aminas totales.

La resina epoxi y el endurecedor en el medio de hinchamiento desvelados en el presente documento se pueden mezclar entre sí para formar una mezcla de epoxi. Cada uno de los dos componentes del medio de hinchamiento desvelado en el presente documento normalmente se envasa por separado en recipientes estériles tales como jeringas hasta el momento adecuado para desplegar el dispositivo. En algunas realizaciones, la mezcla de epoxi tiene una viscosidad inicial a la temperatura corporal de menos de aproximadamente 100 cps, menos de aproximadamente 70 cps, menos de aproximadamente 50 cps o menos de aproximadamente 30 cps después de la mezcla (donde cps es equivalente a mPa·s). En algunas realizaciones, la viscosidad promedio durante los primeros 10 minutos después de mezclar los dos componentes del medio de hinchamiento es de aproximadamente 50 cps a aproximadamente 60 cps (cps es equivalente a mPa·s). La baja viscosidad garantiza que el medio de hinchamiento se pueda suministrar a través de la luz de hinchamiento de un catéter de despliegue con un diámetro pequeño, tal como un catéter de 6 mm (18 French).

En algunas realizaciones, la mezcla de epoxi es soluble en un entorno acuoso, tal como la sangre y los fluidos corporales. En términos más generales, es deseable usar un medio de hinchamiento en el que cada uno de sus componentes sea soluble en sangre. Un medio de hinchamiento soluble es deseable para gestionar cualquier riesgo de embolia si se libera en la vasculatura. Dicho medio de hinchamiento no debe gelificarse o solidificarse si se derrama en la sangre que fluye antes del endurecimiento. En el caso de un derrame, el flujo sanguíneo normal dispersaría rápidamente los componentes y su concentración caería por debajo del nivel requerido para la reticulación y la formación de un gel, un semisólido o un sólido. Estos componentes serían eliminados por el cuerpo a través de rutas estándar sin representar un riesgo embólico para el paciente. En algunas realizaciones, es deseable un medio de hinchamiento biocompatible para gestionar cualquier riesgo de toxicidad en el caso de que el medio de hinchamiento se haya liberado involuntariamente al interior de la vasculatura del paciente.

Una vez que se prepara la mezcla de epoxi, se puede usar para hinchar la estructura hinchable de un dispositivo médico. En algunas realizaciones, la mezcla de epoxi se forma *ex-vivo* y se suministra a la estructura hinchable de un dispositivo médico. En algunas realizaciones, la mezcla de epoxi se suministra mediante un catéter o luz de suministro al dispositivo hinchable. La mezcla de epoxi está configurada para gelificar a un estado semisólido o un gel en menos de aproximadamente 4 horas a temperatura corporal (es decir, aproximadamente 37 °C). En algunas realizaciones, el tiempo de gel es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas. La mezcla de epoxi gelificada tendría una resistencia a la tracción de más de aproximadamente 20 MPa cuando está totalmente hidratada. Las mediciones de resistencia a la tracción se realizaron en muestras de epoxi endurecidas sumergidas en solución salina durante 7 días. En algunas realizaciones, la resistencia a la tracción puede ser de aproximadamente 20 MPa a aproximadamente 65 MPa, de aproximadamente 30 MPa a aproximadamente 65 MPa, de aproximadamente 40 MPa a aproximadamente 65 MPa, de aproximadamente 45 MPa a aproximadamente 60 MPa, o de aproximadamente 50 MPa a aproximadamente 60 MPa.

En algunas realizaciones, la viscosidad promedio del medio de hinchamiento a aproximadamente 37 °C durante los 10 primeros minutos después de la mezcla es inferior a aproximadamente 70 cps o aproximadamente 50 cps. Se realiza un ensayo *in vitro* para determinar la viscosidad dispensando 0,5 ml de medio de hinchamiento premezclado en un viscosímetro de cono/placa estándar que se ha estabilizado a 37 °C. La viscosidad se determina en centipoises (cps) a partir de la salida en el viscosímetro. La medición de la viscosidad inicial se toma aproximadamente 30 segundos después de que se completa la mezcla. Las mediciones posteriores se toman aproximadamente cada 3 minutos durante aproximadamente 10 minutos. Las mediciones promedio son densidad de trabajo. Sin embargo, en otras realizaciones, un procedimiento, implante, sistema de suministro o diseño de medios de hinchamiento diferente puede requerir una cantidad diferente de tiempo para el intercambio de medios de hinchamiento. A continuación puede ser apropiado calcular la viscosidad de trabajo durante un período de tiempo diferente, tal como aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60 minutos. En general, es deseable una baja viscosidad de trabajo durante el tiempo de trabajo.

El tiempo de trabajo del epoxi mixto se define como el período de tiempo durante el cual la viscosidad del medio de hinchamiento es menos de 3 veces la viscosidad inmediatamente después de la mezcla o el período de tiempo durante el cual la viscosidad es menos de aproximadamente 100 cps, menos de aproximadamente 80 cps, menos de aproximadamente 70 cps, o menos de aproximadamente 50 cps (con cps equivalentes a mPa·s). En algunas realizaciones, el tiempo de trabajo es cuando la viscosidad del medio de hinchamiento mixto es menos de aproximadamente 200, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 700 o menos de aproximadamente 1000 cps (donde cps es equivalente a mPa·s). Un medio de hinchamiento deseable debe tener un tiempo de trabajo suficiente para completar el intercambio de medio de hinchamiento por la solución de prehinchamiento.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento es de endurecimiento rápido. Un medio de hinchamiento de endurecimiento rápido permite que el implante alcance y mantenga una forma estable adecuada sin el riesgo de fugas o cambios de forma. Al endurecerse rápidamente, la rigidez del implante reduce el riesgo de migración del implante y mantiene la forma inicial. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene una baja viscosidad durante todo el tiempo de trabajo, de modo que se puede suministrar rápidamente a través de una luz pequeña. A continuación alcanzaría rápidamente un estado sólido con propiedades mecánicas cercanas a la de un endurecimiento completo.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento puede conseguir gran parte del beneficio al alcanzar un estado de gel rápidamente. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento alcanza un estado de gel en aproximadamente 60 minutos, en aproximadamente 75 minutos, o en aproximadamente 90 minutos. Al gelificarse dentro de este período de tiempo, el riesgo de cualquier cambio en la forma del implante después de que el paciente ya no esté bajo el cuidado del médico implantador se minimiza significativamente. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento alcanza una viscosidad de manera que no hará que el implante pierda presión o se fugue un volumen significativo en el caso de una perforación del implante, poco después de que el medio de hinchamiento se introduzca en el implante. Cuando el medio de hinchamiento ha alcanzado dicha viscosidad, solo se fuga menos de aproximadamente 0,1 ml, menos de aproximadamente 0,05 ml o menos de aproximadamente 0,01 ml de medio de hinchamiento a través de un orificio de aproximadamente 0,01" a aproximadamente 0,03" de diámetro en un canal de hinchamiento de aproximadamente 0,09" a aproximadamente 0,013" de diámetro cuando el canal de hinchamiento se mantiene a una presión constante de aproximadamente 10 a aproximadamente 16 atmósferas en de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 minutos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el riesgo de pérdida significativa de presión o fuga significativa de polímeros debido a una pequeña perforación o defecto en el sistema de canal de hinchamiento del implante se reduce cuando el medio de hinchamiento alcanza una viscosidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 cps, o al menos unos 200 cps en de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 50 minutos (donde cps es equivalente a mPa.s).

El tiempo de gel se determina *in vitro* llenando las luces de hinchamiento con medio de hinchamiento recién mezclado, endureciendo a 37 °C y cortando las muestras a intervalos de tiempo regulares y evaluando la formación de un gel. Las luces de hinchamiento con un diámetro de aproximadamente 0,09" a aproximadamente 0,13" se llenan con un medio de hinchamiento a una presión adecuada entre aproximadamente 10 y aproximadamente 16 atmósferas. Las luces de hinchamiento se sumergen en un baño a 37 °C. Cada luz de hinchamiento se corta en intervalos de tiempo específicos de hasta aproximadamente 2,5 horas. En cada intervalo de tiempo, se corta la luz de hinchamiento y se accede visualmente a la cantidad de material que exuda del corte. Cuando el flujo del medio de hinchamiento se detiene o forma una pequeña cúpula, el material se ha gelificado. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento forma un gel semisólido en un intervalo de unos pocos minutos hasta aproximadamente 2,5 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de gel del medio de hinchamiento es inferior a aproximadamente 2,5 horas, entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 2 horas, aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 1,5 horas, o aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora.

La determinación *in vitro* del endurecimiento completo y el porcentaje de endurecimiento completo se pueden realizar mediante varios métodos diferentes, incluyendo evaluación química, evaluación termo-mecánica, medición de la dureza, medición de la resistencia a la tracción u otra medición de propiedades mecánicas. El porcentaje de endurecimiento se calcula basándose en la consecución del porcentaje de la resistencia a la tracción final o la dureza final de un polímero completamente endurecido. El epoxi alcanza un cierto porcentaje de endurecimiento cuando consigue ese cierto porcentaje de la resistencia a la tracción final o la dureza final.

El tiempo de endurecimiento se puede determinar *in vitro* mediante un ensayo de endurecimiento mecánico, mediciones de dureza y un ensayo de tracción estándar. El ensayo de endurecimiento mecánico utiliza un dispositivo de ensayo de flexión de tres puntos. Un canal de hinchamiento se llena con medio de hinchamiento recién mezclado y el tiempo de endurecimiento se determina cada hora hasta que el canal de hinchamiento soportará elásticamente una carga en la configuración de flexión de tres puntos. Las mediciones de dureza se realizan con un ensayador de dureza, tal como un medidor de durómetro. La dureza mediante este método se mide por la profundidad de la muesca de una aguja en el material de hinchamiento. Cuanto mayor sea la penetración en el medio de endurecimiento, menor será el endurecimiento del medio de endurecimiento. Una vez que el medidor da resultados coherentes para cada período de tiempo de aproximadamente 10 a aproximadamente 72 horas, el material puede considerarse completamente endurecido. Además, el ensayo de tracción estándar en muestras no hidratadas se puede realizar en diversos puntos temporales y se puede comparar con los datos a los 7 días para mostrar la estabilidad en comparación con las propiedades de tracción en momentos posteriores.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento puede alcanzar un endurecimiento casi total (por ejemplo, dentro de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 98 por ciento de la dureza o resistencia a la tracción final) y formar un sólido en aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento puede alcanzar al menos aproximadamente el 70 % del endurecimiento completo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 48 horas. En alguna realización, el medio de hinchamiento pueden conseguir un endurecimiento mínimo de aproximadamente el 70 % en menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 5 horas, menos de aproximadamente 10 horas o menos de aproximadamente 20 horas. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento puede conseguir aproximadamente el 95 % de endurecimiento en menos de aproximadamente 100 horas, menos de aproximadamente 80 horas, menos de aproximadamente 50 horas o menos de aproximadamente 10 horas. Otras realizaciones consiguen de al menos aproximadamente el 40 a aproximadamente el 95 por ciento de endurecimiento en menos de aproximadamente 20 horas, menos de aproximadamente 10 horas, menos de aproximadamente 5 horas, o menos de aproximadamente 2 horas, y de al menos aproximadamente el 60 a aproximadamente el 99 por ciento de endurecimiento en menos de aproximadamente 30 horas, menos de aproximadamente 20 horas, menos de aproximadamente 10 horas, menos de aproximadamente 5 horas o menos de aproximadamente 3 horas. Algunas

ES 2 710 000 T3

realizaciones consiguen una resistencia a la tracción con una carga máxima de al menos aproximadamente 7000 a aproximadamente 12000 psi en menos de aproximadamente 72 horas, menos de aproximadamente 48 horas o menos de aproximadamente 24 horas.

5 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento debe mostrar más características de material elástico. La viscoelasticidad se puede medir usando el análisis mecánico dinámico (DMA), donde se aplica una fuerza o tensión oscilatoria a un material y se mide el desplazamiento o la deformación resultante. En materiales puramente elásticos, la tensión y la deformación se producen en fase, de modo que la respuesta de una ocurre simultáneamente con la otra. En los materiales puramente viscosos, hay una diferencia de fase entre la tensión y la deformación, donde la deformación retrasa la tensión por un retraso de fase de 90 grados ($\pi/2$ radianes). Los materiales viscoelásticos exhiben un comportamiento en algún punto intermedio entre los materiales puramente viscosos y los materiales puramente elásticos, exhibiendo cierto retraso de fase en la deformación. El retraso de fase (δ) se puede calcular de la siguiente manera:

$$15 \quad \text{Deformación: } \epsilon = \epsilon_0 \text{ sen}(t\omega)$$

$$\text{Tensión: } \sigma = \sigma_0 \text{ sen}(t\omega + \delta)$$

donde ω es el período de oscilación de la deformación, t es el tiempo, y δ es el retraso de fase entre tensión y deformación.

El retraso de fase δ se usa para describir la viscosidad de los materiales, es decir, un δ de 45° significa que el material es mitad elástico y mitad viscoso. El δ se estudia usando DMA y se mide como $\tan \delta$. Algunas realizaciones proporcionan el medio de hinchamiento que tiene un retraso de fase a 1 Hz de menos de 5°. Otras realizaciones tienen un retraso de fase a 1 Hz de menos de aproximadamente 3, menos de aproximadamente 7, o menos de aproximadamente 10 grados. Algunas realizaciones exhiben características de material esencialmente elástico sin retraso de fase.

Es deseable que un medio de hinchamiento en estado endurecido actúe sustancialmente como un material elástico en lugar de un material viscoso. Esto permite que el implante mantenga mejor su forma cuando se somete a una carga cíclica continua. También facilita el ensayo del material en condiciones aceleradas, mientras mantiene la relevancia para las condiciones de carga clínica en tiempo real. El módulo de almacenamiento (E') representa la medición de la energía almacenada durante la deformación y relacionada con la parte sólida o elástica del elastómero para el soporte de la estructura. El módulo de pérdida (E'') mide la energía disipada como calor y representa la parte viscosa.

$$35 \quad \text{Almacenamiento: } E' = \frac{\sigma_0}{\epsilon_0} \cos \delta; \quad \text{Pérdida: } E'' = \frac{\sigma_0}{\epsilon_0} \sin \delta$$

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene cambios de módulo de almacenamiento (E') de menos de aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 20 % a una frecuencia de 1, 10, 17, 25 y 32 Hz, respectivamente, en análisis DMA a 37 °C. Estas frecuencias son clínicamente relevantes y se usan para el análisis acelerado.

En algunas realizaciones, el retraso de fase de deformación δ que representa la viscosidad del material viscoelástico, cambia menos de aproximadamente 1° entre las frecuencias de 1 Hz y 30 Hz. En otras realizaciones, el cambio es menor de aproximadamente 0,5, aproximadamente 2, aproximadamente 5 o aproximadamente 7 grados.

Durante el proceso de endurecimiento, algunas realizaciones del medio de hinchamiento pasan por una fase más viscosa. En algunas realizaciones, es deseable tener un medio de hinchamiento que esté en la fase viscosa durante un corto período de tiempo o donde el medio de hinchamiento todavía se comporte como un material relativamente elástico durante esta fase. Una realización del medio de hinchamiento tiene un retraso de fase de menos de aproximadamente 50 grados, menos de aproximadamente 20 grados, menos de aproximadamente 10 grados, menos de aproximadamente 5 grados, menos de aproximadamente 2 grados o menos de aproximadamente 1 grado durante la transición completa de líquido a sólido según lo ensayado en un canal de hinchamiento presurizado a 37 °C y 1 Hz. Algunas realizaciones del medio de hinchamiento tienen un retraso de fase mayor de aproximadamente 10, aproximadamente 15, o aproximadamente 30 grados durante menos de aproximadamente 150 minutos, menos de aproximadamente 100 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, o menos de aproximadamente 15 minutos según lo ensayado en las mismas condiciones.

Es deseable que el medio de hinchamiento solidifique para formar una estructura de soporte que esté libre de defectos significativos. Para evitar que las burbujas queden atrapadas en cualquiera de los componentes del medio de hinchamiento, es preferible que ambos componentes tengan una viscosidad relativamente baja antes de mezclar. En algunas realizaciones, el componente de epoxi tiene una viscosidad de menos de 1000 cps, menos de aproximadamente 500 cps, menos de aproximadamente 200 cps o menos de aproximadamente 100 cps. También es deseable que los componentes no formen espuma. En algunas realizaciones, cada componente tiene una tensión superficial mayor de aproximadamente 25 dyn/cm. Es deseable que el medio de hinchamiento expulse todo el fluido

usado para prehinchar el implante (medio de prehinchamiento) y cualquier burbuja atrapada. Por tanto, el medio de hinchamiento y la solución de prehinchamiento deben tener densidades similares. En algunas realizaciones, tanto el medio de hinchamiento como la solución de prehinchamiento tienen una densidad de aproximadamente 1,11 g/ml. En algunas realizaciones, la densidad está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,3 g/ml. En algunas realizaciones, la diferencia de densidad de las dos soluciones es de menor de aproximadamente el 10 %, menor de aproximadamente el 5 %, o menor de aproximadamente el 1 %. El medio de hinchamiento y la solución de prehinchamiento se diseñan preferentemente de manera que, cuando se ha intercambiado 1 exceso de volumen de medio de hinchamiento a través del implante, se ha desplazado de aproximadamente el 99 a aproximadamente el 99,9 % de la solución de prehinchamiento.

Los polímeros, tales como algunas realizaciones de medio de hinchamiento endurecido, pueden deformarse con el tiempo con una carga constante, lo que se conoce como fluencia. Debido a que el medio de hinchamiento formará el marco estructural del implante, cualquier cambio en la dimensión como resultado de la fluencia debe ser mínimo y no debe afectar al rendimiento del dispositivo. La deformación inducida por la fluencia puede tener como referencia el análisis de elementos finitos para determinar el cambio en las dimensiones del implante.

Fluencia

La fluencia ha sido un factor importante en las válvulas cardíacas protésicas con estructuras de soporte poliméricas. Algunos diseños quirúrgicos se han deformado con el tiempo lo suficiente para reducir la cantidad de flujo sanguíneo a través de la válvula. Algunas realizaciones proporcionan una prótesis que está diseñada para reducir significativamente las tensiones en la estructura de soporte rellena de polímero, a menos de aproximadamente 0,5 MPa. En otras realizaciones, la tensión se redujo a menos de aproximadamente 10 MPa, menos de aproximadamente 5 MPa, o menos de aproximadamente 1 MPa. Esto podría hacerse conectando los soportes comisurales con un anillo en el lado de flujo de salida de la prótesis como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 7.445.630, y proporcionando además un ajuste por apriete entre los canales de hinchamiento dentro del anillo aórtico y la cubierta de tela que rodea los canales de hinchamiento, de modo que las cargas se transfieran entre las secciones de polímero que están separadas por el canal de hinchamiento.

En algunas realizaciones, es deseable que los medios de hinchamiento sustancialmente endurecidos exhiban menos de aproximadamente el 10 % de fluencia, menos de aproximadamente el 5 % de fluencia, menos de aproximadamente el 2 % de fluencia, menos de aproximadamente el 1,5 % de fluencia, o menos de aproximadamente el 1 % de fluencia en 10 años, en condiciones de carga clínicamente relevantes o en aproximadamente 0,5 MPa, tanto en tiempo real como en la vida útil prevista determinada en el método descrito más adelante.

Se llena un molde de fluencia con el siguiente medio de hinchamiento mixto de dos partes (IM-A) para fabricar una muestra de fluencia con un grosor de aproximadamente 2 mm y una anchura de aproximadamente 4 mm.

Parte A: 50 % N,N diglicidil-4-glicidiloxianilina (DGO) y 50 % éter diglicidílico de 1,4 butanodiol (BADGE)

Parte B: isoforona diamina (IPDA) y 1,3 bis(aminometil ciclohexano (BAC)

La muestra de fluencia se endureció en una incubadora a 37 °C durante un mínimo de 24 horas y a continuación se colocó en una solución salina a 37 °C durante 7 días para simular la hidratación en un entorno clínico. Se retiraron las muestras de fluencia de la solución salina y se desbarbó cualquier rebaba de corte y se rompieron los bordes afilados. Se secó la superficie de cada muestra y se midió la anchura y el grosor. Se colocaron las muestras en un banco de pruebas de fluencia por flexión como se describe en la norma ASTM D 2990 con las muestras sumergidas en agua. Esto proporciona una extensión de 2 pulgadas en la muestra de fluencia cuando se coloca en un accesorio de flexión en tres puntos. Una vez que las muestras se cargaron en el accesorio, el indicador de cuadrante se puso a cero para todas las muestras. La cantidad de peso que se añadirá al accesorio se calculó para aplicar la tensión deseada en cada muestra. La cantidad de desviación para todas las muestras se midió inicialmente en diversos intervalos de tiempo de hasta 1, 2 o 3 años, para crear una curva. La curva se puede extrapolar una vez que se ha vuelto relativamente lineal.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento exhibirá una deformación máxima de menos del 1 % a los 60 días cuando se aplica una carga de 1,5 MPa. Otras realizaciones del medio de hinchamiento muestran una deformación máxima inferior al 5 % debido a la fluencia en las mismas condiciones de carga y tiempo. Algunas realizaciones muestran una deformación máxima de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % debido a la fluencia cuando se aplica una carga de 10 MPa en las mismas condiciones de carga y tiempo. Ninguno de los polímeros disponibles en el mercado evaluados cumplió los criterios anteriores incluso a niveles de tensión reducidos en al menos un orden de magnitud.

Ensayo de fatiga con brazo rotatorio

El medio de hinchamiento se somete a una carga cíclica como resultado de las fuerzas hemodinámicas aplicadas a la válvula. Las propiedades de fatiga pueden evaluarse usando la configuración de ensayo con brazo rotatorio. En el ensayo con brazo rotatorio, la muestra de ensayo se carga como un brazo en voladizo y se le hace girar creando una

tensión alterna en toda su circunferencia. Los datos se representan gráficamente como la tensión cíclica máxima (S) en función del número de ciclos (N). Esto se conoce como la curva S-N. Los datos de S-N generados a partir del brazo rotatorio pueden aplicarse de forma conservadora a la carga clínica. Debido a que los niveles de tensión pasarán a través de la carga total de tracción y compresión, se puede aplicar de manera conservadora a los valores de carga clínica.

El ensayo de fatiga con brazo rotatorio se realiza según la práctica estándar usando una muestra de sección transversal reducida de las dimensiones que se muestran en la figura 4. Las muestras se refrigeran durante el endurecimiento para garantizar que el polímero no alcance una temperatura elevada superior a 42 °C, lo que podría dar como resultado propiedades mecánicas diferentes. Después del endurecimiento, las muestras se hidratan sumergiéndolas en solución salina durante dos semanas (14 días) antes de comenzar el ensayo de fatiga con brazo rotatorio. El ensayo de fatiga con brazo rotatorio se realiza según el estándar de la industria y sumergido en agua o soluciones salinas.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento puede tener una vida de fatiga más larga de aproximadamente 600 millones de ciclos, o 15 años del paciente cuando se cargan a 1,5 MPa, según lo predice la curva S-N. En algunas realizaciones, al menos el 50 % de las muestras analizadas a 15 MPa sobreviven al menos aproximadamente 300 millones de ciclos. En otras realizaciones, al menos el 50 % de las muestras analizadas a de 2 a 20 MPa sobreviven al menos aproximadamente 100 millones de ciclos, al menos aproximadamente 50 millones de ciclos, o al menos aproximadamente 10 millones de ciclos. En otras realizaciones, la curva S-N predecirá una vida de fatiga de al menos aproximadamente 1000 millones de ciclos, al menos aproximadamente 500 millones de ciclos, o al menos aproximadamente 100 millones de ciclos cuando se cargan a de 1,0 a 15 MPa.

Ensayo de tracción

El ensayo de tracción es un ensayo mecánico fundamental útil para obtener información de resistencia sobre un material. Usando una velocidad constante de cruceta y un medidor de deformación también conocido como extensómetro, se pueden determinar el módulo de elasticidad (módulo de Young), la tensión de tracción a la carga máxima, la deformación por tracción a la carga máxima y la deformación por tracción a la rotura.

Las muestras de tracción se preparan rellenando un molde de tracción en forma de hueso de perro con aproximadamente 10 gramos de medio de hinchamiento mixto de 2 partes. La forma de hueso de perro es estándar para el ensayo de tracción basado en la forma de la ASTM 638, ajustada a escala para proporcionar un grosor de sección transversal representativo de la geometría del implante. La muestra de tracción se deja endurecer en condiciones ambientales durante una noche y a continuación se endurece en una incubadora a 37 °C durante un mínimo de 24 horas. Se retiran las muestras de tracción de los moldes y se colocan en un recipiente etiquetado lleno de solución salina al 0,9 % a 37 °C. Se almacenan las muestras a esta temperatura durante el periodo de tiempo deseado antes del ensayo. Se retiran las muestras del recipiente de almacenamiento y se retira cualquier destello mientras se rompen los bordes afilados. Usando calibres calibrados, se encuentran los valores más pequeños de grosor en el área de medidor de la muestra y se registran los resultados. Se mide y se registra la anchura de cada muestra. Se colocan las muestras en un baño a 37 °C cerca del Instron (tensiómetro). Se enciende el calentador del tensiómetro y se estabiliza el entorno alrededor de las sujeciones a 37 °C. Se conecta la célula de carga apropiada en el tensiómetro. Se calibra el tensiómetro y se equilibra la célula de carga. Se conecta un extensómetro al tensiómetro. El ensayo se realiza a una velocidad de la cruceta de 1,00 pulg/min y una tasa de captura de datos de 50 ms. Se cargan las muestras en las sujeciones y se fija el extensómetro a la muestra de tracción. Se equilibra el medidor de tensión y se comienza el ensayo.

En algunas realizaciones del medio de hinchamiento, la tensión de tracción a la carga máxima es mayor de 1,5 MPa. En otras realizaciones, la tensión de tracción a la carga máxima es mayor de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 MPa a 37 °C cuando se determina mediante ensayo en un tensiómetro.

Algunas realizaciones del medio de hinchamiento endurecido tienen un módulo de Young de aproximadamente 2500 MPa, una deformación por tracción a la carga máxima de aproximadamente el 3,5 % y una deformación por tracción a la rotura de aproximadamente el 3,9 % cuando se ensayan muestras en hueso de perro modificadas. Se obtienen resultados similares con un alargamiento ligeramente menor cuando se ensaya en canales de hinchamiento.

Otras realizaciones tienen un módulo de Young de aproximadamente 500 MPa a aproximadamente 5000 MPa, una deformación por tracción a la carga máxima de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % y una deformación por tracción a la rotura de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % cuando se ensayan muestras en hueso de perro modificadas. Se obtienen resultados similares con un alargamiento ligeramente menor cuando se ensaya en canales de hinchamiento.

Algunas realizaciones tienen una tensión de tracción a la carga máxima en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 MPa durante un período de tiempo de 24 horas a 5 años cuando se ensaya a 37 °C en un tensiómetro. Algunas realizaciones tendrán un módulo de Young que varía de aproximadamente 1.000 a

aproximadamente 10.000 MPa, y una deformación por tracción a la carga máxima, así como una deformación por tracción a la rotura en el intervalo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % en de 24 horas a 5 años.

Seguridad del medio de hinchamiento

5 También es deseable que la liberación de una pequeña cantidad del medio de hinchamiento en el torrente sanguíneo no dé como resultado acontecimientos embólicos clínicamente significativos. Por ejemplo, cuando el medio de hinchamiento se derrama en el torrente sanguíneo, debe dispersarse, disolverse o no crear partículas de más de aproximadamente 10 µm. Estudios de A. Colombo, y col., han determinado que las partículas grandes (> 100 µm) pueden obstruir los vasos grandes, epicárdicos y las partículas muy pequeñas, de tan solo 15-50 µm, también pueden obstruir el lecho microvascular causando microinfartos y disfunción ventricular izquierda.

15 En algunas realizaciones, un medio de hinchamiento tiene una baja viscosidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 cps en los primeros 1 a 10 minutos después de la mezcla inicial. Los materiales solubles en sangre con altas viscosidades pueden no dispersarse rápidamente en la sangre. Los materiales solubles en agua de menor viscosidad son más tolerados en la sangre que los materiales insolubles en agua de mayor viscosidad. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento se pueden inyectar mediante un catéter en la aorta o el ventrículo izquierdo en una cantidad de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 20 ml sin causar un acontecimiento clínico importante como se ve mediante un cambio significativo de ECG, cambios en enzimas cardíacas CK, CK-Mb Troponina (intervalos), examen patológico e histológico de los tejidos y órganos principales (corazón, riñones, hígado, bazo, pulmones y cerebro).

Estudio de derrames *in vivo*

25 Los ensayos *in vivo* mediante un estudio de derrames se realizan para demostrar la tolerancia de una liberación inadvertida del medio de hinchamiento en el torrente sanguíneo. La bibliografía ha demostrado que este modelo animal es una buena base para el análisis preclínico. Los animales se anestesiaron, se prepararon para cirugía estéril y se obtuvo acceso a la arteria femoral. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se monitorizan durante el procedimiento. Se obtiene un ECG inicial y una muestra de sangre. Se coloca un catéter en el área del seno de Valsalva y se inyectan de 0,6 ml a 3,0 ml de medio de hinchamiento en la aorta ascendente. 0,6 ml corresponden a una cantidad mayor que el volumen del anillo aórtico y significativamente mayor que el volumen liberado en una ruptura simulada. Se evaluaron los volúmenes más grandes por prudencia y para caracterizar el efecto del volumen de la respuesta. Después de la inyección, se realiza una angiografía de las arterias coronarias y el arco aórtico, y el ECG se registra a 1, 10, 20 y 30 minutos. Se toman muestras de sangre 30 minutos después de la inyección, una vez que el animal se ha recuperado de la anestesia, 12 horas después del procedimiento, y en los días 2, 3, 7, 14 y 30 posteriores al procedimiento. Los animales se sacrificaron y los órganos principales se observaron macroscópicamente y se enviaron para evaluación histopatológica. Con una inyección de 0,6 a 0,75 ml de medio de hinchamiento, los animales sobreviven y no muestran signos de insuficiencia orgánica durante el período de evaluación de 30 días como resultado de la inyección del medio de hinchamiento IM-A (como se ha descrito anteriormente). Los animales no muestran deterioro neurológico y no hay indicios de que medio de hinchamiento o sus componentes se encuentren en la histopatología. El ECG puede mostrar cambios transitorios inespecíficos menores que son típicos del modelo animal, pero no muestra signos de un acontecimiento isquémico mayor. La presión arterial puede reducirse ligeramente en el momento de la inyección, pero regresa a al menos el 80 % de la situación inicial en 30 minutos. Los aumentos en las enzimas CK, CKmb y troponina son similares a los animales de control con manipulación de catéter similar pero sin inyección de medio de hinchamiento.

Solubilidad del medio de hinchamiento

50 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento también es soluble en agua o solución salina. El medio de hinchamiento IM-A se coloca en un tubo de centrifuga con solución salina tamponada con fosfato en una relación de una parte de medio de hinchamiento a nueve partes de solución salina. La solución se agita exhaustivamente y a continuación se centrifuga en una centrifuga. El resultado mostró que al menos aproximadamente el 99 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 50 % del medio de hinchamiento se disuelve en el agua con las partes restantes visibles o detectables por encima o por debajo de la parte disuelta.

60 La solubilidad del medio de hinchamiento también se puede ensayar diluyendo 0,1 ml de medio de hinchamiento en 9,9 ml de agua y mezclando en un mezclador de vórtice a 3000 rpm durante 30 segundos para formar una solución de medio de hinchamiento. Se usó una jeringa de 20 c.c. con un filtro de jeringa desecado de 0,2 micras fijado, para extraer la mezcla a través del filtro de jeringa. El filtro de jeringa se secó exhaustivamente y el residuo en el filtro se pesó. En algunas realizaciones, la solución de medio de hinchamiento deja atrás menos de 0,3 g o menos de 0,1 g de residuo.

Generación de calor durante el endurecimiento

Para algunas realizaciones, es deseable que el medio de hinchamiento se endurezca en el cuerpo sin generar un exceso de calor o hacer que la temperatura en la superficie del implante sea mayor de 40 °C o mayor de 42 °C. Temperaturas por encima de estas pueden causar la muerte celular, cambios en la matriz extracelular u otras reacciones biológicas adversas. El ensayo del tiempo de endurecimiento se realiza *in vitro* usando termopares dobles. Un termopar mide la temperatura de la solución fisiológica que circula a 37 °C y el otro se coloca directamente dentro del canal lleno de medio de hinchamiento. La temperatura se monitoriza hasta que el medio de hinchamiento se endurece y se notifica la temperatura más alta. Como alternativa, el termopar puede colocarse en la superficie del canal de hinchamiento y mantenerse en contacto mediante un manguito de tela con un ajuste por apriete.

Cambio de pH debido al derrame

Es deseable que el pH del medio de hinchamiento no cambie más de 0,4 puntos de pH desde una situación inicial de pH 7,4. El aumento del pH puede causar calor/quemaduras en los tejidos y la sangre, dando lugar a acontecimientos hemostáticos adversos que conducen a acontecimientos embólicos. En este ensayo, los volúmenes se han ajustado a escala desde un volumen de sangre humana y el volumen del derrame del caso más desfavorable hasta 0,1 ml de medio mixto en 783 ml de solución salina tamponada con fosfato. La solución se mide usando un medidor de pH. El medio de hinchamiento IM-A no eleva el pH en esta solución escalada más de aproximadamente 0,2 a 25 °C. En algunas realizaciones, el derrame de medio de hinchamiento en el cuerpo no aumenta el pH más de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,0 unidades de pH cuando se derrama una cantidad clínicamente relevante (por ejemplo, de aproximadamente 0,4 ml a aproximadamente 0,8 ml).

T_g

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) que está por encima de los intervalos de temperatura del cuerpo humano. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene una T_g mayor de aproximadamente 50 °C, según lo medido por DSC y DMA. Otras realizaciones tienen una T_g mayor de aproximadamente 37 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 60 °C, o aproximadamente 90 °C según lo medido por DSC y DMA. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento no tiene una transición de fase, temperatura de transición o punto de inflexión en propiedades mecánicas térmicas de aproximadamente 36 °C a aproximadamente 38 °C o en el intervalo de aproximadamente 34 °C a aproximadamente 42 °C. Algunas realizaciones no tienen una transición de fase, temperatura de transición o punto de inflexión en propiedades mecánicas térmicas a de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica termoanalítica que mide los cambios en el caudal calorífico entre una muestra y una referencia sometida en un programa de temperatura controlada. La aplicación principal de DSC es estudiar las transiciones de fase, tales como fusión, transiciones vítreas o descomposiciones exotérmicas. Estas transiciones implican cambios de energía o cambios de capacidad calorífica que pueden ser detectados por DSC con gran sensibilidad. El DSC se realiza con muestras endurecidas en seco.

Una gota del medio de hinchamiento mixto IM-A se coloca en una bandeja de DSC. Se repite esta etapa de modo que se reúnan el número requerido de muestras de DSC. Se colocan las muestras en una navecilla de pesaje y se colocan en una incubadora/horno a 37 °C (± 3 °C) durante de 12 a 24 h. Se retiran las bandejas de la incubadora y se coloca una bandeja de muestra en una prensa plegadora sólida. Se cubre la bandeja con la tapa de la muestra y se dobla hasta que la bandeja esté sellada. Se inicia el flujo de gas y se colocan las muestras en el DSC. Se configura el DSC para escanear de -30 °C a 150 °C a 20 °C/min y se recopilan datos a intervalos apropiados, al menos 500 puntos. Se representa gráficamente el flujo de calor en función de la temperatura (véanse las figuras 5A y B) y se analiza la curva resultante.

El análisis mecánico dinámico (DMA) es una técnica en la que se aplica una pequeña deformación a una muestra de manera cíclica. Esto permite que se estudie la respuesta de los materiales con respecto a la tensión, la temperatura, la frecuencia y otros valores. El análisis mecánico dinámico mide las propiedades mecánicas de los materiales (módulo) en función del tiempo, la temperatura y la frecuencia. El DMA se usa con la mayor frecuencia en el análisis de polímeros para medir el cambio en el módulo en función de la temperatura y, por lo tanto, de la temperatura de transición vítrea. El DMA se puede ejecutar con muestras secas y en solución salina.

Las muestras de DMA son muestras cilíndricas de aproximadamente 2 a 3 mm de diámetro y la longitud de extensión se establece en 20 mm. La velocidad de rampa de temperatura se establece en 4 °C/min y la frecuencia de muestreo en 3 segundos. La frecuencia se establece en el modo de oscilación sinusoidal a 1 Hz. Para IM-A, una amplitud de 20 micras es apropiada. El módulo elástico se representa gráficamente en función de la temperatura. La curva resultante muestra un punto de inflexión a temperaturas donde hay una transición térmica. La transición térmica se produce a aproximadamente 64 °C, que es mucho más alta que la temperatura corporal.

Análisis de lixiviables

Las realizaciones preferidas del medio de hinchamiento no lixivian cantidades significativas de ningún producto químico en soluciones fisiológicas. Adicionalmente, las realizaciones preferidas del medio de hinchamiento no lixivian cantidades significativas de productos químicos en disolventes polares y no polares fuertes, lo que indica que el polímero es estable. 1 ml de medio de hinchamiento se endurece a 37 °C durante 24 horas para formar una muestra con un diámetro de sección transversal clínicamente relevante de 2-3 mm. La muestra se coloca en una solución de 20 ml de solución salina tamponada con fosfato, hexano o metanol durante 3, 7, 14 y 30 días. Las soluciones se analizaron mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) y espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción (ICPMS). En algunas realizaciones, se descubrió que las soluciones contenían menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,1 ppm, o menos de aproximadamente 0,01 ppm de cualquier componente o producto de reacción del medio de hinchamiento en cualquiera de los intervalos de ensayo de 3, 7, 14 y 30 días.

El análisis de lixiviables también se puede realizar para monitorizar el progreso del proceso de endurecimiento y evaluar la estabilidad de un polímero a lo largo del tiempo. La falta de lixiviables a largo plazo habitualmente es indicativa de la finalización del proceso de endurecimiento para formar un sistema polimérico estable. En un sistema polimérico típico, los lixiviados ocurren generalmente durante la fase de endurecimiento inicial y durante la fase de estabilización secundaria posterior al endurecimiento. Durante la fase inicial de endurecimiento en un sistema polimérico, varios compuestos que no reaccionaron pueden eluirse del sistema de endurecimiento. Una vez que el polímero alcanza el endurecimiento total, los lixiviados deben reducirse considerablemente. A medida que un sistema polimérico envejece y sufre una estabilización secundaria posterior al endurecimiento durante el envejecimiento, este cambio en la conformación también puede liberar algunos lixiviados atrapados. Una vez que se completa esta estabilización, los lixiviados deben caer nuevamente al mínimo. Una indicación de que se ha conseguido un endurecimiento completo es que se pueden extraer cantidades mínimas de epoxi o amina del polímero endurecido, incluso en disolventes fuertes. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento alcanza un estado de endurecimiento completo a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente 37 °C) sin requerir una temperatura elevada como muchos sistemas de epoxi pueden requerir.

Biocompatibilidad

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento debe tener un efecto mínimo o nulo sobre el sistema biológico en los volúmenes de derrame potenciales. Por ejemplo, el medio de hinchamiento no tiene un efecto vasodilatador significativo que se sabe que algunas aminas poseen. La realización preferida del medio de hinchamiento no causará una reducción en la presión arterial diastólica de más de aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, o aproximadamente el 20 % según lo medido de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos después del suministro de 3 ml de medio de hinchamiento durante 30 segundos en la aorta descendente de una oveja de 50 kg. El medio de hinchamiento tampoco tiene un efecto depresor cardiaco significativo. Aproximadamente 1,5 ml de medio de hinchamiento suministrados durante 15 s en el ventrículo izquierdo de una oveja de 50 kg no causarán una reducción en la presión arterial sistólica mayor de aproximadamente el 5 %, mayor de aproximadamente el 10 % o mayor de aproximadamente el 20 % cuando se mide de 1 a 30 minutos después de la inyección.

En algunas realizaciones, los medios de hinchamiento no causan la activación o agregación de plaquetas en comparación con un control. Las muestras de ensayo de medios de hinchamiento se preparan mezclando los medios de hinchamiento y llenando un implante de muestra o la parte del canal de hinchamiento del implante. A continuación, la muestra se endurece en una solución salina a aproximadamente 37 °C y se extrae usando una solución MEM según el método estándar de la norma ISO 10993-5 para ensayos de citotoxicidad. Cuando se ensayan según la USP 30 <87> Elución MEM, o según la norma ISO 10993-5, los resultados indicaron lisis celular menor que de grado 1, lisis celular menor que de grado 2, o lisis celular menor que de grado 3. Cuando se ensaya de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos USP 30 (2007), Sección 88, Ensayo de reactividad biológica *in vivo*, ensayo de inyección sistémica y, norma ISO 10993-11: 2006 Evaluación biológica de productos sanitarios Parte II: ensayos para toxicidad sistémica, el medio de hinchamiento exhibe menos del 5 % de hemólisis. Cuando se ensaya de acuerdo con el ensayo de hemólisis ASTM, método de contacto directo, extrayéndose en una relación de 5 g/10 ml en solución salina tamponada con fosfato durante tres horas a 37 °C, el medio de hinchamiento también muestra menos del 5 % de hemólisis. La sangre usada en el ensayo se examinó para ver el valor de hemoglobina libre en plasma.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento debe ser no irritante. La puntuación dérmica de <1 y una puntuación de clasificación de irritante de aproximadamente 2,9 o menos se desean cuando se evalúa según:

- (1) ISO 10993-10:2002 Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 10: Ensayos de irritación y de hipersensibilidad retardada, y
- (2) Ensayo de reactividad intracutánea. USP 30 <88>, Ensayos de reactividad biológica, Ensayo de implantación *in vivo*.

En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento no es sensibilizador. El índice de estimulación debe ser <3,0 cuando se ensaya según la ISO 10993-10: 2002 Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 10: Ensayos de irritación y de hipersensibilidad retardada.

- 5 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento no es mutágeno cuando se ensaya de acuerdo con la ASTM F2148-07 y la ISO 10993-10:2003 Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 3: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

Estabilidad

- 10 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento no forma ningún precipitado cuando se almacena a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C o entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene una vida útil de aproximadamente 5 años antes de la esterilización y aproximadamente 1 año después de la esterilización. Algunas realizaciones tienen una vida útil de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 años después de la esterilización. Otras realizaciones tienen una vida útil de al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses después de la esterilización.

- 20 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento es claro. Otras realizaciones tienen un tinte amarillo. Este color ayuda a distinguir el medio de hinchamiento de otras soluciones no solidificantes utilizadas en el laboratorio de cateterismo cardíaco. Algunas realizaciones proporcionan un medio de hinchamiento, en estado no mezclado, que tiene ambos componentes que parecen transparentes o translúcidos. Esto permite una fácil inspección de partículas y puede proporcionar una percepción positiva del cliente. Los sistemas radiopacos anteriores desarrollados para solidificarse en el cuerpo han sido opacos, translúcidos o turbios. La realización preferida cuando se ensaya según la ASTM D-1003 (Método de ensayo estándar para turbidez y transmitancia luminosa de plástico transparente) tiene un porcentaje de transmisión de luz entre el 40 % y el 90 %. Otras realizaciones tienen un porcentaje de transmisión de luz superior al 85 %.

- 30 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene un olor suave que le permite distinguirlo de otros fluidos en el laboratorio de cateterismo y permite detectar una fuga o derrame en la mesa, que podría tratarse de manera diferente a un derrame dentro del torrente sanguíneo del paciente. El olor no es desagradable ni abrumador, como es posible con algunas selecciones de aminas. Durante el procedimiento normal a una distancia de 24 pulgadas, un medidor de olor simplificado debe detectar menos de aproximadamente 5, menos de aproximadamente 10 o menos de aproximadamente 50 ppm del componente de amina. Durante una fuga de 0,2 ml de medio de hinchamiento en la superficie de la mesa en una configuración de ensayo similar, el instrumento debe detectar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 ppm del componente de amina. En algunas realizaciones, con otras formulaciones de amina, los instrumentos deben detectar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ppm, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 ppm.

- 40 En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento no se hincha significativamente cuando se coloca en un entorno acuoso tal como el cuerpo. Esto puede evitar el cambio dimensional excesivo durante su vida útil. En algunas realizaciones, un ligero grado de hinchazón puede ser deseable para aumentar efectivamente la presión entre la prótesis y el cuerpo.

- 45 Algunas realizaciones proporcionan un medio de hinchamiento que no absorbe cantidades excesivas de agua a lo largo del tiempo, cuando se sumerge en fluidos fisiológicos o solución salina. Absorbe menos de aproximadamente el 10 % de su peso original en agua a los 90 días, y menos de aproximadamente el 7 % a los 30 días cuando se ensaya en una sección transversal de 2 a 3 mm. En algunas realizaciones, el 20^{ésimo} día, el medio de hinchamiento ha absorbido la mitad de la cantidad de agua que absorberá en 90 días.

- 50 En algunas realizaciones, el cambio de diámetro de la sección transversal debido a la absorción de agua del medio de hinchamiento endurecido es menor de aproximadamente el 1 % a los 90 días, y al menos aproximadamente el 50 % del aumento del diámetro se ha alcanzado en 10 días. Los ensayos se realizan en muestras con un diámetro de sección transversal de entre 2 y 3 mm. Algunos ensayos se realizan dentro del canal de hinchamiento de la prótesis y otros se realizan solo con el medio de hinchamiento. Las muestras se retiran y la superficie se seca para su medición. Los resultados entre las configuraciones de ensayo son muy similares. Las muestras se sumergen y se almacenan en una solución salina tamponada con fosfato a 37 °C.

Medio de prehinchamiento

- 60 En algunas realizaciones, el globo o el canal de hinchamiento se pueden conectar al catéter en ambos extremos. Esto permite que el globo se prehinche con un material no solidificante, tal como un gas o un líquido. En algunas realizaciones, un medio de prehinchamiento gaseoso puede ser CO₂ o helio. Estos gases también pueden usarse para hinchar bombas de balón intraaórticas. En algunas realizaciones, el medio de prehinchamiento es radiopaco, de modo que la posición del globo o del implante se puede determinar mediante angiografía. Los medios de contraste

típicamente usados en cardiología intervencionista podrían usarse para añadir suficiente radiopacidad a la mayoría de los medios de prehinchamiento líquidos.

En algunas realizaciones, el medio de prehinchamiento líquido puede comprender una solución de contraste disponible en el mercado concebida para inyección intravascular (con fines de formación de imágenes). En algunas realizaciones, la solución de contraste se diluye con al menos una solución salina estéril, un componente de baja densidad y un tampón. La solución de contraste comprende un componente de yodo. En algunas realizaciones, el componente de yodo es un yodo unido orgánicamente. Los ejemplos del componente de yodo incluyen, pero sin limitarse a, diatrizoato de sodio (NaDTA), yodixanol, etc. El componente de baja densidad puede ser un líquido con una gravedad específica de menor de aproximadamente 0,99, menor de aproximadamente 0,9 o menor de aproximadamente 0,8. Algunos ejemplos del componente de baja densidad incluyen, pero sin limitarse a, etanol, metanol, polietilenglicol (PEG), etc. El tampón puede ser un tampón fosfato, tal como una solución salina tamponada con fosfato, HEPES, TAPSO, TES, MOPS, SSC, etc. En algunas realizaciones, el medio de prehinchamiento comprende una solución de contraste, agua y un componente de baja densidad. En algunas realizaciones, el medio de prehinchamiento comprende además un tampón y/o cloruro de sodio. En una realización, el medio de prehinchamiento comprende un yodo unido orgánicamente, agua, etanol y opcionalmente un tampón fosfato y/u opcionalmente cloruro de sodio.

Los ingredientes del medio de prehinchamiento se mezclan en una relación para conseguir la radiopacidad deseada y una densidad que coincida con la densidad del medio de hinchamiento. El equilibrio de densidad es deseable porque permite que el medio de hinchamiento expulse casi toda la solución de hinchamiento inicial sin vaciar el exceso de volúmenes de medio de hinchamiento a través del sistema. Si el medio de prehinchamiento es significativamente más denso que el medio de hinchamiento, tienden a formarse bolsillos de la solución de prehinchamiento en las zonas del implante que fueron las más bajas durante el proceso de intercambio y endurecimiento. Si el medio de prehinchamiento es significativamente menos denso que el medio de hinchamiento, tienden a formarse bolsillos de solución de prehinchamiento en las zonas del implante que fueron las más altas durante el proceso de intercambio y endurecimiento. Algunas realizaciones de la solución de prehinchamiento se envasan listas para usar en un recipiente estéril. Otras realizaciones se mezclan en el entorno clínico.

Cuando se desea hacer que el implante sea permanente e intercambiar el medio de hinchamiento previo por el medio de hinchamiento permanente, el medio de hinchamiento permanente se inyecta en el canal de hinchamiento a través de una primera conexión de catéter. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento permanente es capaz de solidificarse a un estado semisólido, gel o sólido. A medida que el medio de hinchamiento permanente se introduce en la estructura hinchable, el medio de prehinchamiento es expulsado desde una segunda conexión de catéter. Las conexiones del catéter están posicionadas de tal manera que se expulsa sustancialmente todo el medio de prehinchamiento a medida que se introduce el medio de hinchamiento permanente. En una realización, se usan un medio de hinchamiento intermedio para evitar el atrapamiento de medio de prehinchamiento en el medio de hinchamiento permanente. En una realización, el medio de hinchamiento intermedio es un gas y el medio de prehinchamiento es un líquido. En otra realización, el medio de hinchamiento intermedio o el medio de prehinchamiento funcionan como un cebador para ayudar al medio de hinchamiento permanente a unirse a la superficie interna del canal de hinchamiento. En otra realización, el medio de prehinchamiento o el medio de hinchamiento intermedio sirven como agente de liberación para evitar que el medio de hinchamiento permanente se adhiera a la superficie interna del canal de hinchamiento. En algunas realizaciones, el intercambio de medios de hinchamiento se puede realizar a un intervalo de presión de aproximadamente 8 atm a aproximadamente 20 atm, de aproximadamente 10 atm a aproximadamente 18 atm, o de aproximadamente 12 atm a aproximadamente 16 atm.

Radiopacidad

En algunas realizaciones, la radiopacidad del medio de hinchamiento y el medio de prehinchamiento pueden permitir a los facultativos identificar el marco estructural del implante bajo examen fluoroscópico. La radiopacidad se crea en el sistema del medio de hinchamiento añadiendo un aditivo radiopaco a la parte de amina del medio de hinchamiento. Cuando se mezcla con la parte de epoxi, el producto resultante se volverá radiopaco bajo examen fluoroscópico. El medio de prehinchamiento es un sistema de contraste de densidad equilibrada que se usará con el medio de hinchamiento. En algunas realizaciones, se usa yodo para añadir la radiopacidad.

La radiopacidad para uso médico se puede determinar según uno de los tres estándares de la industria:

Método A-La radiopacidad se determina (1) cualitativamente mediante la visualización de una o más imágenes de una muestra de ensayo y el fondo de la imagen, con o sin el uso de un imitador del cuerpo, o se determina (2) cuantitativamente como una diferencia específica en densidad óptica o intensidad de píxeles entre la imagen de una muestra de ensayo y el fondo de la imagen, con o sin el uso de un imitador del cuerpo.

Método B-La radiopacidad se determina (1) comparando cualitativamente una o más imágenes de una muestra de ensayo y un estándar definido por el usuario sin el uso de un imitador del cuerpo, o (2) determinando cuantitativamente la diferencia específica en densidad óptica o intensidad de píxeles entre la imagen de una muestra de ensayo y la imagen de un estándar definido por el usuario sin el uso de un imitador del cuerpo.

Método C-La radiopacidad se determina (1) comparando cualitativamente una o más imágenes de una muestra de ensayo y un estándar definido por el usuario con el uso de un imitador del cuerpo o (2) determinando

cuantitativamente la diferencia específica en densidad óptica o intensidad de píxeles entre la imagen de una muestra de ensayo y la imagen de un estándar definido por el usuario con el uso de un imitador del cuerpo.

El medio de hinchamiento permanente puede tener una radiopacidad diferente a la del medio de prehinchamiento. Un dispositivo que es excesivamente radiopaco tiende a ocultar otras características cercanas bajo angiografía. Durante la etapa de prehinchamiento, puede ser deseable visualizar claramente el canal de hinchamiento, por lo que se puede seleccionar un medio de prehinchamiento muy radiopaco. En algunas realizaciones, el medio de prehinchamiento tiene al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 25, o al menos aproximadamente 35 g/ml de yodo. En algunas realizaciones, el medio de prehinchamiento tiene aproximadamente 18 g/ml de yodo. Después de que el dispositivo se hincha con el medio de hinchamiento permanente, se puede preferir un medio de hinchamiento menos radiopaco. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/ml de yodo. Otras realizaciones tienen al menos aproximadamente 3, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 10, o al menos aproximadamente 20 g/ml de yodo. Además, es deseable que el implante mantenga la radiopacidad después de que se complete el intercambio de modo que el facultativo pueda visualizar cualquier cambio en la ubicación del implante inmediatamente después del procedimiento y como seguimiento para futuras evaluaciones fluoroscópicas. La característica de menor radiopacidad es beneficiosa para la visualización de la función adecuada de la válvula, a medida que se inyecta medio de contraste en el ventrículo o la aorta. En algunas realizaciones, también es deseable tener un gradiente visible de radiopacidad entre el medio de prehinchamiento y el medio de hinchamiento, lo que hace que la finalización del intercambio sea más definitiva.

Esterilización

El medio de hinchamiento y el medio de prehinchamiento pueden esterilizarse por radiación sin descomponerlos o reducir su vida útil a un nivel inaceptable. La esterilización se puede realizar mediante el método de esterilización por haz de electrones en una dosis de 10, 15 o 25 Kilogray. Algunas realizaciones del medio de hinchamiento son autoesterilizantes. Algunas realizaciones son bacteriostáticas. Algunas realizaciones del medio de hinchamiento o el medio de prehinchamiento deben esterilizarse mediante métodos de filtración estériles. Algunas realizaciones pueden esterilizarse por calor, tal como en autoclave. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento o el medio de prehinchamiento se enfrían a menos de -10, 0 o 25 °C antes de colocarlos en la cámara de esterilización por radiación. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento o el medio de prehinchamiento se esterilizan en múltiples ciclos de radiación.

Catéter de suministro

Las figuras 6-9 ilustran una realización de un catéter de suministro 300 que puede usarse para suministrar la válvula 100 descrita anteriormente. En general, el catéter de suministro 300 puede construirse con tubos extrudidos usando técnicas bien conocidas en la industria. En algunas realizaciones, el catéter 300 puede incorporar alambres y cintas trenzados o enrollados en los tubos para proporcionar rigidez y torsionabilidad en rotación. Los alambres de rigidización pueden ser entre 1 y 64. Más preferentemente, se usa una configuración trenzada que comprende entre 8 y 32 alambres o cinta. Si se usan alambres, el diámetro puede oscilar entre aproximadamente 0,0005 pulgadas y aproximadamente 0,0070 pulgadas. Si se usa una cinta, el grosor es preferentemente menor que la anchura, y los grosores de la cinta pueden variar de aproximadamente 0,0005 pulgadas a aproximadamente 0,0070 pulgadas, mientras que las anchuras pueden variar de aproximadamente 0,0010 pulgadas a aproximadamente 0,0100 pulgadas. En otra realización, se usa una bobina como miembro de rigidización. La bobina puede comprender entre 1 y 8 alambres o cintas que se enrollan alrededor de la circunferencia del tubo y se incrustan en el tubo. Los alambres pueden enrollarse de manera que sean paralelos entre sí y en el plano curvo de la superficie del tubo, o se pueden enrollar múltiples alambres en direcciones opuestas en capas separadas. Las dimensiones de los alambres o las cintas usadas para una bobina pueden ser similares a las dimensiones usadas para una trenza.

Con referencia inicial a la figura 6, el catéter 300 generalmente comprende un miembro tubular externo 301 que tiene un extremo proximal 302 y un extremo distal 304 y un miembro tubular interno 305 que también tiene un extremo proximal 303 y un extremo distal 307. El miembro tubular interno 305 se extiende generalmente a través del miembro tubular externo 301, de modo que los extremos proximal y distal 303, 307 del miembro tubular interno 305 se extiendan generalmente más allá de los extremos proximal y distal 302, 304 del miembro tubular externo 301. El extremo proximal 303 del miembro tubular interno 305 incluye una boca de conexión o mango 306 para acoplar otras herramientas de laboratorio y para agarrar y mover el miembro interno 305 con respecto al miembro externo. Preferentemente, se proporciona una válvula de hemostasia 308 entre los miembros interno y externo 301, 305 en el extremo proximal 302 del miembro tubular externo 301. Se proporciona preferentemente una protección contra tirones 313 entre el miembro tubular interno 305 y el mango 306 para limitar la deformación en el miembro interno 305. El extremo proximal 302 del miembro tubular externo 301 puede incluir un miembro de agarre o mango (no mostrado) para mantener el miembro tubular externo 301 estacionario con respecto al miembro tubular interno 305.

En una realización, el diámetro externo del catéter 300 mide generalmente de 0,0762 cm (0,030 pulgadas) a 0,508 cm (0,200 pulgadas) con un grosor de pared del miembro tubular externo 301 siendo de 0,0127 cm (0,005 pulgadas) a 0,1524 cm (0,060 pulgadas). En otra realización, el diámetro externo varía de 0,381 cm (0,15 pulgadas) a 0,889 cm (0,35 pulgadas) o de 4 mm (12 French) a 9 mm (27 French). En esta realización, el grosor de la pared del tubo externo

301 está entre 0,0127 cm (0,005 pulgadas) y 0,0762 cm (0,030 pulgadas). La longitud global del catéter 300 varía de 80 a 320 centímetros.

Como se ha mencionado anteriormente, el catéter 300 incluye una boca de conexión o mango 306 que está configurado para permitir el paso de alambres, dispositivos y fluidos, como se explicará con más detalle más adelante. La boca de conexión 306 es preferentemente compatible con los componentes normales de laboratorio de cateterismo y puede utilizar un extremo roscado y un ajuste cónico para mantener la integridad de la junta. El diámetro interno del miembro interno 305 del catéter 300 está configurado para permitir el uso coaxial para pasar elementos tales como alambres guía, dispositivos, contraste y otros catéteres. Se puede usar un material de revestimiento interno tal como teflón para reducir la fricción y mejorar el rendimiento en curvas tortuosas. Adicionalmente, se pueden añadir recubrimientos resbaladizos tales como DOW 360, silicona MDX o un recubrimiento hidrófilo de BSI Corporation para proporcionar otra forma de elementos reductores de la fricción.

Los materiales de multidurómetro en el catéter 300 pueden ayudar a suavizar las zonas de transición y añadir la rigidez correcta para la capacidad de empuje. Las zonas de transición también se pueden conseguir a través de un proceso de extrusión conocido como en tubos curvos ("bump tubing"), donde el diámetro interno y externo del material cambian durante el proceso de extrusión. La totalidad de los cuerpos cilíndricos de catéter 301, 305 se pueden producir en una sola pieza. Otro método para producir dicho cuerpo cilíndrico de catéter es unir piezas separadas de tubos mediante la fusión o el encolado de los dos componentes y formar un solo tubo con múltiples diámetros y/o rigideces. La aplicación de calor se puede aplicar mediante láser o aire caliente que fluye sobre el material del cuerpo cilíndrico u otros métodos de aplicación de calor suficientes para que los materiales fluyan juntos.

Aún con referencia a la figura 6, el extremo distal 304 de la funda externa 301 comprende una sección de diámetro agrandado 309, que está configurada para cubrir el implante 100. En una realización, el diámetro de la sección de diámetro agrandado 309 donde está contenido el implante 100 tiene entre aproximadamente 0,20 pulgadas y aproximadamente 0,32 pulgadas de diámetro con una longitud entre aproximadamente 0,5 pulgadas y aproximadamente 5,0 pulgadas. Una segunda parte 310 de diámetro reducido y flexibilidad aumentada está ubicada proximal a la sección 309 que cubre el implante 100. Esta sección varía de aproximadamente 0,10 pulgadas a aproximadamente 0,25 pulgadas de diámetro. En la realización preferida, la sección distal 309 tiene aproximadamente 0,29 pulgadas de diámetro y aproximadamente 0,08 pulgadas de longitud y la sección proximal 310 tiene un diámetro externo de aproximadamente 0,19 pulgadas. La parte distal agrandada 309 puede estar hecha de un material con un durómetro más alto que la parte proximal 310 del catéter 300. En una realización, el material de la parte distal agrandada 309 es un material biocompatible. En otra realización, el material es un material metálico tal como acero inoxidable. En otra realización, el material es un polímero tal como FEP, PEEK o una poliimida. En otra realización, la parte distal agrandada 309 del dispositivo que cubre el implante 100 es capaz de transmitir luz en el espectro visible. Esto permite visualizar la orientación del implante 100 dentro del catéter 300. El extremo distal 304 puede tener un marcador radiopaco (no mostrado) para ubicar el catéter 300 bajo fluoroscopia.

Aún con referencia a las figuras 6-9 y en particular a las figuras 8A y 8B, múltiples tubos se extienden a través del miembro interno 305. Específicamente, en una realización ilustrada, un tubo para alambre guía 318, dos tubos de hinchamiento 320 y tres tubos para alambre de control 316 se extienden desde el extremo proximal 303 al extremo distal 307 del miembro interno 307. Por supuesto, en realizaciones modificadas, se pueden usar varios otros números y combinaciones de tubos 316, 318, 320, dependiendo de la configuración del implante 100 y del procedimiento de despliegue. Estos tubos pueden extruirse a partir de materiales tales como polietileno, polipropileno, nylon, PEEK, poliimida u otros materiales poliméricos aceptados. También pueden combinar elementos metálicos tales como bobinas o trenzas para un soporte adicional o estar hechos de tubos metálicos tales como Nitinol o acero inoxidable. Como se explicará más adelante, el tubo para alambre guía 318 está configurado para recibir un alambre guía. Los tubos de hinchamiento 320 están configurados para suministrar medio de hinchamiento al implante 100 y los tubos para alambre de control 316 reciben los alambre de control 230, que están acoplados al implante 100. Como se explicará con más detalle más adelante, los tubos de hinchamiento 320 pueden incluir miembros internos y externos 320a, 320b (véase la figura 8B) para proporcionar un mecanismo de desconexión de hinchamiento.

El material del miembro interno 305 también puede consistir en miembros de rigidización para zonas de transición o extrusiones en curvo para reducir el diámetro y mantener la capacidad de empuje correcta. Se puede usar un paso de alambre guía convencional a través del catéter, tal como "sobre el alambre", o una tecnología tal como "intercambio rápido" puede ayudar en la facilidad del procedimiento y los intercambios de catéter. Dado que se pueden colocar múltiples dispositivos en un único cateterismo, el intercambio rápido puede ser preferido pero no esencial. Otras características que pueden ayudar en la facilidad de uso incluyen un recubrimiento resbaladizo en el diámetro externo y/o interno, tal como aceite mineral, MDX (silicona) o una capa hidrófila para permitir el acceso fácil a la anatomía tortuosa, o un movimiento más fácil y controlado de una parte del catéter con respecto a otra parte del catéter. Puede ser necesario o deseable utilizar un globo para iniciar el contacto radial del dispositivo en su posición y ubicación finales. En una realización, se usan una luz de hinchamiento y un globo colocados en posición distal a la boca de conexión. Este globo se usa para predilatar el anillo de la válvula nativa, el vaso o el ostium donde se puede implantar la válvula. Los elementos para transmitir señales externamente podrían incrustarse en el catéter 300 para lecturas de presión y flujo o información Doppler. Estos pueden incluir sensores electromecánicos, tales como dispositivos piezoeléctricos, sensores eléctricos, alambres, boquilla de presión o luces o fibras ópticas.

Como se ha mencionado anteriormente, el suministro del implante 100 mediante cateterismo del sitio de implantación puede incluir un mecanismo para desplegar o expulsar el implante 100 en el vaso. Este mecanismo puede incluir un miembro de empuje o tracción para transmitir fuerzas a la parte distal del catéter 300. Estas fuerzas pueden aplicarse externamente al cuerpo y utilizar un mango en el extremo proximal del catéter. Los dispositivos para transmitir fuerzas al extremo distal también pueden incluir un miembro giratorio para aflojar o apretar, convertir un par de torsión en una fuerza de traslación, tal como un tornillo y tuerca roscados, o para añadir o sustraer rigidez al catéter o dispositivo, o para hacer que el dispositivo asuma una forma específica. El mecanismo de mango también puede incluir un puerto para que las presiones hidráulicas se transmitan a la parte distal del catéter o tener la capacidad de generar fuerzas hidráulicas directamente con el mango. Estas fuerzas pueden incluir un empuje o tirón transmitido al dispositivo o catéter, una exposición del dispositivo para permitir la implantación o para expulsar el dispositivo del catéter. Otras fuerzas pueden incluir una expansión radial o longitudinal del dispositivo o catéter para implantar o dimensionar la ubicación de la implantación. El mango también puede incluir conexiones a señales eléctricas para monitorizar información tales como presiones, caudales, temperatura e información Doppler.

Con referencia a las figuras 6 y 8, en la realización ilustrada, el implante 100 se carga entre la parte distal 309 de la funda externa 301 y la funda interna 305. La parte distal 309, por lo tanto, forma un receptáculo para el implante 100. Una punta distal 312 se puede acoplar al tubo para alambre guía 318. La punta 312 se puede usar para cerrar el receptáculo cuando se está haciendo avanzar el catéter 300. La punta 312 puede separarse de la funda externa 301 retrayendo proximalmente la funda externa 301, mientras se mantiene el tubo para alambre guía 318 estacionario. Como alternativa, se puede hacer avanzar el tubo para alambre guía 318 mientras se mantiene la funda externa 301 estacionaria. Los alambres de control 230, que se extienden a través de los tubos para alambre de control 316, se pueden acoplar al implante 100 como se describe más adelante y se pueden usar para mantener el implante 100 estacionario a medida que funda externa de implante 301 se retrae. Como alternativa, la funda externa 301 puede retraerse con respecto a la funda interna 305, que actúa como un empujador para empujar el implante 110 hacia el exterior de la parte distal 309 de la funda externa. Los canales de hinchamiento 120 del implante 100 están conectados preferentemente a los tubos de hinchamiento 318 del catéter mediante un miembro de conexión de hinchamiento 321.

Aún con referencia a la figura 8, los tubos de hinchamiento 318, el tubo para alambre guía 320 y el tubo para alambre de control 316 se extienden preferentemente hasta el extremo proximal 303 del miembro interno 305. Se puede proporcionar una boca de conexión 323 para conectar una fuente de fluido de hinchamiento al tubo de hinchamiento 318. También se pueden proporcionar diversos mecanismos de control (no mostrados) y dispositivos de sellado para conectar a los alambres de control 230 y los tubos para alambre de control 316.

Los alambres de control 230 y/o la luz de hinchamiento 318 pueden formar parte de un mecanismo de despliegue para el implante 100. A medida que el implante es guiado al sitio, la fijación entre el implante 100 y el catéter 300 es importante. Se han usado muchos mecanismos de desprendimiento para desplegar dispositivos tales como endoprótesis vasculares y bobinas embólicas a través de la expansión del globo y bobinas empujables simples expulsadas desde el extremo distal de un catéter. El implante 100 puede utilizar muchos métodos diferentes para el implante 100 en el sitio seleccionado, tal como una expulsión fuera del extremo del catéter, un mecanismo de liberación mecánica tal como una unión por pasador, desenroscar el dispositivo del sistema de suministro del catéter, una conexión cableada tal como un hilo o alambre, una conexión fusible como se usa en el despliegue de una bobina GDC, una herramienta de corte para cortar una fijación del dispositivo del catéter, un nudo de rosca para atar el catéter al dispositivo donde el nudo puede ser desatado o cortado, un mecanismo hidráulico para desplegar, expandir o fracturar una conexión entre el catéter y el dispositivo. Todos los conceptos mencionados anteriormente se pueden mejorar mediante la utilización de la punta flexible 312 para permitir la articulación aleznada del dispositivo y el catéter de suministro 300 para acceder al sitio de implantación.

Después de que el implante 100 se haya desplegado o colocado temporalmente, puede ser ventajoso recuperar o reposicionar el implante para obtener resultados óptimos. Esto puede incluir una rotación o traslación del implante 100 o una retirada e intercambio completos por un dispositivo de diámetro, longitud o estilo diferentes. La captura de un dispositivo implantado puede requerir un segundo catéter para volver a acoplar el dispositivo para retirarlo o reposicionarlo en una ubicación adecuada. Este catéter se puede construir a partir de tubos de polímero como se ha descrito anteriormente, incluyendo bobinas, trenzas, etc. Adicionalmente, puede haber una sección trenzada en la parte más distal del catéter para aceptar o capturar el dispositivo para recuperarlo del cuerpo.

Como se ha mencionado anteriormente, el tubo para alambre guía 320 se extiende preferentemente a través de la funda interna 305 y la punta 312. El tubo para alambre guía 320 puede tener un diámetro interno de 0,035 a 0,042 pulgadas, de modo que el dispositivo sea compatible con alambres guía comunes de 0,035 o 0,038. Una realización modificada incluye una luz de 0,014 a 0,017 pulgadas de diámetro para compatibilidad con alambres guía de 0,014 pulgadas de diámetro. En una tercera realización, la luz para alambre guía 320 tiene un diámetro de 0,039 a 0,080 pulgadas, de modo que el dispositivo pueda administrarse sobre un alambre guía más grande que el estándar, o un catéter de diagnóstico, tal como un catéter en cola de cerdo. Esto proporciona la ventaja de un soporte más rígido para facilitar un suministro más sencillo a través de válvulas calcificadas. Si se usa un catéter de diagnóstico como alambre guía, también puede servir como un puerto para la inyección de contraste.

El tubo para alambre de guía 320 puede estar hecho de un material lubricante tal como teflón, polipropileno o un polímero impregnado con teflón. También puede estar recubierto con un recubrimiento lubricante o hidrófilo. El tubo 320 puede construirse de múltiples capas de material, incluyendo una capa interna lubricante y una capa externa para facilitar la unión a otros componentes del catéter.

5 El catéter 300 puede suministrarse sobre un alambre guía para ayudar en el posicionamiento. El alambre guía puede pasar coaxialmente a través de toda la longitud del catéter o, en realizaciones modificadas, puede pasar coaxialmente a través de solamente una parte del catéter en una configuración conocida como intercambio rápido. Esto permite usar alambres guía más cortos si se intercambiarán los dispositivos.

10 En la realización ilustrada, En la realización ilustrada, el catéter 300 comprende el cuerpo cilíndrico de catéter externo 301 y el cuerpo cilíndrico de catéter interno 305 que se mueven uno con respecto al otro. Con el fin de minimizar el riesgo de daños al alambre guía en un diseño de intercambio rápido en el que el catéter debe pasar a través de la pared de dos fundas que se mueven una con respecto a la otra, es deseable una característica de ranura. El tubo alargado interno o externo puede contener una ranura longitudinal en el área donde el alambre guía pasa del diámetro interno al diámetro externo del conjunto de catéter. El otro tubo alargado contiene preferentemente un pasador hueco para acoplarse a la ranura y evitar el movimiento excesivo de los dos miembros alargados. El alambre guía pasa a través de la abertura en el pasador hueco. El diámetro interno del pasador hueco está orientado preferentemente en un ángulo agudo respecto al eje central del catéter.

20 Otro diseño para permitir un rendimiento de tipo intercambio rápido es que el alambre guía entre en la punta de catéter a través de un orificio lateral distal a la ubicación de la válvula protésica. El alambre guía sale de la punta del sistema cerca del centro de la punta de catéter. Este diseño permite que el catéter siga al alambre guía a través de la válvula nativa, al mismo tiempo que permite que múltiples dispositivos se intercambien fácilmente en un alambre guía de longitud corta.

25 Como se ha descrito anteriormente, las luces internas del catéter 300 pueden incluir las luces para alambres de control del despliegue 316, las luces de hinchamiento 320 y una funda interna 307 que encapsula estas luces 316, 320. Véase, por ejemplo, la figura 8B.

30 En una realización, se hace pasar el medio de contraste a través de una luz (por ejemplo, el tubo para alambre guía 320) del dispositivo, y la luz pasa a través de la válvula protésica 100. Esto permite la evaluación visual de la función de la válvula mediante angiografía, sin atravesar la válvula con un dispositivo adicional. En la realización preferida, la luz atraviesa la válvula mientras la válvula está en el catéter. En la realización preferida, la luz también sirve como tubo para alambre guía 320, donde el dispositivo se suministra sobre un alambre guía. El alambre puede retirarse de la luz para permitir más área de sección transversal para la inyección de contraste. El extremo proximal de la luz cerca del mango del dispositivo se fija a un accesorio para permitir la inyección de medio de contraste con una herramienta inyectora eléctrica. El diámetro interior de la luz puede variar de 0,014 a 0,100 pulgadas. El diámetro de la luz puede variar a lo largo de la longitud del catéter, por ejemplo, preferentemente, la parte de la luz que pasa a través de la

35 para alambre guía 320, donde el dispositivo se suministra sobre un alambre guía. El alambre puede retirarse de la luz para permitir más área de sección transversal para la inyección de contraste. El extremo proximal de la luz cerca del mango del dispositivo se fija a un accesorio para permitir la inyección de medio de contraste con una herramienta inyectora eléctrica. El diámetro interior de la luz puede variar de 0,014 a 0,100 pulgadas. El diámetro de la luz puede variar a lo largo de la longitud del catéter, por ejemplo, preferentemente, la parte de la luz que pasa a través de la

40 válvula protésica es de un mínimo diámetro posible para permitir tanto un flujo suficiente como el uso de un alambre guía de tamaño adecuado. Esta parte está preferentemente en el intervalo de diámetros de 0,014 a 0,080. La parte de la luz que se extiende a lo largo de la longitud del catéter proximal al implante puede ser de diámetro mayor, el diámetro mayor permite el flujo de medio de contraste a gradientes de presión más bajos y el diámetro mayor exterior correspondiente no aumenta el perfil del dispositivo completo. Esta parte de la luz está preferentemente en el intervalo de diámetro interior de 0,035 a 0,100 pulgadas. La parte distal de la luz puede contener un difusor o transición a un diámetro mayor para minimizar la presión requerida para inyectar un volumen suficiente de medio de contraste a través de la luz. Puertos de salida múltiples posicionados alrededor de un cabezal cónico también facilitan el flujo de medio de contraste.

45 de diámetro mayor para minimizar la presión requerida para inyectar un volumen suficiente de medio de contraste a través de la luz. Puertos de salida múltiples posicionados alrededor de un cabezal cónico también facilitan el flujo de medio de contraste.

50 El acceso para el catéter 300 se puede obtener a través de una arteria principal, tal como la arteria femoral. Este sitio de acceso es particularmente apropiado para el reemplazo de la válvula aórtica. Métodos de acceso alternativos pueden ser más adecuados para otras válvulas. Por ejemplo, se puede acceder mejor a la válvula tricúspide y posiblemente a la válvula pulmonar a través del sistema venoso. En este caso, el acceso se obtendría a través de una vena femoral o una vena yugular. El catéter se haría pasar a continuación a la aurícula derecha a través de la vena cava superior o inferior. Algunas realizaciones de la presente invención utilizan un catéter de diámetro relativamente grande, que puede no ser compatible con el diámetro de las arterias femorales de todos los pacientes. En estos pacientes puede ser deseable acceder a la arteria ilíaca común o usar un abordaje transeptal y acceder al corazón a través del sistema venoso.

55 Como se ha mencionado anteriormente, el catéter 300 incluye una punta atraumática 312 (véase la figura 4) para permitir que el dispositivo se coloque fácilmente a través de la válvula de hemostasia del introductor, y para atravesar fácilmente la válvula aórtica calcificada. La punta 312 puede tener forma de bala de forma cónica o ser semiesférica en el extremo frontal. El diámetro más grande de la punta 312 es de forma preferente aproximadamente el mismo que la parte distal 309 de la funda externa 301. La punta 312 preferentemente disminuye hasta un diámetro ligeramente más pequeño que el diámetro interior de la parte distal 309 de la funda externa 301, de modo que la punta pueda acoplarse a la funda externa 301 y proporcionar una transición suave. En la realización ilustrada, la punta 312 está

conectada al tubo para alambre guía 320, y la luz para alambre guía pasa a través de una parte de la punta 312. El lado proximal de la punta 312 también tiene forma de cono, bala o semiesférica, de modo que la punta se puede hacer retroceder fácilmente a través de la válvula desplegada 100 y al interior del catéter de despliegue 300. La punta 312 se puede fabricar a partir de un polímero rígido tal como el policarbonato, o a partir de un material de durómetro inferior que permite flexibilidad, tal como silicona. Como alternativa, la punta 312 puede estar hecha de múltiples materiales con diferentes durómetros. Por ejemplo, la parte de la punta 312 que se acopla a la parte distal 309 de la funda externa 301 se puede fabricar a partir de un material rígido, mientras que los extremos distal y proximal de la punta se fabrican a partir de un material de durómetro inferior.

Con referencia a las figuras 7A y 7B, en una realización modificada, la zona donde la punta 312 del dispositivo está ubicada para alojar un globo 312a para la dilatación. Este globo 312a podría usar la luz por donde pasa un alambre guía (como se muestra en la realización ilustrada) o una luz diferente para el hinchamiento y el deshinchamiento. Dado que la parte distal 309 es bastante grande (10/3 mm a 24/3 mm (10-24 French)), puede ser un lugar ventajoso para ubicar un globo de gran diámetro que podría usarse para pre- o postdilatar la zona de la válvula. También puede haber una endoprótesis vascular u otra estructura montada en este globo 312a para la fijación del dispositivo o el despliegue del anclaje. El globo 312a también podría cubrirse con un material de membrana fina similar al dispositivo "SOX" comercializado por Boston Scientific y visto en la patente de Estados Unidos número 6.280.412 de Pederson Jr. y col. Esta cobertura permitiría que el dispositivo quedara oculto durante el suministro y pudiera quedar expuesto cuando se hincha. En otra realización, se puede usar una funda desprendible que cubría el globo 312a para su protección.

Con referencia de nuevo a la figura 6, la válvula de hemostasia 308 está preferentemente unida al extremo proximal de la funda externa 301 para evitar que la sangre se fugue más allá de las fundas interna y externa 301, 305. En una realización, la válvula 308 es una válvula de diseño touhy-borscht, o válvula similar donde la compresión radial es fácilmente ajustable. Ajustando la válvula es posible bloquear la funda externa 301 respecto a la funda interna 305 del catéter 300 para evitar su movimiento relativo accidental durante el suministro del implante. En el extremo proximal 304 del catéter 300, se proporciona preferentemente una válvula de hemostasia adicional (no mostrada) para proporcionar una junta para las múltiples luces de hinchamiento y alambres de control de despliegue que deben pasar a través de la funda interna 305. Un puerto adicional (no mostrado) también se puede proporcionar para permitir que el catéter 300 se lave para eliminar el aire atrapado antes de que el catéter 300 se inserte en el paciente.

Realizaciones adicionales del catéter de suministro y la válvula se describen en una solicitud pendiente de tramitación titulada "Solicitud de patente estadounidense pendiente de tramitación titulada "Low Crossing Profile Delivery Catheter for Cardiovascular Prosthetic Implant", presentada en la misma fecha que esta solicitud con el número de expediente DFMED.033A, provisional de Estados Unidos No. 61/346.390 presentada el 19 de mayo de 2010 y provisional de Estados Unidos No. 61/411.862 presentada el 9 de noviembre de 2010.

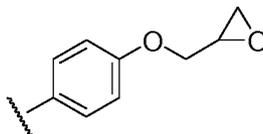
Suministro de la válvula

Con referencia a las figuras 10A-C, en una realización, el implante 100 inicialmente se despliega parcialmente en el ventrículo 32 (figura 10A) y a continuación es arrastrado de nuevo a su posición en o cerca del anillo de la válvula nativa 34 (figura 10B). Preferentemente, la propia válvula 100 se coloca justo encima del anillo de la válvula nativa en la raíz aórtica. El implante 100 puede entonces desplegarse completamente (por ejemplo, hincharse) de manera que se extienda a través del anillo de la válvula nativa extendiéndose ligeramente a ambos lados. Véase la figura 10C. Los alambres de control de despliegue 230 proporcionan un mecanismo para la transmisión de fuerzas entre el mango del catéter de despliegue 300 y el implante 100. Moviendo todos los alambres de control de despliegue 230 juntos, se puede hacer avanzar o retraer el dispositivo en una dirección proximal o distal. Haciendo avanzar solo una parte de los alambres de control de despliegue 230 con respecto a los otros alambres de control de despliegue 230, el ángulo o la orientación de los alambres se puede ajustar con respecto a la anatomía nativa. Los marcadores radiopacos en el implante 100 o en los alambres de control de despliegue 230 o la radiopacidad de los propios alambres 230, ayudan a indicar la orientación del implante 100 cuando el operador posiciona y orienta el implante 100.

Otras aplicaciones

El medio de hinchamiento descrito en el presente documento se puede usar en diversos dispositivos implantables. Por ejemplo, el medio de hinchamiento se puede usar para hinchar diversos tipos de injertos vasculares hinchables, endoprótesis vasculares hinchables, etc. En algunas realizaciones, el medio de hinchamiento se puede usar en aplicaciones ortopédicas, tales como dispositivos hinchables de fijación ósea y otros implantes ortopédicos. El medio de hinchamiento desvelado es particularmente adecuado para hinchar dispositivos implantables a través de un pequeño catéter debido a su baja viscosidad inicial. Por ejemplo, el medio de hinchamiento se puede usar con un catéter de 6 mm de diámetro (18 French) e implantes como se describen en la solicitud de patente estadounidense pendiente de tramitación titulada "Low Crossing Profile Delivery Catheter for Cardiovascular Prosthetic Implant", presentada en la misma fecha de esta solicitud. El medio de hinchamiento también es lo suficientemente soluble en solución acuosa o en sangre para minimizar el riesgo de embolia en caso de una fuga durante el suministro del medio de hinchamiento y el proceso de hinchamiento. Al mismo tiempo, ofrece resistencia mecánica y resistencia a la fluencia superiores para mantener la integridad estructural de diversos implantes cuando se solidifica.

REIVINDICACIONES

1. Un implante hinchable, que comprende
 5 al menos un canal de hinchamiento para formar una estructura hinchable del implante hinchable; y un medio de hinchamiento dispuesto dentro del al menos un canal de hinchamiento, en el que el medio de hinchamiento comprende una mezcla de una resina epoxi y un endurecedor, la mezcla está configurada para tener una viscosidad promedio de menos de 100 mPa·s (100 cps) a 37 °C durante los 10 primeros minutos después de mezclar, y gelificar a 37 °C en menos de 2,5 horas después de mezclar para formar una mezcla gelificada;
- 10 - en el que la resina epoxi comprende un primer compuesto que tiene al menos un segmento de N,N-bis(oxiran-2-ilmetil)anilina y un segundo compuesto que tiene al menos dos grupos oxirano en una cadena principal de no más de cinco carbonos; y el endurecedor que comprende al menos una amina cicloalifática; y
 - en el que el primer compuesto es del 40 % al 60 % en peso y el segundo compuesto es del 40 % al 60 % en peso de la resina epoxi.
- 15 2. El implante hinchable de la reivindicación 1, en el que la mezcla gelificada tiene una resistencia a la tracción de más de 20 MPa cuando está completamente hidratada.
3. El implante hinchable de la reivindicación 1, en el que la mezcla alcanza al menos el 70 % de endurecimiento en
 20 menos de 20 horas.
4. El implante hinchable de la reivindicación 1, en el que la mezcla exhibe menos del 10 % de fluencia cuando está de forma sustancial completamente endurecida.
- 25 5. Un medio de hinchamiento, que comprende:
 una resina epoxi que comprende un primer compuesto que tiene al menos un segmento de N,N-bis(oxiran-2-ilmetil)anilina y un segundo compuesto que tiene al menos dos grupos oxirano en una cadena principal de no más de cinco carbonos; y
 30 un endurecedor que comprende al menos una amina cicloalifática; y
 en el que el primer compuesto es del 40 % al 60 % en peso y el segundo compuesto es del 40 % al 60 % en peso de la resina epoxi.
- 35 6. El medio de hinchamiento de la reivindicación 5, en el que el primer compuesto es N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina o 4,4'-metileno-bis(N,N-diglicidil)anilina, y el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en éter diglicidílico de 1,4-butanodiol, éter diglicidílico de 1,2-etanodiol, éter poliglicidílico y diepóxido de 1,3-butadieno.
- 40 7. El medio de hinchamiento de la reivindicación 5, en el que la al menos una amina cicloalifática se selecciona del grupo que consiste en isoforona diamina, 1,3-bis-aminociclohexano, diamino ciclohexano, n-aminoetilpiperazina y n-aminopropilpiperazina.
- 45 8. El medio de hinchamiento de la reivindicación 5, en el que el primer compuesto es N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina, el segundo compuesto es éter diglicidílico de 1,4-butanodiol, y el endurecedor comprende isoforona diamina y 1,3-bis-aminociclohexano.
9. El medio de hinchamiento de la reivindicación 5, en el que la resina epoxi comprende además un tercer compuesto que tiene al menos uno del siguiente grupo:
- 50 
10. El medio de hinchamiento de la reivindicación 5, en el que el endurecedor comprende además una amina alifática seleccionada del grupo que consiste en dietilentriamina, trietilentetraamina y tetraetilenpentaamina.
- 55 11. El medio de hinchamiento de la reivindicación 10, en el que la amina cicloalifática es del 75 % al 100 % y la amina alifática es del 0 % al 25 % en peso del endurecedor.
12. Un sistema de suministro de implante de válvula protésica que comprende:
 60 un catéter de despliegue que comprende un tubo de hinchamiento y una válvula protésica que comprende una estructura hinchable en comunicación con el tubo de hinchamiento; y

un medio de hinchamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 5-11 para hinchar la estructura hinchable a través del tubo de hinchamiento.

5 13. El sistema de suministro de implante de válvula protésica de la reivindicación 12, en el que una mezcla de la resina epoxi y el endurecedor está configurada para tener una viscosidad promedio de menos de 100 mPa·s (100 cps) a 37 °C durante los 10 primeros minutos después de la mezcla, y gelificar a 37 °C en menos de 2,5 horas después de la mezcla para formar una mezcla gelificada.

10 14. El sistema de suministro de implante de válvula protésica de la reivindicación 12, en el que el catéter de despliegue tiene un diámetro de 6 mm (18 French).

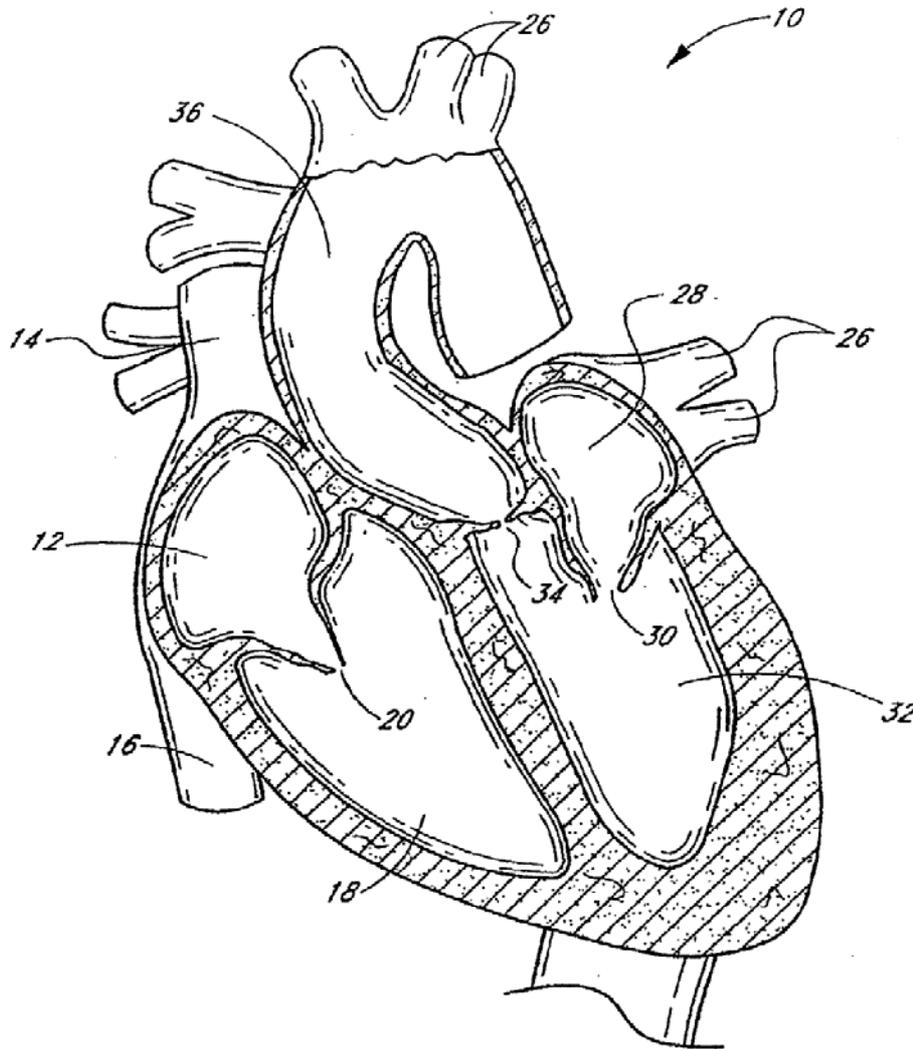


FIG. 1

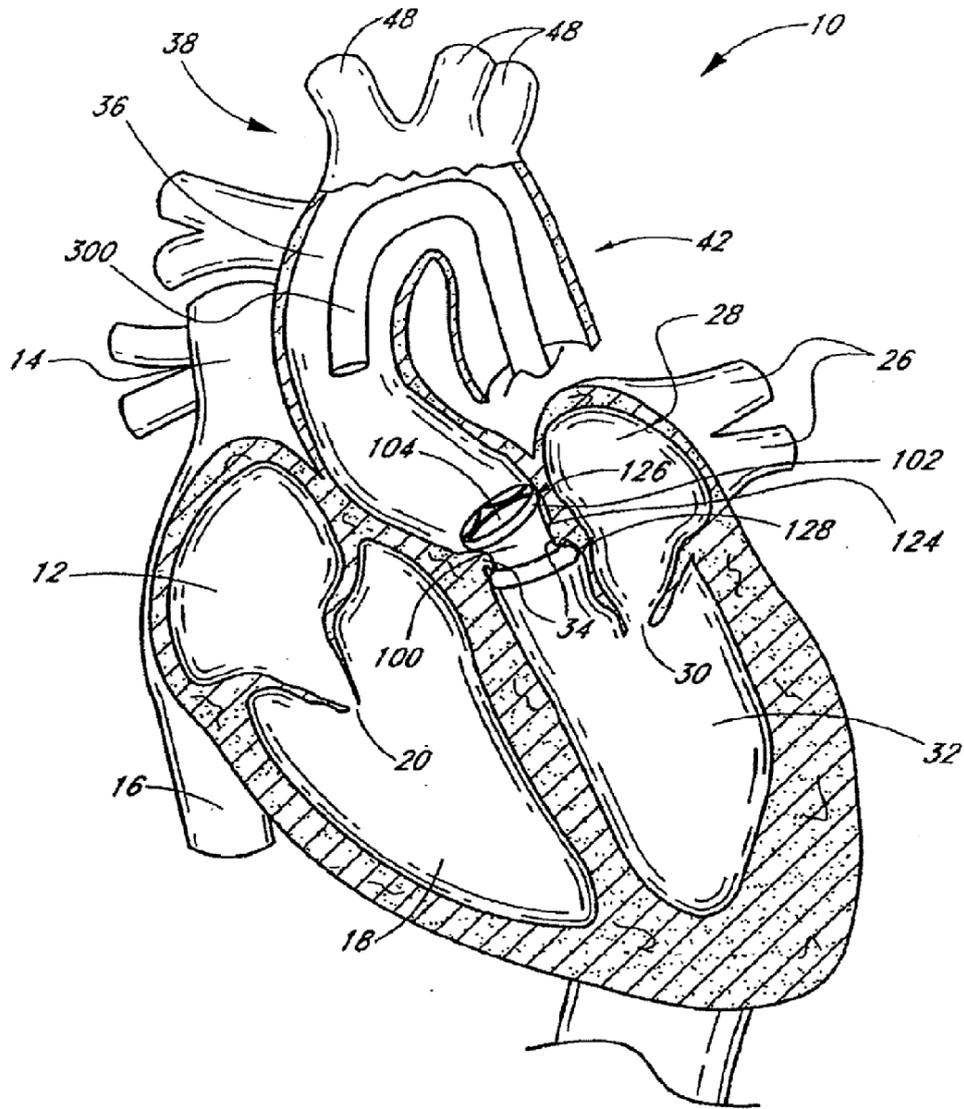


FIG. 2

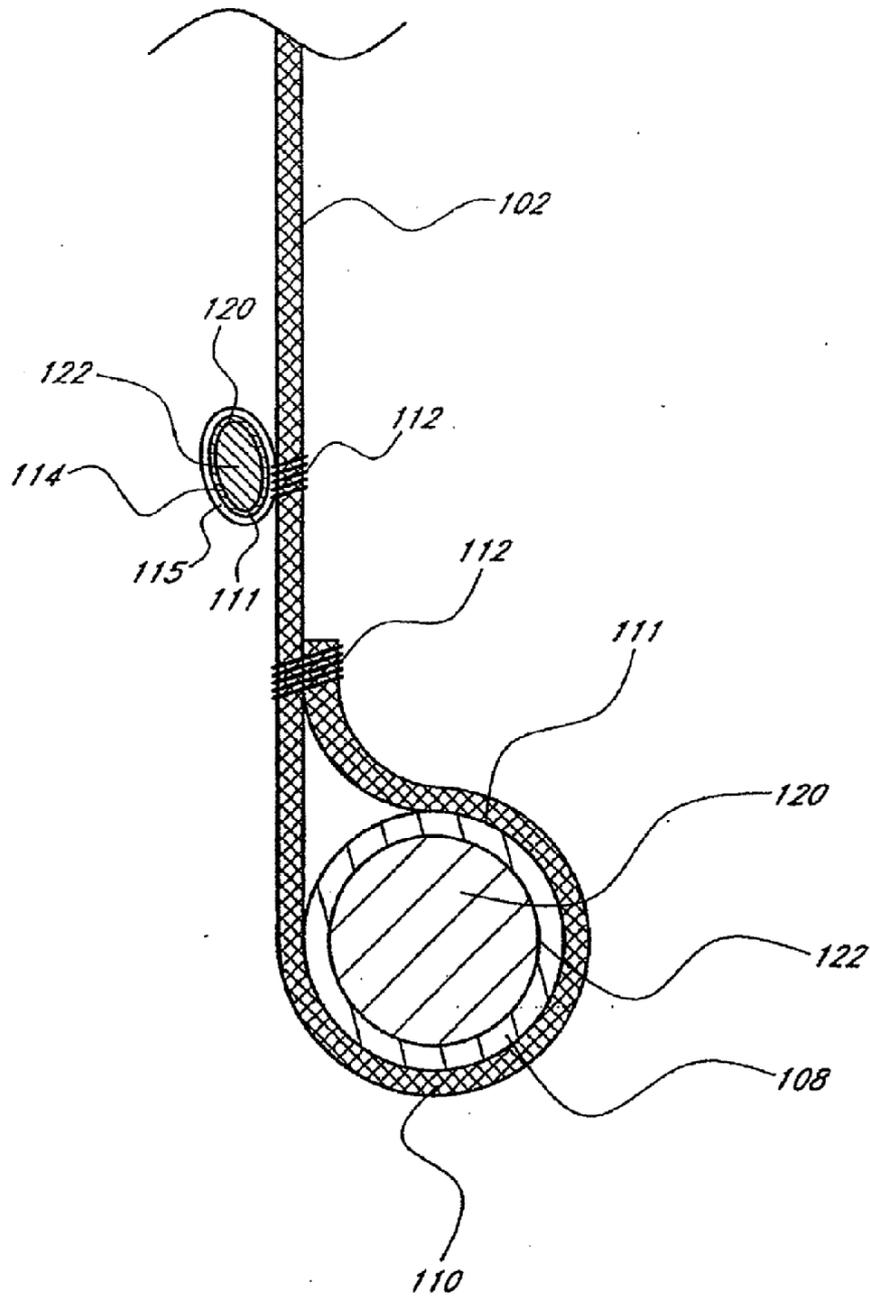


FIG. 3C

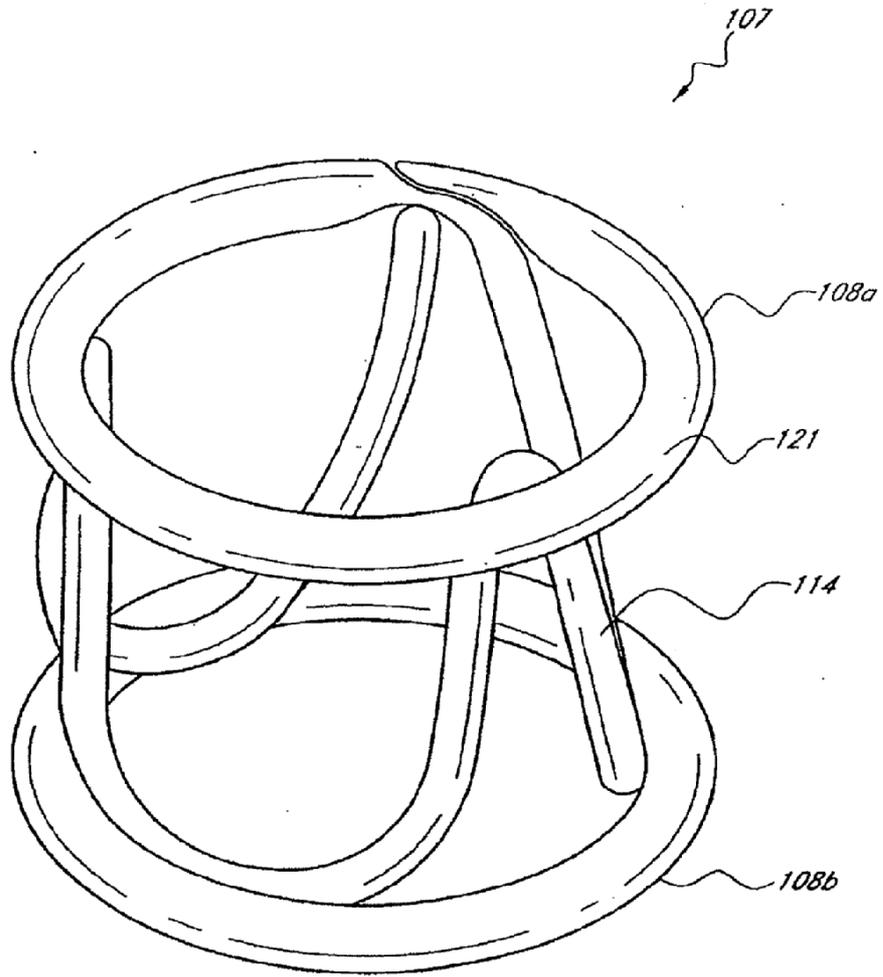


FIG. 3D

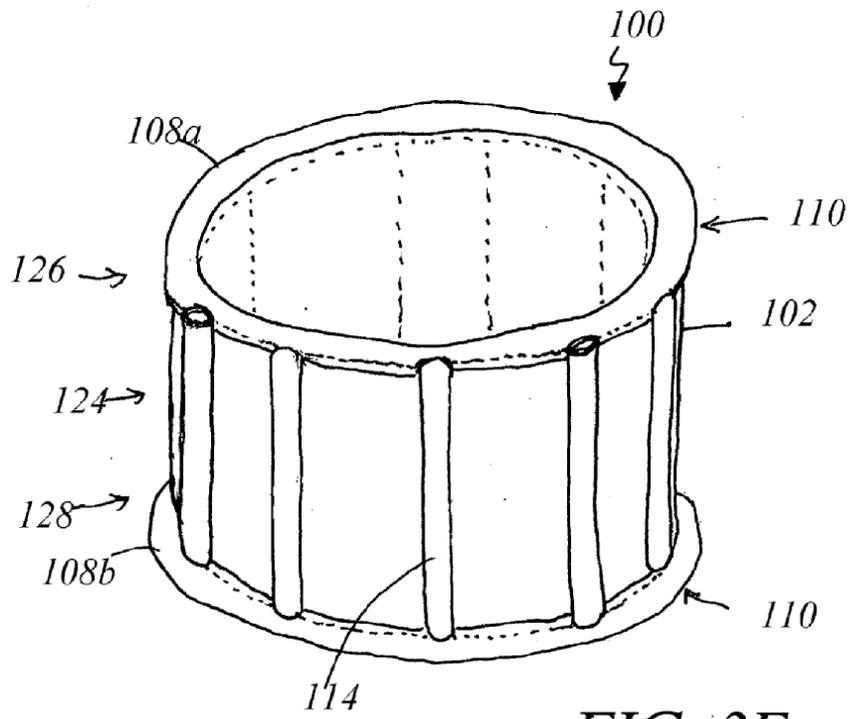


FIG. 3E

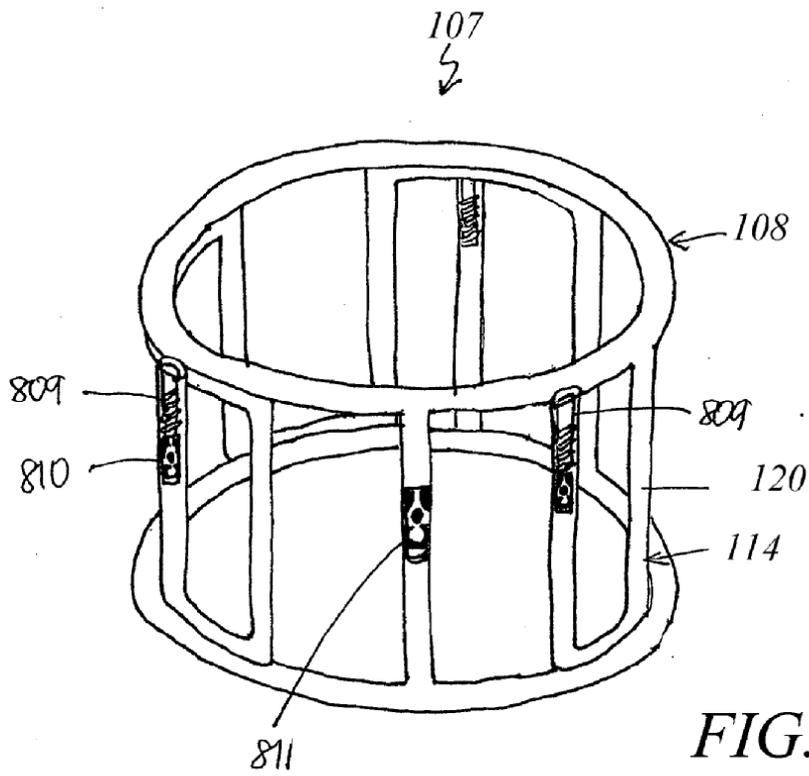


FIG. 3F

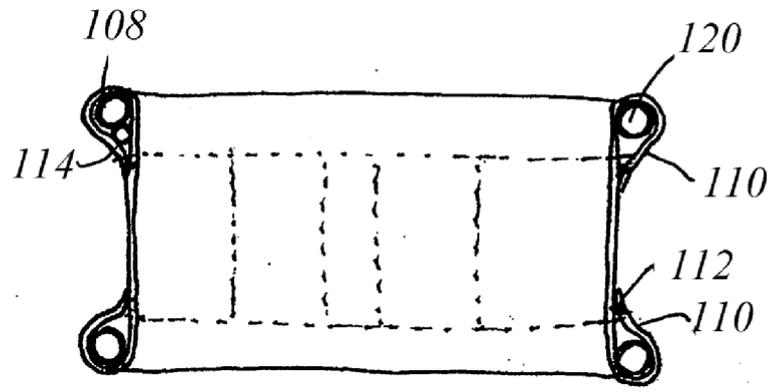


FIG. 3G

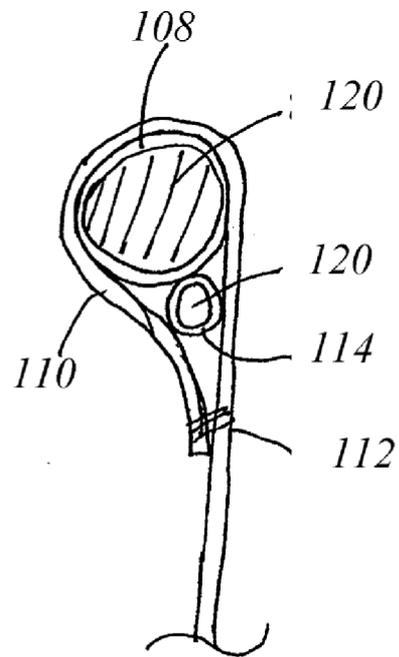


FIG. 3H

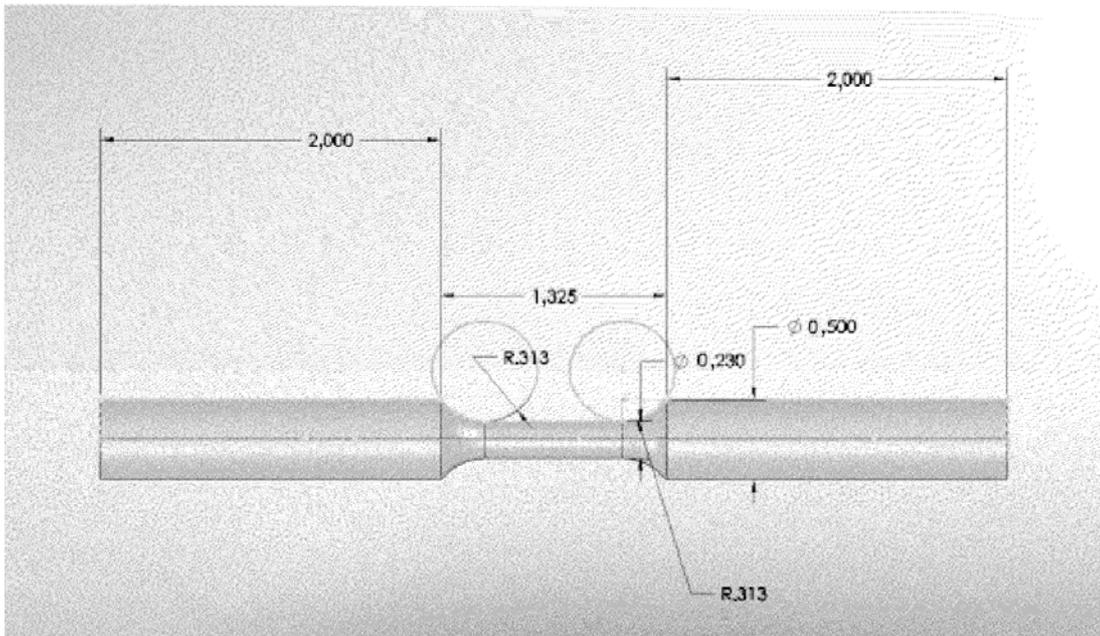


FIG. 4

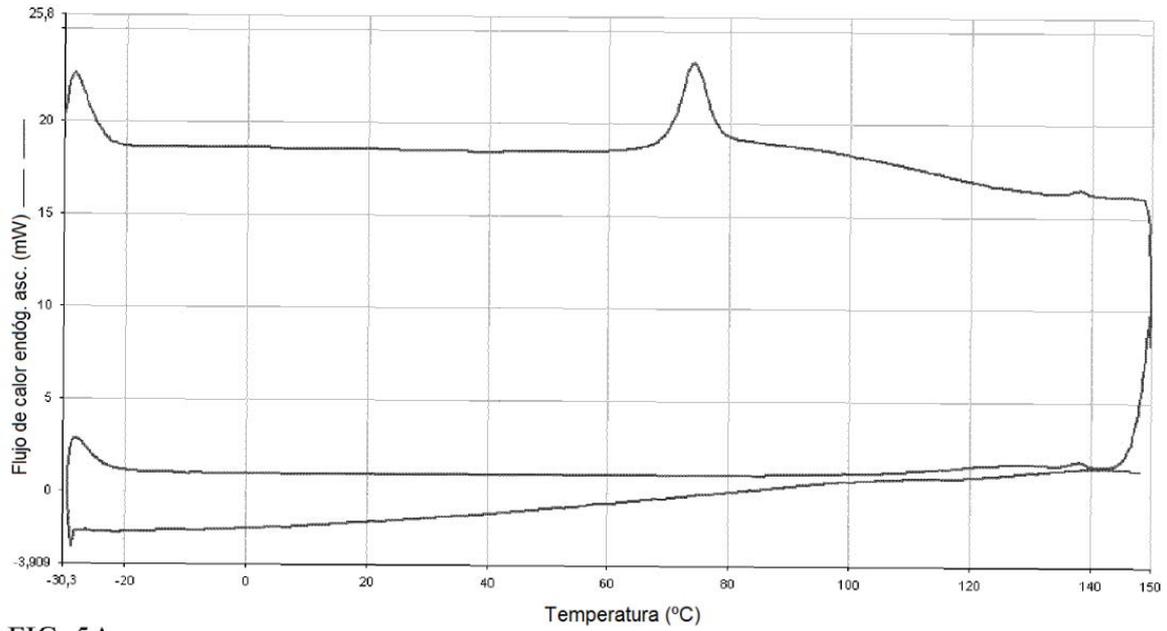


FIG. 5A

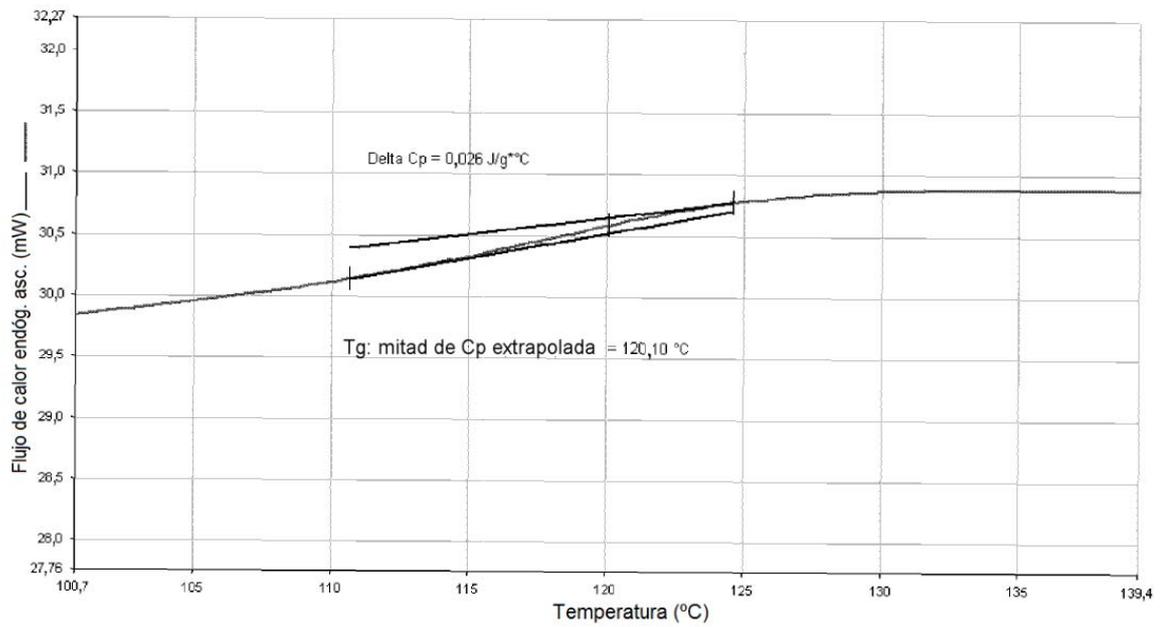


FIG. 5B

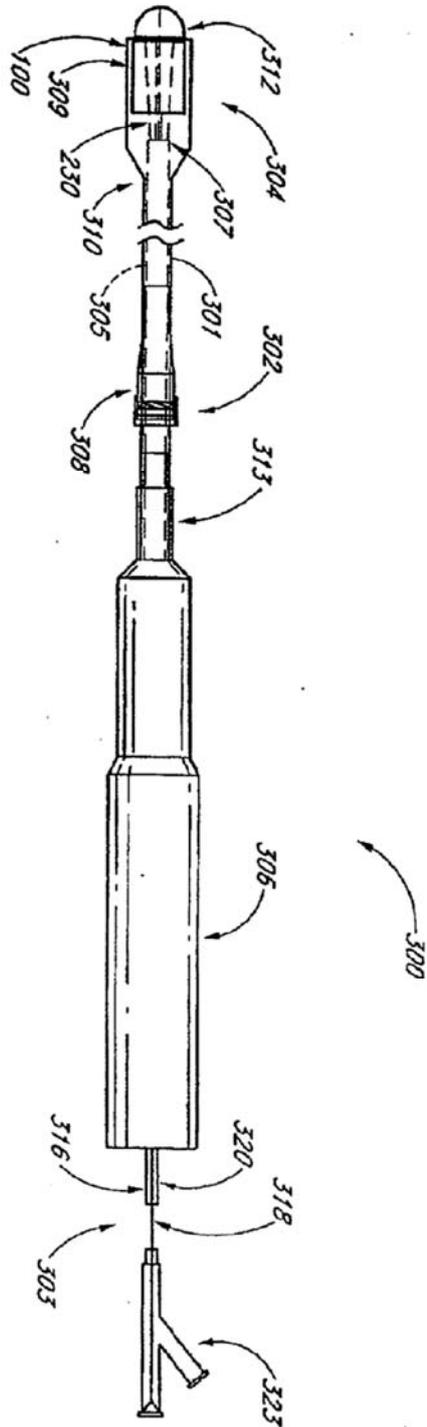


FIG. 6

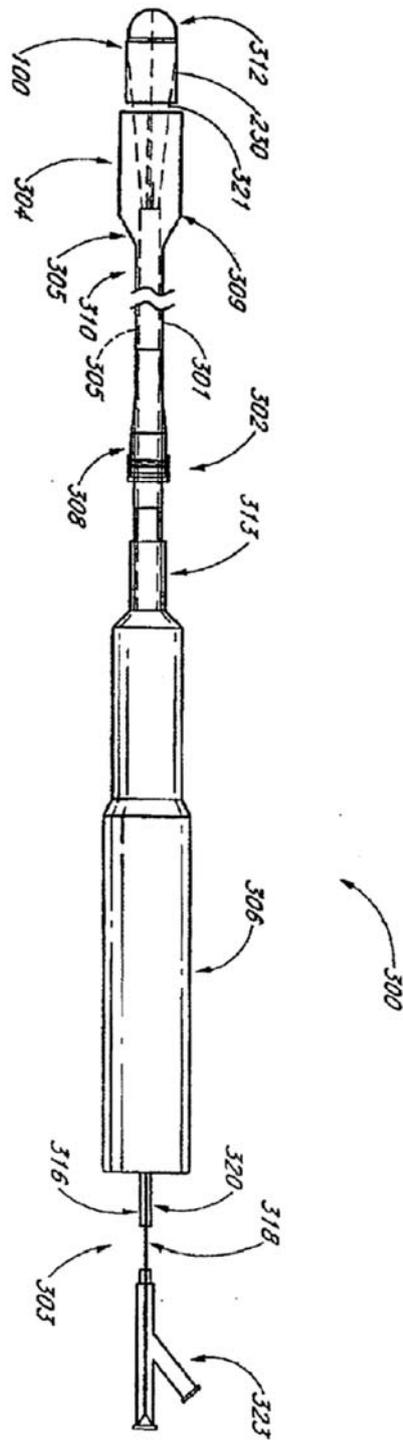


FIG. 7

FIG. 7A

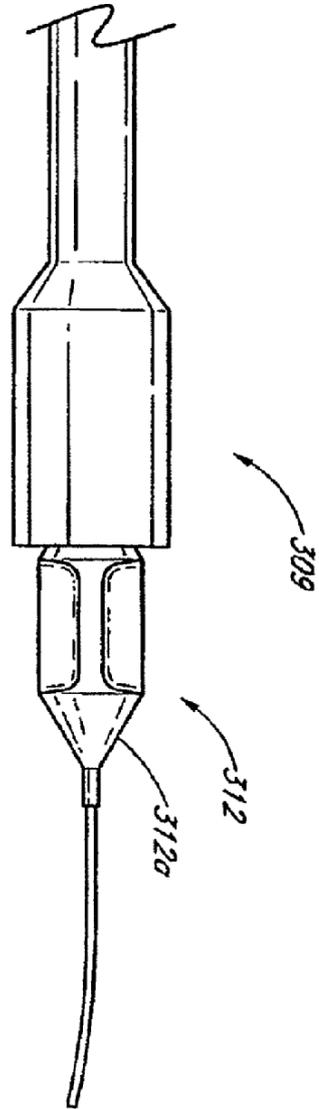
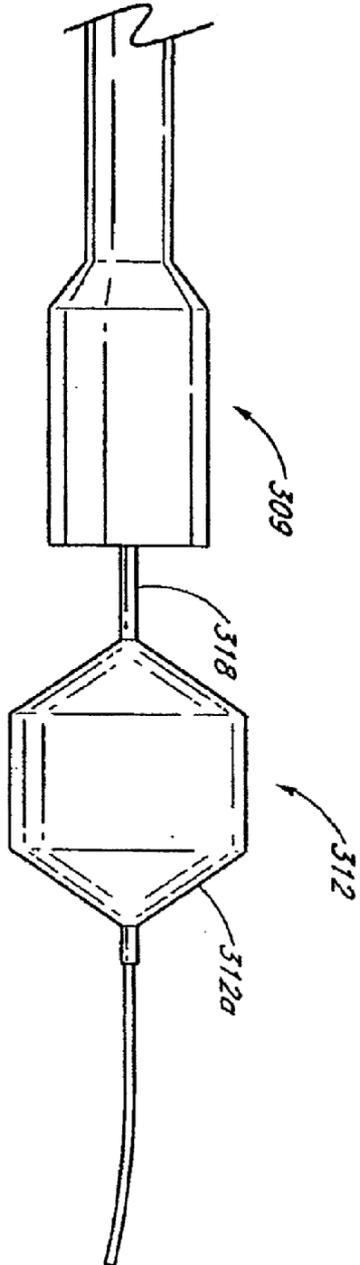


FIG. 7B



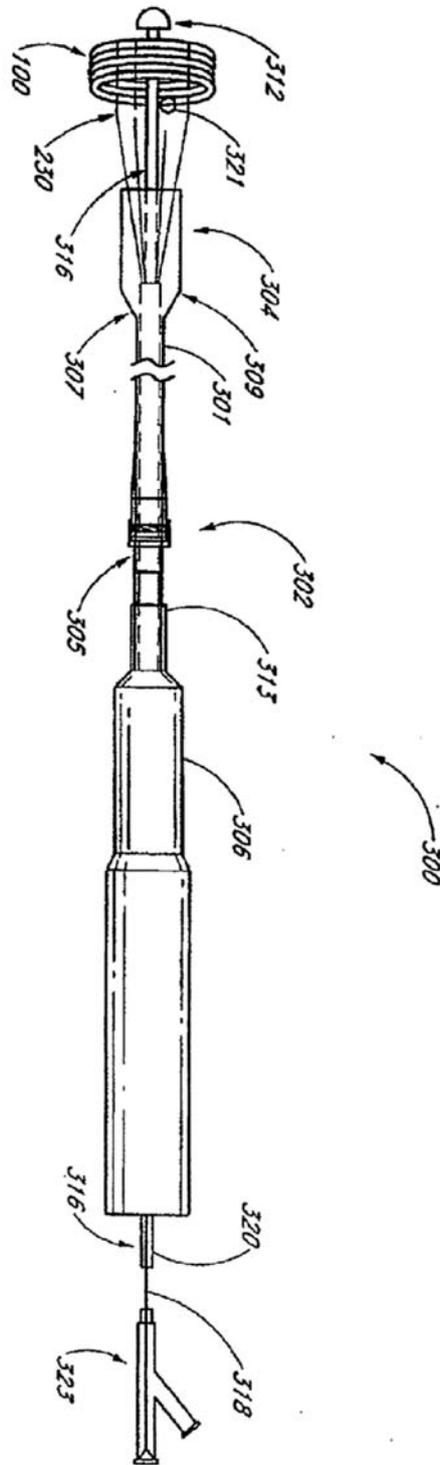


FIG. 8

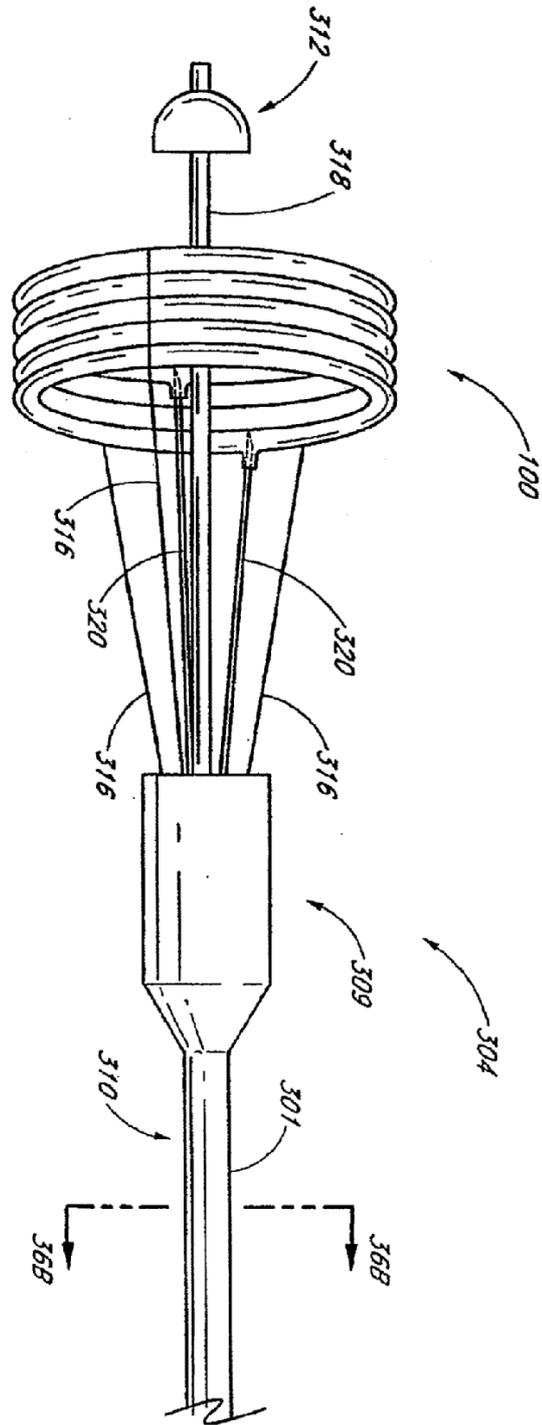


FIG. 84

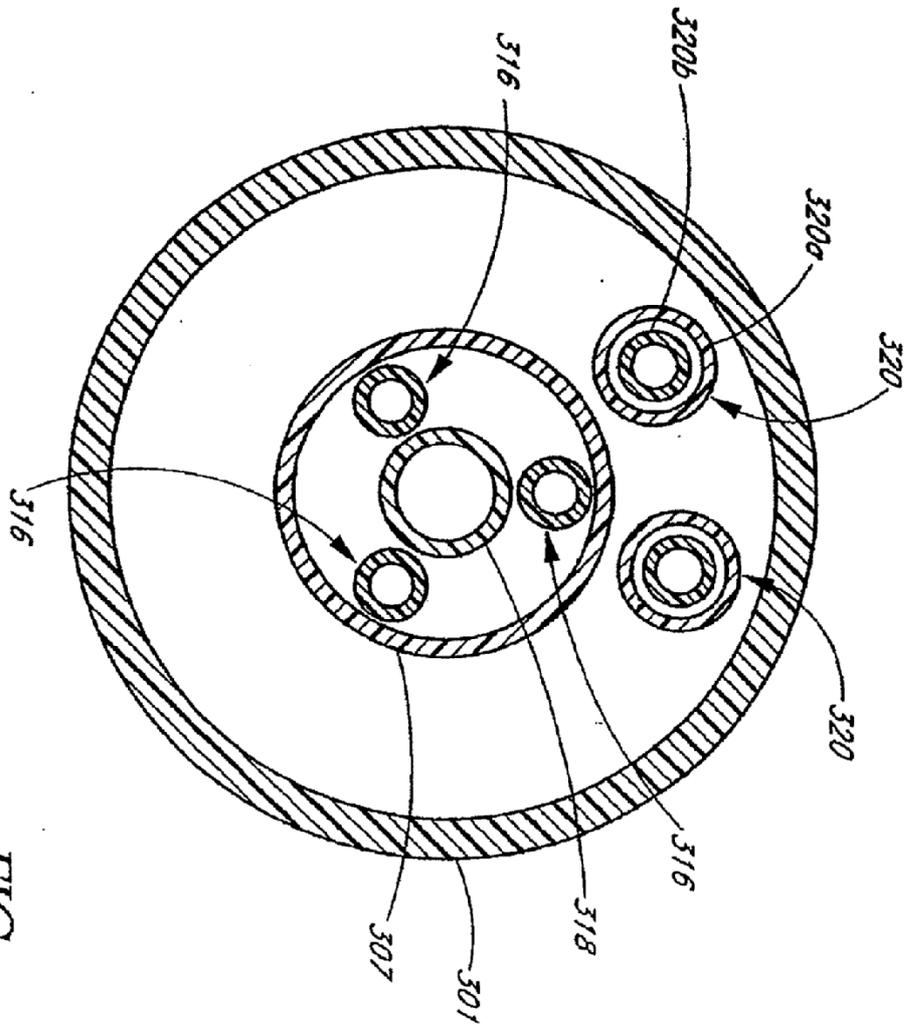


FIG. 8B

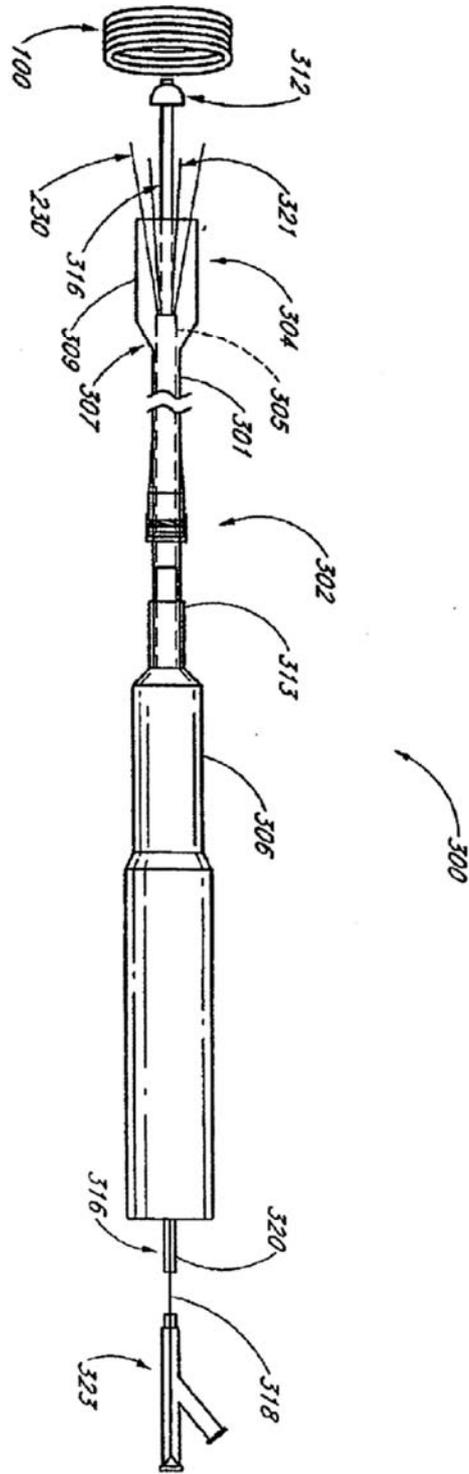


FIG. 9

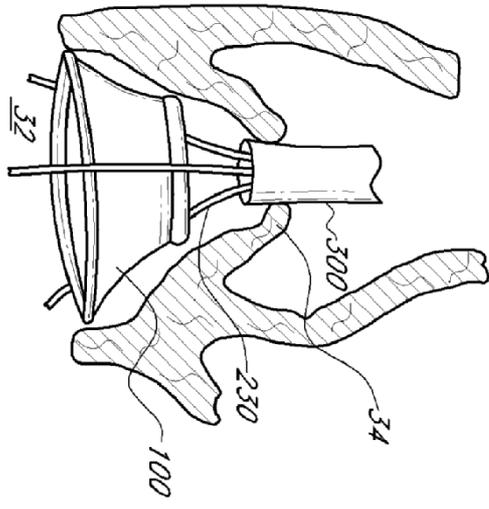


FIG. 10A

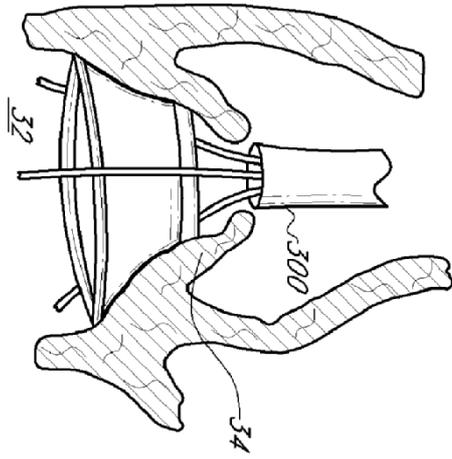


FIG. 10B

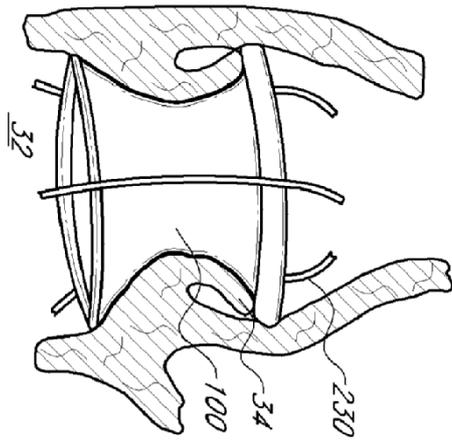


FIG. 10C