

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 786**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 17187595 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3266416**

54 Título: **Valva troncada para válvulas protésicas de corazón**

30 Prioridad:

19.12.2012 US 201261739721 P
15.03.2013 US 201313843196

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRUCHMAN, WILLIAM C. y
HARTMAN, CODY L.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 715 786 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

Valva truncada para válvulas protésicas de corazón.

Campo

La presente descripción se refiere en general a válvulas protésicas y más específicamente a dispositivos, sistemas y métodos de válvulas protésicas del tipo de valvas sintéticas, flexibles.

Antecedentes

5 Las válvulas bioprotésicas se han desarrollado para tratar de imitar la función y el rendimiento de una válvula nativa. Las valvas flexibles se fabrican a partir de tejido biológico, como el pericardio bovino. En algunos diseños de válvula, el tejido biológico se cose en un bastidor relativamente rígido que soporta las valvas y proporciona la estabilidad dimensional cuando se implantan. Aunque las válvulas bioprotésicas pueden proporcionar excelente rendimiento hemodinámico y biomecánico en el corto plazo, son propensas a la calcificación y a los desgarros de cúspide, entre
10 otros modos de fallo, requiriendo volver a operar y la sustitución.

Se han hecho intentos de utilizar materiales sintéticos, tales como el poliuretano, entre otros, como un sustituto para el tejido biológico, para proporcionar una válvula protésica de valvas flexibles, más duradera, denominada en la presente memoria como una válvula de valvas sintéticas (SLV). Sin embargo, las válvulas de valvas sintéticas no han llegado a ser una opción válida de reemplazo de válvulas puesto que sufren fallos prematuros debido, entre
15 otras cosas, a un diseño subóptimo y a la falta de un material sintético duradero.

La valva se mueve bajo la influencia de la presión del fluido. En funcionamiento, las valvas se abren cuando la presión del fluido aguas arriba excede la presión del fluido aguas abajo y se cierran cuando la presión del fluido aguas abajo excede la presión del fluido aguas arriba. Los bordes libres de las valvas coaptan bajo la influencia de la presión del fluido aguas abajo cerrando la válvula para evitar que la sangre aguas abajo fluya hacia atrás a través de la válvula.
20

Se ha descrito muchas veces una forma preferida de valvas sintéticas para válvulas de corazón, pero cada una es diferente de las otras. Las diversas formas tridimensionales varían desde esféricas o cilíndricas a las intersecciones cónicas truncadas con esferas y una "alfarabola".

El documento WO 2012/082952 (A2 A3) describe una válvula protésica de corazón implantable por vía percutánea, transcatóter está proveído que comprende un bastidor de celosía y dos o más estructuras integradas de cúspides y valvas plegadas fijadas al bastidor de celosía. Las dos o más estructuras integradas de cúspides y valvas plegadas comprenden cada una, una lámina plana de membrana biocompatible que se pliega para contener una forma, en esencia, cónica de acuerdo con un patrón de plegado plano. La forma, en esencia, cónica se forma además uniendo los lados yuxtapuestos de la forma, en esencia, cónica a lo largo de una costura. Las dos o más estructuras integradas de cúspides y valvas plegadas se unen cada una a lo largo de sus respectivas costuras al bastidor de celosía en una dirección, en esencia, paralela a un eje de la estructura de celosía.
25
30

Resumen

Las formas de realización descritas se dirigen a un aparato, sistema y métodos para la sustitución de válvulas, tales como la sustitución de válvulas cardíacas. Más específicamente, las formas de realización descritas se dirigen hacia dispositivos de válvula de valvas flexibles en los que se presenta en o adyacente a la intersección con el bastidor un segmento truncado en la base de la valva.
35

De acuerdo con una forma de realización, una válvula protésica comprende un bastidor de valvas, varias valvas que se acoplan al bastidor de valvas, donde cada valva tiene un borde libre y una base. La base de cada valva se trunca, por donde la valva en sección transversal muestra una línea en un plano alfa sobre el bastidor de valvas.

De acuerdo con una forma de realización, una válvula protésica comprende un bastidor que tiene una forma generalmente tubular con la película unida. El bastidor define varias ventanas de valva. La película define al menos una valva que se extiende desde cada una de las ventanas de valva. Cada valva tiene dos lados de valva, una zona central plana, una base de valva y un borde libre opuesto a la base de valva. Los dos lados de valva divergen desde la base de valva.
40

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de la presente descripción y se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran las formas de realización descritas en la presente memoria y junto con la descripción sirven para explicar los principios descritos en esta descripción.
45

La FIG. 1A es un boceto de una válvula aórtica;

La FIG. 1B es una sección transversal de la válvula aórtica de la FIG. 1A que muestra los ángulos asociados con una válvula de corazón de valvas;

La FIG. 2A es una vista lateral de una válvula protésica de acuerdo con una forma de realización; y

La FIG. 2B es una vista en perspectiva de la forma de realización de la válvula de la FIG. 2A;

5 La FIG. 2C es una vista axial de una forma de realización de una válvula protésica en una configuración abierta;

La FIG. 2D es una vista axial de la forma de realización de la válvula protésica de la FIG. 2A en una configuración cerrada;

La FIG. 3 es una representación de una forma de realización de un bastidor de valvas desarrollado en una orientación plana;

10 La FIG. 4A es una vista lateral de una forma de realización de un sistema de administración transcáteter dentro de la anatomía;

La FIG. 4B es una vista lateral de una forma de realización de una válvula quirúrgica dentro de la anatomía;

La FIG. 5 es una vista lateral del bastidor de valvas en un mandril ensamblado, de acuerdo con una forma de realización;

15 La FIG. 6A es una vista lateral del bastidor de valvas en un mandril de corte, de acuerdo con una forma de realización; y

La FIG. 6B es una vista en perspectiva del bastidor de valvas en el mandril ensamblado de la FIG. 6A.

Descripción detallada

20 Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se pueden realizar diversos aspectos de la presente descripción mediante cualquier número de métodos y aparatos configurados para realizar las funciones previstas. Dicho de otra manera, otros métodos y aparatos se pueden incorporar en la presente memoria para realizar las funciones previstas. También se debe observar que las figuras de los dibujos adjuntos a los que se hace referencia en la presente memoria no están necesariamente dibujadas a escala, sino que se pueden exagerar para ilustrar diversos aspectos de la presente descripción, y en ese sentido, las figuras de los dibujos no deben interpretarse como limitantes.

25 Aunque las formas de realización en la presente memoria se pueden describir en conexión con diversos principios y creencias, las formas de realización descritas no se deben limitar por la teoría. Por ejemplo, las formas de realización se describen en la presente memoria en relación con válvulas protésicas, más específicamente válvulas protésicas cardíacas. Sin embargo, las formas de realización dentro del alcance de esta descripción se pueden aplicar a cualquier válvula o mecanismo con estructura y/o función similar. Además, las formas de realización dentro del alcance de esta descripción se pueden aplicar en aplicaciones no cardíacas.

30 El término valva según se utiliza en la presente memoria en el contexto de válvulas protésicas es un componente de una válvula de una vía en donde la valva se puede operar para moverse entre una posición abierta y cerrada bajo la influencia de un diferencial de presión. En una posición abierta, la valva permite que la sangre fluya a través de la válvula. En una posición cerrada, la valva, en esencia, bloquea el flujo hacia atrás a través de la válvula. En las formas de realización que comprenden múltiples valvas, cada valva coopera con al menos una valva vecina para bloquear el flujo de sangre hacia atrás. El diferencial de presión en la sangre se provoca, por ejemplo, por la contracción de un ventrículo o aurícula del corazón, resultando dicho diferencial de presión normalmente a partir de una presión de fluido que se acumula en un lado de las valvas cuando se cierran. Cuando la presión en un lado de entrada de la válvula aumenta por encima de la presión en el lado de salida de la válvula, las valvas se abren y la sangre fluye a través de las mismas. A medida que la sangre fluye a través de la válvula a una cámara o vaso sanguíneo vecino, la presión en el lado de entrada se iguala con la presión en el lado de salida. A medida que la presión en el lado de salida de la válvula aumenta por encima de la presión sanguínea en el lado de entrada de la válvula, la valva vuelve a la posición cerrada, evitando generalmente el flujo de sangre hacia atrás a través de la válvula.

35 El término membrana según se utiliza en la presente memoria se refiere a una lámina de material que comprende una única composición tal como, pero no limitada a, un fluoropolímero expandido.

40 El término material compuesto según se utiliza en la presente memoria se refiere a una combinación de una membrana tal como, pero no limitada a, un fluoropolímero expandido y un elastómero tal como, pero no limitado a, un fluoroelastómero. El elastómero se puede absorber dentro de una estructura porosa de la membrana, puede recubrir uno o ambos lados de la membrana o una combinación de recubrir y absorberse dentro de la membrana.

50

El término laminado según se utiliza en la presente memoria se refiere a múltiples capas de membrana, material compuesto u otros materiales, tal como el elastómero y combinaciones de los mismos.

El término película según se utiliza en la presente memoria se refiere de forma genérica a uno o más de la membrana, el material compuesto o el laminado.

- 5 El término biocompatible según se utiliza en la presente memoria se refiere de forma genérica a una película o un material biológico, tal como, pero no limitado a, el pericardio bovino.

El término ventana de valva se define como ese espacio que un bastidor define a partir del cual se extiende una valva. La valva se puede extender desde elementos bastidor o adyacente a elementos bastidor y separadas de los mismos.

- 10 Los términos orificio nativo de la válvula y orificio del tejido se refieren a una estructura anatómica en la que se puede colocar una válvula protésica. Dicha estructura anatómica incluye, pero no se limita a, una ubicación en donde puede o no haberse extirpado quirúrgicamente una válvula cardíaca. Se entiende que otras estructuras anatómicas que pueden recibir una válvula protésica incluyen, pero no se limitan a, venas, arterias, conductos y derivaciones. Aunque en la presente memoria se hace referencia al reemplazo de una válvula nativa por una válvula protésica, se entiende y aprecia que un orificio de válvula o sitio de implante también se puede referir a una
15 ubicación en un conducto sintético o biológico que puede recibir una válvula para un propósito particular y, por lo tanto, el alcance de las formas de realización proporcionadas en la presente memoria no está limitado a la sustitución de válvulas.

- 20 Según se utiliza en la presente memoria, "acoplar" significa juntar, conectar, unir, adherir, fijar o pegar, ya sea directa o indirectamente y ya sea permanente o temporalmente.

Según se utiliza en la presente memoria, troncada o truncamiento se refiere al seccionamiento de un cuerpo tridimensional con un plano que reduce el tamaño del cuerpo. Con referencia a la FIG. 2D, una zona de truncamiento es esa área que se puede trincar mediante el plano alfa con el fin de definir una línea de unión 145, es decir, una línea de unión, de la base de valva 143.

- 25 Las formas de realización de la presente memoria incluyen diversos aparatos, sistemas y métodos para una válvula protésica adecuados para la colocación quirúrgica y transcatóter, tales como, pero no limitados a, la sustitución de válvulas cardíacas. La válvula puede funcionar como una válvula de una vía en donde la válvula define un orificio de válvula en el que las valvas se abren para permitir el flujo y se cierran con el fin de ocluir el orificio de válvula y evitar el flujo en respuesta a la presión diferencial del fluido.

- 30 La longitud de una válvula cardíaca de valvas se dicta por el ángulo que la valva tiene con respecto al bastidor envolvente. Una valva más larga tiene un ángulo más superficial con respecto al bastidor. Una valva más corta tiene un ángulo más pronunciado con respecto al bastidor. Una valva más larga conduce a un mejor rendimiento que una valva más corta. Sin embargo, para la mayoría de las aplicaciones, solo puede adaptarse en la ubicación receptora una válvula corta. Por lo tanto, se le presenta un dilema al diseñador de válvulas. En las formas de realización
35 presentes, se proporcionan diseños de valvas que proporcionan un buen rendimiento con una valva corta, permitiendo por lo tanto válvulas cardíacas cortas.

Válvula

- La FIG. 1A es un boceto de una válvula aórtica 5. Las valvas 1 están acopladas a la raíz aórtica 2 en la base 3 de la valva. La FIG. 1B es una sección transversal de la válvula aórtica 5 de la FIG. 1A que muestra los ángulos asociados
40 con una valva 1 de la válvula aórtica 5. La FIG. 1B ilustra la relación entre las valvas 1 y una primera línea horizontal L1 que se extiende a través de la base de valva 3 en un punto de unión 7 y una segunda línea horizontal L2 que se extiende a través de las partes superiores 4 de la comisura. En la FIG. 1B, la válvula aórtica 5 está orientada en una posición con un eje de válvula X que es vertical, el borde de entrada 6 está apuntando hacia abajo, con las valvas 1 en la posición cerrada. El ángulo de unión alfa (α) se define como el ángulo entre la línea tangente Lt que se
45 extiende desde el centro de la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de unión 7 y la primera línea horizontal L1 que se extiende a través de la base de valva 3 en el punto de unión 7, según se muestra en la FIG. 1.

- Se entiende que las valvas 1 pueden presentar una forma cóncava, recta o convexa en una sección transversal axial a través del centro de la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de unión 7. En aras de la claridad y la
50 simplificación de la descripción de las formas de realización presentadas en la presente memoria y no limitadas a las mismas, se describe que la geometría de una valva 1 tiene, en una sección transversal axial a través del centro de la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de unión 7, la línea tangente Lt que define α como una línea recta.

- La FIG. 2A es una vista lateral de una válvula protésica 100, de acuerdo con una forma de realización. La FIG. 2B es una vista en perspectiva de la válvula protésica 100 de la FIG. 2A. Las FIG. 2C y 2D son vistas axiales de la válvula protésica 100 de la FIG. 2A en una configuración abierta y cerrada, respectivamente. La FIG. 3 es una vista lateral
55 de un bastidor de valvas 130 de la válvula protésica 100 de la FIG. 2A en donde el bastidor de valvas 130 se ha cortado longitudinalmente y se ha dejado abierto para ilustrar mejor los elementos de la válvula protésica

5 generalmente de forma tubular 100. En las FIG. 2A y 2B, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas tal como están cuando son sostenidas por el mandril de corte 712. Se entiende que una válvula protésica 100 completamente cerrada tendrá los bordes libres de valva 142 de las valvas 140, que incluyen el punto triple 148, que se unen para coaptar bajo la influencia de la presión de fluido aguas abajo lo que da como resultado el cierre de la válvula para evitar que la sangre aguas abajo fluya hacia atrás a través de la válvula.

10 Las formas de realización proporcionadas en la presente memoria proporcionan una solución a la tensión entre desear un pequeño ángulo alfa para tener una válvula corta y un ángulo alfa mayor que dé como resultado valvas más largas para mejor comportamiento a flexión de la valva. Las formas de realización proporcionadas en la presente memoria proporcionan un ángulo alfa mayor al tiempo que se reduce la longitud de la válvula, proporcionando una valva en la que se trunca la base 3 de la valva, proporcionando una base de valva 143 relativamente plana.

15 De acuerdo con las formas de realización de la presente memoria, el ángulo de unión alfa (α) de una configuración de válvula dada se conserva cuando la altura de valva se reduce. Esto se logra redefiniendo la base de valva no como un punto de unión 7, como para la forma de la valva generalmente parabólica según se muestra en la FIG. 1A, sino como una línea de unión 145 según se muestra en las FIG. 2A y 2D, que es paralela a la línea horizontal en el plano de la sección transversal de la válvula perpendicular al eje de la válvula X en la base de valva 143 de la valva 140.

20 Como una manera de visualizar las formas de realización proporcionadas en la presente memoria, con referencia a la FIG. 1B, la primera línea horizontal L1 se extiende a través de la base de valva 3 a medida que se mueve perpendicular a lo largo del eje X de la válvula hacia las partes superiores 4 de la comisura. Un plano que contiene la primera línea horizontal L1 y perpendicular al eje X de la válvula, denominado plano alfa AP, intersecta la valva 140 de la FIG. 2A a lo largo de una línea de unión 145. La base de valva 3 se trunca mediante el plano alfa AP, donde el punto de unión 7 de la base de valva 3 se convierte en una línea de unión 145, es decir, una línea de unión en lugar de un punto, de la base de valva 143 según se muestra en las FIG. 2A, 2B y 2D, en comparación con la base de valva 3 de la valva 1 en el punto de unión 7 mostrado en la FIG. 1A.

25 Con referencia a la FIG. 2D, una línea de vértice La se indica conectando los vértices 147 de las valvas 140. La línea de vértice La divide la valva 140 en una primera región 149a adyacente al bastidor de valva 130 y una segunda región 149b adyacente al borde libre de valva 142. La primera la región 149a define una zona truncada. La zona truncada se sitúa en la sección inferior de la valva 140 adyacente a la base de valva 143. La zona de truncamiento es esa área que se puede trunca mediante el plano alfa AP con el fin de definir una línea de unión 145, es decir, una línea de unión, de la base de valva 143.

Bastidor

30 Con referencia a las FIG. 2A-2D, el bastidor de valvas 130 es un elemento generalmente tubular que define un patrón de aberturas 122 generalmente abiertas, de acuerdo con una forma de realización. De acuerdo con las formas de realización transcáteter, el bastidor de valvas 130 se puede operar para permitirle 120 que se comprima y expanda entre diferentes diámetros. El bastidor de valvas 130 comprende un primer extremo de bastidor 121a y un segundo extremo de bastidor 121b opuesto al primer extremo de bastidor 121a. El bastidor de valvas 130 comprende una superficie externa 126a del bastidor de valvas y una superficie interna 126b del bastidor de valvas opuesta a la superficie externa 126a del bastidor de valvas, según se muestra en la FIG. 2A. El bastidor de valvas 130 define los postes de comisura 136 que se acoplan a los bordes libres de valva 142.

El bastidor de valvas 130 puede comprender una estructura conocida en la técnica como un stent. Un stent es un elemento tubular que puede tener un diámetro pequeño adecuado para la administración percutánea transcáteter en la anatomía y puede expandirse a un diámetro mayor cuando se despliega en la anatomía. Stents con diversos diseños y propiedades de material son bien conocidos en la técnica.

45 El bastidor de valvas 130 puede definir cualquier número de características, repetibles o de otro tipo, tales como formas geométricas y/o lineales o series serpenteantes de sinusoides. Las formas geométricas pueden comprender cualquier forma que facilite, en esencia, la compresión y expansión circunferencial uniforme. El bastidor de valvas 130 puede comprender un tubo cortado o cualquier otro elemento adecuado para el propósito particular. El bastidor de valvas 130 se puede grabar, cortar, cortar con láser o estampar en un tubo o una lámina de material, con la lámina que se forma a continuación en una estructura, en esencia, cilíndrica. Alternativamente, un material alargado, tal como un alambre, una tira flexible o una serie de los mismos, se puede doblar o trenzar y conformar en una estructura, en esencia, cilíndrica en donde las paredes del cilindro comprenden un bastidor abierto que se puede comprimir a un diámetro menor de una manera generalmente uniforme y circunferencial y expandir a un diámetro mayor.

55 El bastidor de valvas 130 puede comprender cualquier material metálico o polimérico biocompatible. Por ejemplo, el bastidor de valvas 130 puede comprender un material, tal como, pero no limitado a nitinol, aleación de cobalto-níquel, acero inoxidable o polipropileno, homopolímero de acetilo, copolímero de acetilo, ePTFE, otras aleaciones o

polímeros o cualquier otro material biocompatible que tenga propiedades físicas y mecánicas adecuadas para funcionar según se describe en la presente memoria.

5 De acuerdo con las formas de realización, se puede configurar el bastidor de valvas 130 para proporcionar un acoplamiento positivo con un sitio de implante para anclar firmemente la válvula protésica 100 al sitio, según se muestra en la FIG. 4A que representa un despliegue transcáteter de la válvula protésica 100. De acuerdo con una forma de realización, el bastidor de valvas 130 puede comprender un bastidor suficientemente rígido que tiene un pequeño retroceso elástico con el fin de mantener una aposición suficiente contra un orificio del tejido 150 para mantener la posición. De acuerdo con otra forma de realización, el bastidor de valvas 130 se puede configurar para expandirse a un diámetro que sea mayor que un orificio del tejido 150 de manera que cuando la válvula protésica 100 se expanda dentro del orificio del tejido 150, pueda asentarse firmemente en la misma. De acuerdo con otra forma de realización, el bastidor de valvas 130 puede comprender uno o más anclajes (no mostrados) configurados para acoplarse al sitio de implante, tal como un orificio del tejido 150, para asegurar la válvula protésica 100 al sitio de implante.

15 Se aprecia que se tengan previstos otros elementos o medios para acoplar la válvula protésica 100 a un sitio de implante. A modo de ejemplo, pero no limitado al mismo, se pueden utilizar otros medios, tales como medios mecánicos y adhesivos para acoplar la válvula protésica 100 a un conducto sintético o biológico.

Según se describirá más tarde, la forma de realización quirúrgica de la válvula protésica 100 puede tener la configuración en zigzag o no, puesto que la válvula protésica 100 quirúrgica puede tener un diámetro fijo y puede no necesitar tener que operarse para comprimirse y volver a expandirse.

20 La FIG. 3 es una vista lateral del bastidor de valvas 130 en donde el bastidor de valvas 130 se ha cortado longitudinalmente y dejado abierto para ilustrar mejor los elementos del bastidor de valvas 130 de la válvula protésica 100 de la FIG. 2B. El bastidor de valvas 130 comprende un elemento base 138 y varios elementos triángulos isósceles separados 174 interconectados por el elemento base 138. Cada ventana de valva 137 se define por un lado de la ventana de valva 133 que es un lado 175 de un elemento triangular 174 y otro lado de la ventana de valva 133 que es un lado 175 de un elemento triangular 174 adyacente y en donde cada base de la ventana de valva 134 se define por el elemento base 138, en donde cada ventana de valva 137 define un trapecio isósceles. De acuerdo con una forma de realización de la válvula protésica 100, cada valva 140 tiene, en esencia, la forma de un trapecio isósceles que tiene dos lados de valva 141, una base de valva 143 y un borde libre de valva 142 opuesto a la base de valva 143, en donde los dos lados de valva 141 divergen desde la base de valva 143, en donde la base de valva 143 es, en esencia, plana, según se muestra con líneas discontinuas en la FIG. 3. El bastidor de valvas 130 define además los postes de comisura 136 desde los cuales se extiende el borde libre de valva 142.

De acuerdo con una forma de realización, el bastidor de valvas 130 comprende un primer extremo del bastidor y un segundo extremo del bastidor opuesto al primer extremo del bastidor, teniendo la ventana de valva una forma determinada, al menos en parte, que envuelve un trapecio isósceles de dos dimensiones en la forma tubular del bastidor, teniendo el trapecio isósceles una base y dos lados que divergen desde la base y en donde un lado desde los trapecios isósceles adyacentes se encuentra en el segundo extremo del bastidor.

En las formas de realización transcáteter de la válvula protésica 100, el bastidor de valvas 130 se puede comprimir elásticamente, plásticamente o ambas para obtener un diámetro relativamente pequeño que admita el conjunto y la administración percutánea transcáteter.

40 De acuerdo con una forma de realización, el bastidor de valvas 130 comprende un material con memoria de forma que puede funcionar para flexionarse bajo carga y conservar su forma original cuando se retira la carga, permitiendo por lo tanto que el bastidor de valvas 130 se autoexpandan desde una forma comprimida a una forma predeterminada. De acuerdo con una forma de realización, el bastidor de valvas 130 es deformable plásticamente para ser expandido mediante un balón. En otra forma de realización, el bastidor de valvas 130 es deformable elásticamente con el fin de ser autoexpansible.

Película

La película 160 es generalmente cualquier material similar a una lámina que sea biológicamente compatible y configurado para acoplarse a las valvas y al bastidor, de acuerdo con las formas de realización. Se entiende que el término "película" se utiliza de forma genérica para uno o más materiales biocompatibles adecuados para un propósito particular. Las valvas 140 también están compuestas por la película 160.

De acuerdo con una forma de realización, el material biocompatible es una película 160 que no es de una fuente biológica y que es suficientemente fuerte y flexible para el propósito particular, tal como un polímero biocompatible. En una forma de realización, la película 160 comprende un polímero biocompatible que se combina con un elastómero, denominándose un compuesto.

55 Los detalles de varios tipos de película 160 se describen a continuación. En una forma de realización, la película 160 se puede formar a partir de un material generalmente tubular para cubrir al menos parcialmente el bastidor de valvas

130. La película 160 puede comprender uno o más de una membrana, un material compuesto o un laminado. Los detalles de varios tipos de película 160 se describen a continuación.

Valva

5 Cada ventana de valva 137 se provee de un material biocompatible, tal como una película 160, que se acopla a una parte de los lados de la ventana de valva 133 con la película 160 definiendo una valva 140, según se muestra en las FIG. 2A y 3. Cada valva 140 define un borde libre de valva 142 y una base de valva 143, de acuerdo con una forma de realización. Según se describirá a continuación, se prevé que se puedan proporcionar varias formas de realización de configuraciones de la base de valva 143. De acuerdo con una forma de realización, la película 160 se acopla a una parte de los lados de la ventana de valva 133 y a la base de la ventana de valva 134 donde la valva 140 se define por la parte de los lados de la ventana de valva 133 y la base de la ventana de valva 134. De acuerdo con otra forma de realización, la película 160 se acopla a una parte de los lados de la ventana de valva.

Cuando las valvas 140 están en una posición completamente abierta, la válvula protésica 100 presenta un orificio de válvula, en esencia, circular 102 según se muestra en la FIG. 2C. Cuando las valvas 140 están en una posición abierta, se permite el flujo de fluido a través del orificio de válvula 102.

15 A medida que las valvas 140 cambian entre las posiciones abierta y cerrada, las valvas 140 generalmente flexionan sobre la base de valva 143 y la parte de los lados de la ventana de valva 133 a los que se acopla la valva. Cuando la válvula protésica 100 está cerrada, generalmente aproximadamente la mitad de cada borde libre de valva 142 se apoya en una mitad adyacente de un borde libre de valva 142 de una valva adyacente 140, según se muestra en la FIG. 2D. Las tres valvas 140 de la forma de realización de la FIG. 2D se encuentran en un punto triple 148. El orificio de válvula 102 se ocluye cuando las valvas 140 están en la posición cerrada deteniendo el flujo de fluido.

20 Con referencia a la FIG. 2D, de acuerdo con una forma de realización, cada valva 140 incluye una región central 182 y dos regiones laterales 184 en lados opuestos de la región central 182. La región central 182 se define por una forma, en esencia, la de un triángulo definido por dos lados de la región central 183, la base de valva 143 y el borde libre de valva 142. Los dos lados de la región central 183 convergen desde la base de valva 143 al borde libre de valva 142.

De acuerdo con una forma de realización, la región central 182 es, en esencia, plana cuando la válvula protésica 100 está en la posición cerrada.

30 La valva 140 se puede configurar para accionarse con un diferencial de presión en la sangre provocado, por ejemplo, por la contracción de un ventrículo o aurícula del corazón, resultando dicho diferencial de presión normalmente de una presión del fluido que se acumula en un lado de la válvula protésica 100 cuando está cerrada. A medida que la presión en un lado de entrada de la válvula protésica 100 aumenta por encima de la presión en el lado de salida de la válvula protésica 100, la valva 140 se abre y la sangre fluye a través de la misma. A medida que la sangre fluye a través de la válvula protésica 100 a una cámara o vaso sanguíneo vecino, la presión se iguala. A medida que la presión en el lado de salida de la válvula protésica 100 aumenta por encima de la presión sanguínea en el lado de entrada de la válvula protésica 100, la valva 140 vuelve a la posición cerrada, generalmente evitando el flujo hacia atrás de sangre a través del lado de entrada de la válvula protésica 100.

40 Se entiende que el bastidor de valvas 130 puede comprender cualquier número de ventanas de valva 137 y por lo tanto valvas 140, adecuado para un propósito particular, de acuerdo con las formas de realización. Se prevén bastidores de valvas 130 que comprenden una, dos, tres o más ventanas de valva 137 y las valvas 140 correspondientes.

45 De acuerdo con una forma de realización de una válvula protésica 100 adecuada para la colocación transcatéter, la válvula protésica 100 se puede comprimir a una configuración plegada que tiene un diámetro más pequeño y expandir a una configuración expandida de manera que la válvula protésica 100 se pueda administrar a través del catéter en la configuración plegada y expandir después del despliegue dentro del orificio del tejido 150 según se muestra en la FIG. 4A. El bastidor de valvas 130 se puede operar para recuperar la uniformidad circunferencial durante la transición de la configuración plegada a la configuración expandida.

La válvula protésica 100 se puede montar sobre un catéter de administración, adecuado para un propósito particular. El diámetro de la válvula protésica 100 en la configuración plegada se determina en parte por el espesor del bastidor y el espesor de la valva.

50 Película de la valva

55 El material biocompatible que compone la valva 140 puede comprender cualquier tejido biológico o materiales biocompatibles, sintéticos suficientemente adecuados y flexibles, tal como un polímero biocompatible. En una forma de realización, la valva 140 comprende un polímero biocompatible que se combina con un elastómero, denominándose un compuesto. Un material de acuerdo con una forma de realización incluye un material compuesto que comprende una membrana de fluoropolímero expandido, que comprende varios espacios dentro de una matriz de fibrillas y un material elastomérico. Se debe apreciar que se pueden combinar múltiples tipos de membranas de

5 fluoropolímero y múltiples tipos de materiales elastoméricos para formar un laminado al tiempo que se permanece dentro del alcance de la presente descripción. También se debe apreciar que el material elastomérico puede incluir múltiples elastómeros, múltiples tipos de componentes no elastoméricos, tales como materiales de carga inorgánicos, agentes terapéuticos, marcadores radiopacos y similares al tiempo que se permanece dentro del alcance de la presente descripción.

De acuerdo con una forma de realización, el material compuesto incluye un material de fluoropolímero expandido fabricado a partir de membrana de ePTFE porosa, por ejemplo, según se describe de forma general en la patente de EE. UU. n.º 7.306.729 a Bacino.

10 El fluoropolímero expandible, utilizado para formar el material de fluoropolímero expandido descrito, puede comprender homopolímero de PTFE. En formas de realización alternativas, se pueden utilizar mezclas de PTFE, PTFE modificado expandible y/o copolímeros expandidos de PTFE. Los ejemplos no limitantes de los materiales de fluoropolímero adecuados se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 5.708.044 a Branca, la patente de EE. UU. n.º 6.541.589 a Baillie, la patente de EE. UU. n.º 7.531.611 a Sabol et al., la solicitud de patente de EE. UU. n.º 11/906.877 a Ford y la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/410.050 a Xu et al.

15 La membrana de fluoropolímero expandido puede comprender cualquier microestructura adecuada para lograr el rendimiento de valva deseado. De acuerdo con una forma de realización, el fluoropolímero expandido comprende una microestructura de nodos interconectados por fibrillas, tal como se describe en la patente de EE. UU. n.º 3.953.566 a Gore. Las fibrillas se extienden radialmente desde los nodos en varias direcciones y la membrana tiene una estructura generalmente homogénea. Las membranas que tienen esta microestructura pueden presentar normalmente una relación de resistencia a la tracción de la matriz en dos direcciones ortogonales menor de 2 y posiblemente menor de 1,5.

20 En otra forma de realización, la membrana de fluoropolímero expandido tiene una microestructura de, en esencia, solo fibrillas, según se enseña de forma general en la patente de EE. UU. n.º 7.306.729 a Bacino. La membrana de fluoropolímero expandido que tiene, en esencia, sólo fibrillas, puede poseer una alta área superficial, tal como mayor de 20 m²/g o mayor de 25 m²/g y en algunas formas de realización puede proporcionar un material de resistencia altamente equilibrada que tiene un producto de las resistencias a la tracción de la matriz en dos direcciones ortogonales de al menos 1,5 x 10⁵ MPa² y/o una relación de resistencias a la tracción de la matriz en dos direcciones ortogonales de menos de 4 y posiblemente menor de 1,5.

25 La membrana de fluoropolímero expandido se puede adaptar a tener cualquier espesor y masa adecuadas para lograr el rendimiento de valva deseado. A modo de ejemplo, pero no limitado al mismo, la valva 140 comprende una membrana de fluoropolímero expandido que tiene un espesor de aproximadamente 0,1 µm. La membrana de fluoropolímero expandido puede poseer una masa por área de alrededor de 1,15 g/m². Las membranas de acuerdo con una forma de realización de la invención pueden tener resistencias a la tracción de la matriz de aproximadamente 411 MPa en la dirección longitudinal y 315 MPa en la dirección transversal.

30 Se pueden incorporar materiales adicionales en los poros o dentro del material de las membranas o entre las capas de las membranas para mejorar las propiedades deseadas de la valva. Los materiales compuestos descritos en la presente memoria se pueden adaptar para tener cualquier espesor y masa adecuados para lograr el rendimiento de valva deseado. Los materiales compuestos de acuerdo con las formas de realización pueden incluir las membranas de fluoropolímero y tener un espesor de aproximadamente 1,9 µm y un peso por área de aproximadamente 4,1 g/m².

35 La membrana de fluoropolímero expandido combinada con elastómero para formar un material compuesto proporciona a los elementos de la presente descripción los atributos de rendimiento requeridos para utilizarse en aplicaciones de implantes de alto ciclo de flexión, tales como las valvas para válvulas de corazón, de diversas maneras. Por ejemplo, la adición del elastómero puede mejorar el rendimiento a la fatiga de la valva mediante la eliminación o la reducción de la rigidez observada con materiales sólo de ePTFE. Además, se puede reducir la probabilidad de que el material experimentará deformación programada permanente, tal como la formación de arrugas o pliegues, que podrían resultar en un rendimiento comprometido. En una forma de realización, el elastómero ocupa, en esencia, todo el volumen de poros o el espacio dentro de la estructura porosa de la membrana de fluoropolímero expandido. En otra forma de realización, el elastómero está presente, en esencia, en todos los poros de la al menos una capa de fluoropolímero. Tener el elastómero llenando el volumen de los poros o presente, en esencia, en la totalidad de los poros reduce el espacio en el que se pueden incorporar de forma no deseable materiales extraños en el compuesto. Un ejemplo de dicho material extraño es el calcio que se puede mezclar en la membrana a partir del contacto con la sangre. Si el calcio llega a incorporarse en el material compuesto, cuando se utiliza en una valva para válvula cardíaca, por ejemplo, el daño mecánico se puede producir durante el ciclo de apertura y cierre, conduciendo por lo tanto a la formación de agujeros en la valva y la degradación en la hemodinámica.

40 En una forma de realización, el elastómero que se combina con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), tal como se describe en la patente de EE. UU. n.º 7.462.675 a Chang et al. Según se describió anteriormente, el elastómero se combina con la membrana de fluoropolímero expandido de tal manera que el elastómero ocupa, en esencia, todo el espacio vacío o poros dentro

- de la membrana de fluoropolímero expandido para formar un material compuesto. Este llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido con elastómero se puede realizar mediante una variedad de métodos. En una forma de realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de disolver el elastómero en un disolvente adecuado para crear una solución con una viscosidad y una tensión superficial que sea apropiada para fluir parcial o completamente dentro de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido y permitir que el disolvente se evapore, dejando el material de carga detrás.
- 5 En una forma de realización, el material compuesto comprende tres capas: dos capas exteriores de ePTFE y una capa interior de un fluoroelastómero dispuesto entre las mismas. Fluoroelastómeros adicionales pueden ser adecuados y se describen en la publicación de EE. UU. n.º 2004/0024448 a Chang et al.
- 10 En otra forma de realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de suministrar el material de carga a través de una dispersión para llenar parcialmente o completamente los poros de la membrana de fluoropolímero expandido.
- En otra forma de realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de poner la membrana de fluoropolímero expandido poroso en contacto con una lámina de elastómero en condiciones de calor y/o presión que permitan que el elastómero fluya dentro de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido.
- 15 En otra forma de realización, un método de llenado de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido incluye las etapas de polimerizar el elastómero dentro de los poros de la membrana de fluoropolímero expandido llenando primero los poros con un prepolímero del elastómero y a continuación curando al menos parcialmente el elastómero.
- 20 Después de alcanzar un porcentaje mínimo en peso de elastómero, las valvas construidas a partir de materiales de fluoropolímero o ePTFE operan generalmente mejor con el aumento de los porcentajes de elastómero dando como resultado ciclos de vida significativamente aumentados. En una forma de realización, el elastómero combinado con el ePTFE es un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluorometil vinil éter, tal como se describe en la técnica. Otros polímeros biocompatibles que pueden ser adecuados para utilizar en la válvula 140 incluyen, pero no se limitan a los grupos de uretanos, siliconas (organopolisiloxanos), copolímeros de silicio-uretano, copolímeros de estireno/isobutileno, poliisobutileno, polietileno-co-poli (acetato de vinilo), copolímeros de poliéster, copolímeros de nylon, polímeros de hidrocarburos fluorados y copolímeros o mezclas de cada uno de los anteriores.
- 25
- 30 **Otras Consideraciones**
- De acuerdo con una forma de realización, la válvula protésica 100 se puede configurar para evitar la interferencia con un sistema de conducción del corazón no cubriendo una rama en el ventrículo izquierdo cuando se implanta, tal como se podría encontrar con un procedimiento de reemplazo de la válvula aórtica. Por ejemplo, la válvula protésica 100 puede comprender una longitud de menos de aproximadamente 25 mm o menos de aproximadamente 18 mm. La válvula protésica 100 también puede comprender una relación de aspecto de menos de uno, en donde la relación describe la relación entre la longitud de la válvula protésica 100 con el diámetro expandido, funcional. Sin embargo, la válvula protésica 100 se puede construir de cualquier longitud y, más generalmente, de cualquier dimensión deseable.
- 35 En una forma de realización transcáteter, en un estado plegado, la válvula protésica 100 puede tener un perfil plegado que sea menor de aproximadamente el 35% del perfil expandido. Por ejemplo, la válvula protésica 100 que comprende un diámetro expandido de 26 mm puede tener un diámetro plegado de menos de aproximadamente 8 mm o menos de aproximadamente 6 mm. La diferencia porcentual de diámetro depende de las dimensiones y materiales de la válvula protésica 100 y sus diversas aplicaciones y, por lo tanto, la diferencia porcentual real no está limitada por esta descripción.
- 40 La válvula protésica 100 puede comprender además un agente bioactivo. Los agentes bioactivos se pueden revestir sobre una parte o la totalidad de la película 160 para la liberación controlada de los agentes una vez que se implanta la válvula protésica 100. Los agentes bioactivos pueden incluir, pero no se limitan a, vasodilatadores, anti-coagulantes, antiplaquetarios, agentes anti-trombogénicos tal como, pero no limitados a, la heparina. Otros agentes bioactivos también pueden incluir, pero no se limitan a agentes tales como, por ejemplo, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como vinca alcaloides (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomomicina (actinomomicina D) daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios tales como inhibidores G(GP) IIb/IIIa y antagonistas receptores de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfan, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estrepto-zocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como
- 45
- 50
- 55

análogos del ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, Abciximab; antimigratorio; antisecretor (breveldina); antiinflamatorio: como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados de para-aminofenol es decir acetaminofeno; ácidos acéticos indol y indeno (indometacina, sulindac, y etodalac), ácidos acéticos heteroaril (tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil); agentes angiogénicos: factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueadores del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos anti-sentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores mTOR e inhibidores quinasa de la transducción de la señal del receptor del factor de crecimiento; retinoides; inhibidores de ciclina/CDK; inhibidores HMG coenzima reductasa (estatinas); e inhibidores de proteasa.

Sistema de administración transcáteter

En una forma de realización, con referencia a la FIG. 4A, un sistema de administración de válvulas 500 comprende una válvula protésica 100 que tiene una configuración plegada y una configuración expandida según se describió anteriormente y un catéter flexible alargado 480, tal como un catéter de balón, configurado para desplegar la válvula protésica 100 por medio del catéter. El catéter 480 puede comprender un balón para expandir la válvula protésica 100 y/o si se requiere, para retocar la válvula protésica 100 para garantizar el asiento adecuado. La válvula protésica 100 se puede montar en la sección distal del catéter 480 para la administración a través de la vasculatura. Con el fin de mantener la válvula en una configuración plegada en el catéter 480, el sistema de administración de válvulas puede comprender además una funda extraíble (no mostrada) para que se ajuste estrechamente sobre la válvula protésica 100 transcáteter.

Un método de administración puede comprender las etapas de comprimir radialmente una válvula en su configuración plegada sobre el extremo distal de un catéter flexible alargado que tiene extremos proximal y distal; administrar la válvula a un orificio del tejido, tal como un orificio de la válvula aórtica nativa, a través de una ruta transfemoral o transapical y expandir la válvula en el orificio del tejido. La válvula se puede expandir mediante el inflado de un balón.

Un método de administración puede comprender las etapas de comprimir radialmente una válvula en su configuración plegada, sobre la sección distal de un catéter flexible alargado que tiene extremos proximal y distal. Un sistema de retención, que se puede conectar a una correa de sujeción que pasa a través del orificio de válvula y el lumen del catéter, está adaptado alrededor de los postes de comisura 136 de la válvula. La válvula se administra a continuación a un orificio nativo de válvula, tal como un orificio nativo de la válvula aórtica, a través de una ruta de administración y se expande en el orificio nativo. La vía de administración puede comprender una ruta transfemoral o transapical. La válvula se puede expandir mediante el inflado de un balón.

Formas de realización quirúrgicas

Se aprecia que las formas de realización de la válvula protésica 100 se puedan implantar quirúrgicamente en lugar de utilizar técnicas de transcáteter. Las formas de realización de una válvula protésica 100 implantada quirúrgicamente pueden ser, en esencia, las mismas que las descritas anteriormente, con la adición de un manguito de cosido 170 adyacente a la superficie exterior del bastidor de valvas 126a, mostrada en la FIG. 4A, de acuerdo con una forma de realización. El manguito de cosido 170, que es bien conocido en la técnica, se puede operar para proporcionar la estructura que recibe la sutura para acoplar la válvula protésica 100 a un sitio de implante, tal como el orificio del tejido 150. El manguito de cosido 170 puede comprender cualquier material adecuado, tal como, pero no limitado a, poliéster doble velur. El manguito de cosido 170 se puede situar circunferencialmente alrededor del bastidor de valvas 130 o perivalvular dependiendo del bastidor de valvas 130.

Método de fabricación

Las formas de realización descritas en la presente memoria también se refieren a un método de fabricación de las formas de realización de la válvula protésica 100 según se describen en la presente memoria. Con el fin de hacer que las diversas formas de realización puedan utilizar un mandril cilíndrico 710. Con referencia a la FIG. 5, el mandril 710 comprende una forma estructural que se puede operar para recibir el bastidor de valvas 130 en el mismo.

Las formas de realización descritas en la presente memoria también se refieren a un método de fabricación de las formas de realización de la válvula protésica 100 según se describe en la presente memoria. Con el fin de hacer que las diversas formas de realización puedan utilizar un mandril cilíndrico 710. Con referencia a la FIG. 5, el mandril 710

comprende una forma estructural que se puede operar para recibir el bastidor de valvas 130 en el mismo. Una forma de realización de un método de fabricación de una válvula protésica 100 comprende las etapas de envolver una primera capa de película 160, por ejemplo, un compuesto según se describió en la presente memoria, en una forma tubular alrededor del mandril 710; colocar el bastidor de valvas 130 sobre la primera capa de película 160, según se muestra en la FIG. 5; formar una segunda capa de película 160 sobre el bastidor de valvas 130; fijar térmicamente el conjunto; recibir el conjunto sobre un mandril de corte 712 según se muestra en las FIG. 6A y 6B; cortar la película 160 a través de la parte superior de la ventana de la valva dentro de la ventana de la valva 137 lo que da como resultado la válvula protésica 100 de las FIG. 2A y 2B. En las figuras. 2A y 2B, las valvas 140 se muestran ligeramente abiertas según están cuando se mantienen con el mandril de corte 712. Se entiende que una válvula protésica 100 completamente cerrada tendrá los bordes de valva libres 142 de las valvas 140, incluyendo el punto 148 triple, que se unen para coaptar bajo la influencia de la presión del fluido aguas abajo lo que da como resultado el cierre de la válvula para evitar que la sangre aguas abajo fluya hacia atrás a través de la válvula.

Ejemplo

En las formas de realización de ejemplo, se construyó una válvula cardiaca que tiene valvas poliméricas formadas a partir de un material compuesto con una membrana de fluoropolímero expandido y un material elastomérico y unidas a un bastidor metálico semirígido no plegable y que tiene además un alivio de tensión de acuerdo con el siguiente proceso:

Se mecanizo con la forma mediante láser un bastidor de válvula a partir de un trozo de tubo de cromo cobalto MP35N templado duro con un diámetro exterior de 26,0 mm y un espesor de pared de 0,6 mm. El bastidor se electropulio lo que dio como resultado una retirada de 0,0126a mm de material de cada superficie y dejó los bordes redondeados. El bastidor se expuso a una etapa de desbastado superficial para mejorar la adherencia de las valvas al bastidor. El bastidor se limpió por inmersión en un baño de ultrasonidos de acetona durante aproximadamente cinco minutos. A continuación, la totalidad de la superficie del bastidor de metal se sometió a un tratamiento con plasma que utiliza equipo (por ejemplo, el lápiz de plasma de PVA TePLA America, Inc, Corona, CA) y métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica. Este tratamiento también sirve para mejorar la humectación del adhesivo de etileno propileno fluorado (FEP).

A continuación, se aplicó polvo de FEP (Daikin América, Orangeburg NY) al bastidor. Más específicamente, el polvo de FEP se agitó para formar una "nube" aérea en un aparato de mezclado cerrado, tal como un mezclador de tipo cocina estándar, al tiempo que el bastidor se suspendió en la nube. El bastidor se expuso a la nube de polvo FEP hasta que una capa de polvo se adhirió a la totalidad de la superficie del bastidor. A continuación, el bastidor se sometió a un tratamiento térmico colocándolo en un horno de aire forzado ajustado a 320 °C durante aproximadamente tres minutos. Esto provocó que el polvo se fundiese y se adhiriese como un recubrimiento fino sobre la totalidad del bastidor. El bastidor se retiró del horno y se dejó enfriar hasta aproximadamente la temperatura ambiente.

Un alivio de tensión polimérico se unió al bastidor de la siguiente manera. Un tubo de ePTFE sinterizado de 15 mm de diámetro de pared delgada (122 μm) se dispuso en un mandril metálico de 24,5 mm con salida de aire estirándolo radialmente sobre un mandril cónico. Dos capas de una, en esencia, membrana de ePTFE no porosa con un recubrimiento de FEP continuo se envolvieron circunferencialmente sobre el mandril con el lado del FEP hacia el mandril. El mandril envuelto se colocó en un horno de convección ajustado a 320 °C, se calentó durante 20 minutos y el aire se enfrió hasta la temperatura ambiente. El ePTFE y la membrana de ePTFE, en esencia, no porosa se combinaron para servir como un revestimiento antiadherente interior y se perforaron utilizando una hoja de bisturí para comunicar la presión entre los orificios de salida de aire en el mandril. Este revestimiento antiadherente se retira entero en una etapa posterior.

Un trozo de 5 cm del tubo de ePTFE parcialmente sinterizado de 22 mm de diámetro interior de pared gruesa (990 μ) (densidad = 0,3 g/cm³) se dispuso en el mandril metálico de 24,5 mm con salida de aire con revestimiento antiadherente. El diámetro interior del tubo de ePTFE se amplió estirándolo en un mandril cónico para admitir el diámetro del mandril más grande.

Una película delgada (4 μm) de tipo 1 FEP (ASTM D3368) se construyó utilizando extrusión en estado fundido y estiramiento. Una capa de la FEP se envolvió por encima del trozo de 5 cm del tubo de ePTFE.

El bastidor recubierto de polvo de FEP se dispuso sobre el mandril metálico con salida de aire generalmente en el medio del tramo de 5 cm del tubo de ePTFE y la película de FEP.

Una capa de la FEP se envolvió sobre el bastidor y el trozo de 5 cm del tubo de ePTFE.

Un segundo trozo de 5 cm del tubo de ePTFE de diámetro interior de 22 mm/espesor 990 μm se dispuso en el conjunto colocado en capas en el mandril metálico de 24,5 mm con salida de aire estirando su radio sobre un mandril cónico para admitir el mayor diámetro de la construcción.

Una membrana, en esencia, no porosa de ePTFE se configuró en un cilindro con un diámetro mayor que la construcción y se colocó sobre el conjunto, denominado tubo de sacrificio. La fibra de ePTFE sinterizada (por

ejemplo, hilos de coser Gore ® Rastex ®, Parte # S024T2, Newark DE) se utilizó para sellar ambos extremos del tubo de sacrificio contra el mandril.

5 El conjunto, incluyendo el mandril, se calentó en un horno de convección (punto de ajuste de temperatura de 390 °C) capaz de aplicar una presión neumática de 100 psi externa al tubo de sacrificio descrito anteriormente al tiempo que se mantuvo un vacío interno al mandril. El conjunto se coció durante 40 minutos tal que la temperatura del mandril alcanzó aproximadamente 360 °C (según se mide por un termopar en contacto directo con el diámetro interior del mandril). El conjunto se retiró del horno y se dejó enfriar hasta aproximadamente la temperatura ambiente todavía bajo la presión de 100 psi y el vacío.

10 A continuación, se retiraron la fibra Rastex ® y el tubo de sacrificio. Aproximadamente, se aplicó 30 psi de presión al diámetro interno del mandril para ayudar en la retirada del conjunto. El revestimiento antiadherente interior se desprendió desde el diámetro interno del conjunto invirtiendo el revestimiento y tirando axialmente de él para separarlo.

El exceso de material polimérico se recortó con un bisturí y se retiró de las ventanas de valva y la parte inferior del bastidor dejando aproximadamente 0,5 a 1,0 mm de exceso de material.

15 A continuación, se preparó un material de valva. Una membrana de ePTFE se fabricó de acuerdo con las enseñanzas generales descritas en la patente de EE. UU. 7.306.729. La membrana de ePTFE tenía una masa por área de 0,452 g/m², un espesor de aproximadamente 508 nm, una resistencia a la tracción de la matriz de 705 MPa en la dirección longitudinal y 385 MPa en la dirección transversal. Esta membrana se impregnó con un fluoroe elastómero. El copolímero se compone esencialmente de entre aproximadamente el 65 y el 70 por ciento en peso de perfluorometil vinil éter y de forma complementaria aproximadamente entre el 35 y el 30 por ciento en peso de tetrafluoroetileno.

20 El fluoroe elastómero se disolvió en Novec HFE7500 (3M, St Paul, MN) con una concentración del 2,5%. La solución se revistió utilizando una barra mayer en la membrana de ePTFE (al tiempo que se mantuvo con una película antiadherente de polipropileno) y se secó en un horno de convección ajustado a 145 °C durante 30 segundos. Después de 2 etapas de revestimiento, el compuesto o ePTFE/fluoroe elastómero final tenía una masa por área de 1,75 g/m², el 29,3% en peso de fluoropolímero, una resistencia al estallido de cúpula de alrededor de 8,6 KPa y un espesor de 0,81 µm.

30 A continuación, el bastidor encapsulado con material polimérico que define un alivio de tensión se unió al material de la valva con una forma cilíndrica o tubular de la siguiente manera. Un revestimiento antiadherente se dispuso sobre un mandril de 24,5 mm con salida de aire y se perforó utilizando una hoja de bisturí para comunicar la presión entre los orificios de salida de aire en el mandril.

El bastidor con alivio de tensión polimérico se dispuso sobre el revestimiento antiadherente que cubre el mandril metálico con salida de aire generalmente en el medio del tramo del mandril de 100 cm.

35 Se envolvieron sesenta y dos capas del material de valva sobre el bastidor y el tramo del mandril de 100 cm. El material de valva en exceso se recortó con un bisturí retirándolo del mandril adyacente a los orificios de salida de aire.

Un tubo de sacrificio se colocó sobre el conjunto y la fibra Rastex ® se utilizó para sellar ambos extremos del tubo de sacrificio contra el mandril.

40 El conjunto, incluyendo el mandril, se calentó en un horno de convección (punto de ajuste de temperatura de 390 °C) capaz de aplicar una presión neumática de 100 psi externa al tubo de sacrificio descrito anteriormente al tiempo que se mantuvo un vacío interno al mandril. El conjunto se coció durante 23 minutos tal que la temperatura del mandril alcanzó aproximadamente 285 °C (según se mide por un termopar en contacto directo con el diámetro interior del mandril). El conjunto se retiró del horno y se dejó enfriar hasta aproximadamente la temperatura ambiente todavía bajo la presión de 100 psi y el vacío.

45 A continuación, se retiraron la fibra Rastex ® y el tubo de sacrificio. Aproximadamente se aplicó 30 psi de presión al interior del mandril para ayudar en la retirada del conjunto. El revestimiento antiadherente interior se desprendió desde el diámetro interno del conjunto invirtiendo el revestimiento y tirando axialmente de él para separarlo.

50 A continuación, se moldeó la forma cilíndrica del bastidor y el conjunto de valva con la geometría de valva cerrada final de la siguiente manera. El conjunto se colocó sobre un mandril de 24,5 mm con salida de aire con una cavidad que define la geometría cerrada de las valvas.

La fibra Rastex ® se utilizó para sellar ambos extremos del tubo de valva contra las ranuras circunferenciales en el mandril.

El conjunto, incluyendo el mandril, se calentó en un horno de convección (punto de ajuste de temperatura de 390 °C) capaz de aplicar una presión neumática de 100 psi externa al tubo de sacrificio descrito anteriormente al tiempo que

5 se mantuvo un vacío interno al mandril. El conjunto se coció durante 23 minutos tal que la temperatura del mandril alcanzó aproximadamente 285 °C (según se mide por un termopar en contacto directo con el diámetro interior del mandril). El conjunto se retiró del horno y se dejó enfriar hasta aproximadamente la temperatura ambiente todavía bajo la presión de 100 psi y el vacío. A continuación, se retiró la fibra Rastex® y se aplicó aproximadamente 10 psi de presión al diámetro interno del mandril para ayudar en la retirada del conjunto.

El material de valva en exceso se recortó generalmente a lo largo de la línea del borde libre representada en un molde de cavidad 714 del mandril de corte 712 mostrado en las FIG. 6A y 6B.

La valva final estaba compuesta del 28,22% en peso de fluoropolímero con un espesor de 50,3 µm. Cada valva tenía 62 capas del compuesto y una relación de espesor/número de capas de 0,81 µm.

10 La válvula protésica resultante 100, según se muestra en las FIG. 2A-2D, incluye valvas 140 formadas a partir de un material compuesto con más de una capa de fluoropolímero que tiene varios poros y un elastómero presente en, en esencia, todos los poros de la más de una capa de fluoropolímero. Cada valva 104 se puede mover entre una posición cerrada, mostrada en la FIG. 2D, en la que se evita, en esencia, que la sangre fluya a través del conjunto de válvula, y una posición abierta, mostrada en la FIG. 2C, en la que se permite que la sangre fluya a través del conjunto de válvula. Por lo tanto, las valvas 104 de la válvula protésica 100 cambian entre las posiciones cerrada y abierta generalmente para regular la dirección del flujo de sangre en un paciente humano.

El rendimiento hidrodinámico se midió antes del ensayo de desgaste acelerado. Los valores de rendimiento fueron: EOA = 2,4 cm² y fracción regurgitante = 11,94%.

20 El rendimiento de las valvas de la válvula se calificó con un duplicador de impulsos en tiempo real que midió las presiones y flujos anatómicos normales a través de la válvula. El rendimiento de flujo se calificó de acuerdo con el siguiente proceso:

25 El conjunto de válvula se encapsuló en un anillo anular de silicona (estructura de soporte) para permitir que el conjunto de válvula se evalúe posteriormente en un duplicador de impulsos en tiempo real. El proceso de encapsulación se realizó de acuerdo a las recomendaciones del fabricante del duplicador de impulsos (ViVITro Laboratories Inc., Victoria BC, Canadá)

30 A continuación, el conjunto de válvula encapsulado se colocó en un sistema duplicador de impulsos del flujo del corazón izquierdo en tiempo real. El sistema duplicador de impulsos del flujo incluye los siguientes componentes suministrados por VSI Vivitro Systems Inc., Victoria BC, Canadá: una bomba Super, un servo amplificador de potencia número de pieza SPA 3891; un cabezal de bomba Super, número de pieza SPH 5891B, área del cilindro de 38.320 cm²; una estación/accesorio de válvulas; un generador de formas de onda, un TriPack número de pieza TP 2001; una interfaz de sensor, número de pieza VB 2004; un componente amplificador del sensor, número de pieza AM 9991; y un caudalímetro electromagnético de onda cuadrada, Carolina Medical Electronics Inc., East Bend, Carolina del Norte, EE. UU..

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

El sistema duplicador de impulsos del flujo del corazón se ajustó para producir el flujo deseado (5 l/minuto), la presión media (15 mmHg) y la frecuencia del pulso simulado (70 bpm). A continuación, la válvula bajo ensayo se hizo cambiar durante aproximadamente 5 a 20 minutos.

40 Los datos de presión y flujo se midieron y recogieron durante el periodo de ensayo, incluyendo las presiones del ventrículo derecho, presiones pulmonares, caudales y la posición del pistón de la bomba. Los parámetros utilizados para calificar la válvula son el área efectiva del orificio y la fracción regurgitante. El área efectiva del orificio (EOA), que se puede calcular como sigue: $EOA (cm^2) = Q_{rms} / (51,6 * (\Delta P)^{1/2})$ donde Q_{rms} es la raíz media cuadrática del caudal sistólico/diastólico (cm³/s) y ΔP es la caída de presión sistólica/diastólica media (mmHg).

45 Otra medida del rendimiento hidrodinámico de una válvula es la fracción regurgitante, que es la cantidad de fluido o sangre regurgitada a través de la válvula dividida por el volumen de carrera.

Según se utiliza en esta solicitud, el área superficial por unidad de masa, expresada en unidades de m²/g, se midió utilizando el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) en un analizador de gas de adsorción Coulter SA3100, Beckman Coulter Inc. Fullerton CA, EE. UU.. Para realizar la medición, se cortó una muestra del centro de la membrana de fluoropolímero expandido y se colocó en un pequeño tubo de muestra. La masa de la muestra fue de aproximadamente 0,1 a 0,2 g. El tubo se colocó en el desgasificador de área superficial de Coulter SA-Prep (Modelo SA-Prep, P/n 5102014) de Beckman Coulter, Fullerton CA, EE. UU. y se purgó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente dos horas con helio. A continuación, el tubo de muestra se retiró del desgasificador SA-Prep y se pesó. A continuación, el tubo de muestra se colocó en el analizador de gas de adsorción SA3100 y se realizó el análisis de área superficial BET de acuerdo con las instrucciones del instrumento utilizando helio para calcular el espacio libre y nitrógeno como gas adsorbato.

ES 2 715 786 T3

5 El punto de burbuja y el tamaño de poro de flujo medio se midieron de acuerdo con las enseñanzas generales de ASTM F31 6-03 utilizando un porómetro de flujo capilar, Modelo CFP 1500AEXL de Porous Materials, Inc., Ithaca NY, EE. UU.. La membrana de muestra se colocó en la cámara de muestra y se humedeció con líquido SilWick Silicone Fluid (disponible de Porous Materials Inc.) que tiene una tensión superficial de aproximadamente 20,1 dinas/cm. La abrazadera inferior de la cámara de muestra tenía un orificio de aproximadamente 2,54 cm de diámetro. El alcohol isopropílico se utilizó como el fluido de ensayo. Utilizando el programa Capwin versión 7.73.012 se establecieron los siguientes parámetros según se especifica en la tabla a continuación. Según se utiliza en la presente memoria, tamaño de poro de flujo medio y tamaño de poro se utilizan indistintamente.

	Parámetro	Punto de ajuste
10	Maxflow (cm ³ /m)	200000
	Bubflow (cm ³ /m)	100
	F/PT (antiguo bulbtime)	50
	Minbpress (PSI)	0
	Zerotime (s)	1
15	V2incr (cts)	10
	Preginc (cts)	1
	Retardo de pulso (s)	2
	Maxpre (PSI)	500
	Ancho de pulso (s)	0.2
20	Mineqtime (s)	30
	Presslew (cts)	10
	Flowslew (cts)	50
	Eqiter	3
	Aveiter	20
25	Maxpdif (PSI)	0.1
	Maxfdif (PSI)	50
	Sartp (PSI)	1
	Sartf (cm ³ /m)	500

30 El espesor de membrana se midió colocando la membrana entre las dos placas de un medidor de espesor de tramo Käfer FZ1000/30 Käfer de Messuhrenfabrik GmbH, Villingen-Schwenningen, Alemania. Se reportó el promedio de tres mediciones.

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

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

45 La carga de rotura a la tracción se midió usando una máquina de ensayo de tracción INSTRON 122 equipada con mordazas de cara plana y una célula de carga de 0,445 kN. La longitud medida fue de unos 5,08 cm y la velocidad de la cruceta fue de aproximadamente 50,8 cm/min. Las dimensiones de la muestra fueron aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm. Para las mediciones longitudinales, la dimensión más larga de la muestra se orientó en la dirección de resistencia más alta. Para las mediciones MTS ortogonales, la dimensión mayor de la

muestra se orientó perpendicular a la dirección de resistencia más alta. Cada muestra se pesó utilizando una balanza de Mettler Toledo modelo AG204, a continuación, se midió el espesor utilizando el medidor de tramo Käfer FZ1000/30. A continuación, se ensayaron las muestras individualmente en la máquina de ensayo de tracción. Se midieron tres secciones diferentes de cada muestra. Se reportó el promedio de las tres mediciones de cargas máximas (es decir, la fuerza de pico). Se calcularon las resistencias a la tracción de la matriz longitudinal y transversal (MTS) utilizando la siguiente ecuación: $MTS = (\text{área de la sección transversal/carga máxima}) * (\text{densidad aparente de PTFE})/(\text{densidad de la membrana porosa})$, en donde la densidad aparente de la PTFE se tomó para ser de aproximadamente $2,2 \text{ g/cm}^3$. La rigidez a la flexión se midió siguiendo los procedimientos generales descritos en la norma ASTM D790. A menos que estén disponibles grandes muestras de ensayo, la muestra de ensayo se debe reducir. Las condiciones de ensayo fueron como sigue. Las muestras de valvas se midieron en un aparato de ensayo de flexión de tres puntos empleando postes afilados colocados horizontalmente aproximadamente a 5,08 mm uno de otro. Una barra de acero de aproximadamente 1,34 mm de diámetro que pesa aproximadamente 80 mg se utilizó para provocar la deflexión en la dirección y (hacia abajo) y las muestras no se retuvieron en la dirección x. La barra de acero se colocó lentamente en el punto central de la muestra de membrana. Después de esperar aproximadamente 5 minutos, se midió la deflexión y. La deflexión de vigas elásticas soportadas como anteriormente se puede representar por: $d = F * L^3/48 * EI$, donde F (en Newtons) es la carga aplicada en el centro de la longitud de la viga, L (metros), por lo que $L = 1/2$ de la distancia entre los postes de apoyo y EI es la rigidez a la flexión (Nm). A partir de esta relación se puede calcular el valor de EI. Para una sección transversal rectangular: $I = t^3 * w/12$, donde I = momento de inercia de la sección transversal, t = espesor de la muestra (metros), w = anchura de la muestra (metros). Con esta relación, se puede calcular el módulo de elasticidad promedio en el intervalo medido de deflexión a la flexión.

Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones en las presentes formas de realización sin apartarse del espíritu o alcance de las formas de realización. Por lo tanto, se pretende que las presentes formas de realización cubran las modificaciones y variaciones proporcionadas por esta invención siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una válvula protésica (100) que comprende:

un bastidor (130) de forma generalmente tubular que define varias ventanas de valva (137); y una película (160) que define al menos una valva (140) que se extiende desde cada una de las ventanas de valva cada valva que tiene dos lados de valva (141), una zona central plana (182), una base de valva (143) y un borde libre (142) opuesto a la base de valva, en donde los dos lados de la valva divergen de la base de valva;

en donde cada base de valva se trunca, proporcionando una base de valva relativamente plana; y en donde cada base de valva se define como una línea de unión (145) que es perpendicular a un eje de válvula (X) en la base de valva (143).

2. La válvula protésica (100) de la reivindicación 1, en donde la base (143) de la valva está presente en o adyacente a la intersección con el bastidor (130).

3. La válvula protésica (100) de la reivindicación 1 o 2, en la que la valva (140) se extiende desde los elementos de bastidor (138, 174) del bastidor (130), o en donde la valva se extiende adyacente a los elementos de bastidor y separados de los mismos.

4. La válvula protésica (100) de cualquier reivindicación precedente, una zona truncada se sitúa en la sección de la valva (140) adyacente a la base de valva (143) y en donde la zona de truncamiento se trunca mediante el plano alfa (AP) con el fin de definir la línea de unión (145) de la base de valva (143).

5. La válvula protésica (100) de cualquier reivindicación precedente, en donde cada valva (140) tiene, en esencia, la forma de un trapecio isósceles definido por los dos lados de valva (141), la base de valva (143) y el borde libre de valva (142), y en donde cada ventana de valva (137) está definida por un lado de ventana de valva (133) que es un lado de un elemento de triángulo (174) y otro lado de ventana de valva que es un lado (175) de un elemento triángulo adyacente y en donde cada base de ventana de valva (134) está definida por el elemento base (138), en donde cada ventana de valva (137) define un trapecio isósceles; y

en donde el bastidor de valva (130) define además postes de comisura (136) desde los cuales se extiende el borde libre de valva (142).

6. La válvula protésica (100) de la reivindicación 5, en la que el truncamiento de cada valva (140) se sitúa inferior y exterior a una línea (La) que une los vértices de dos postes de comisura adyacentes (136).

7. La válvula protésica (100) de la reivindicación 5 o 6, en donde la película (160) se acopla a una parte de los lados de la ventana de valva (133) y a la base de la ventana de valva (134) donde la valva (140) se define por la parte de los lados de la ventana de valva (133) y a la base de la ventana de valva (134).

8. La válvula protésica (100) de cualquier reivindicación precedente, en donde cada valva (140) incluye dos regiones laterales (184) en lados opuestos de la zona central (182), en donde la zona central está definida por una forma, en esencia, la de un triángulo isósceles definido por dos lados de la región central (183), la base de valva (143) y el borde libre de valva (142).

9. La válvula protésica de cualquier reivindicación precedente, en donde el bastidor (130) comprende una, dos, tres o más de tres ventanas de valva (137) y valvas correspondientes (140).

10. La válvula protésica (100) de cualquier reivindicación precedente, que comprende tres láminas (140) que se encuentran en un punto triple (148).

11. La válvula protésica (100) de cualquier reivindicación precedente, en donde la válvula protésica comprende una configuración plegada y una configuración expandida para la administración transcáteter.

12. La válvula protésica (100) de cualquier reivindicación precedente, en donde la valva comprende un material polimérico, opcionalmente un en donde la valva comprende un laminado, además opcionalmente en donde el laminado tiene más de una capa de una membrana de fluoropolímero tal como ePTFE; o en donde la valva comprende una película que tiene al menos una capa de membrana de fluoropolímero que tiene varios poros y un elastómero presente en, en esencia, todos los poros de al menos una capa de membrana de fluoropolímero opcionalmente, en donde la película comprende menos de aproximadamente el 80% de la membrana de fluoropolímero en peso o en donde el elastómero comprende (per) fluoroalquilviniléteres (PAVE) o un copolímero de tetrafluoroetileno y perfluorometilvinil éter.

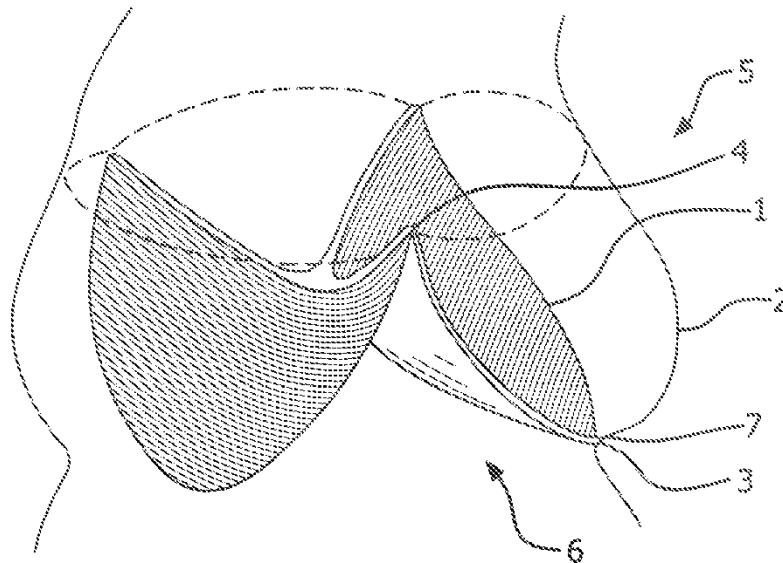


FIG. 1A

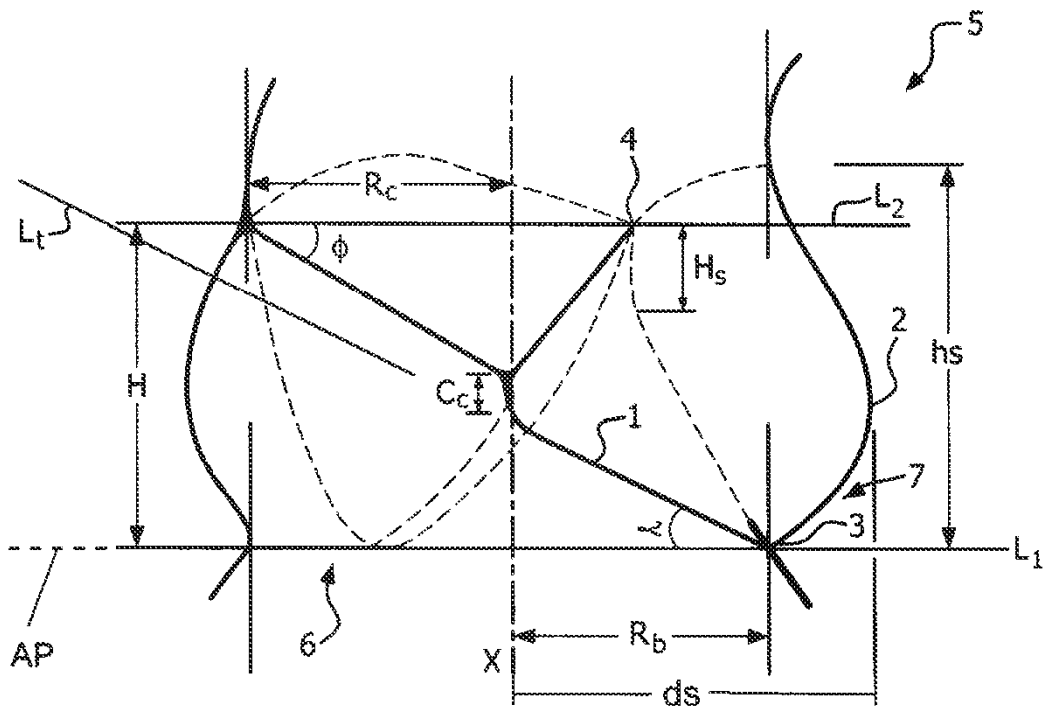


FIG. 1B

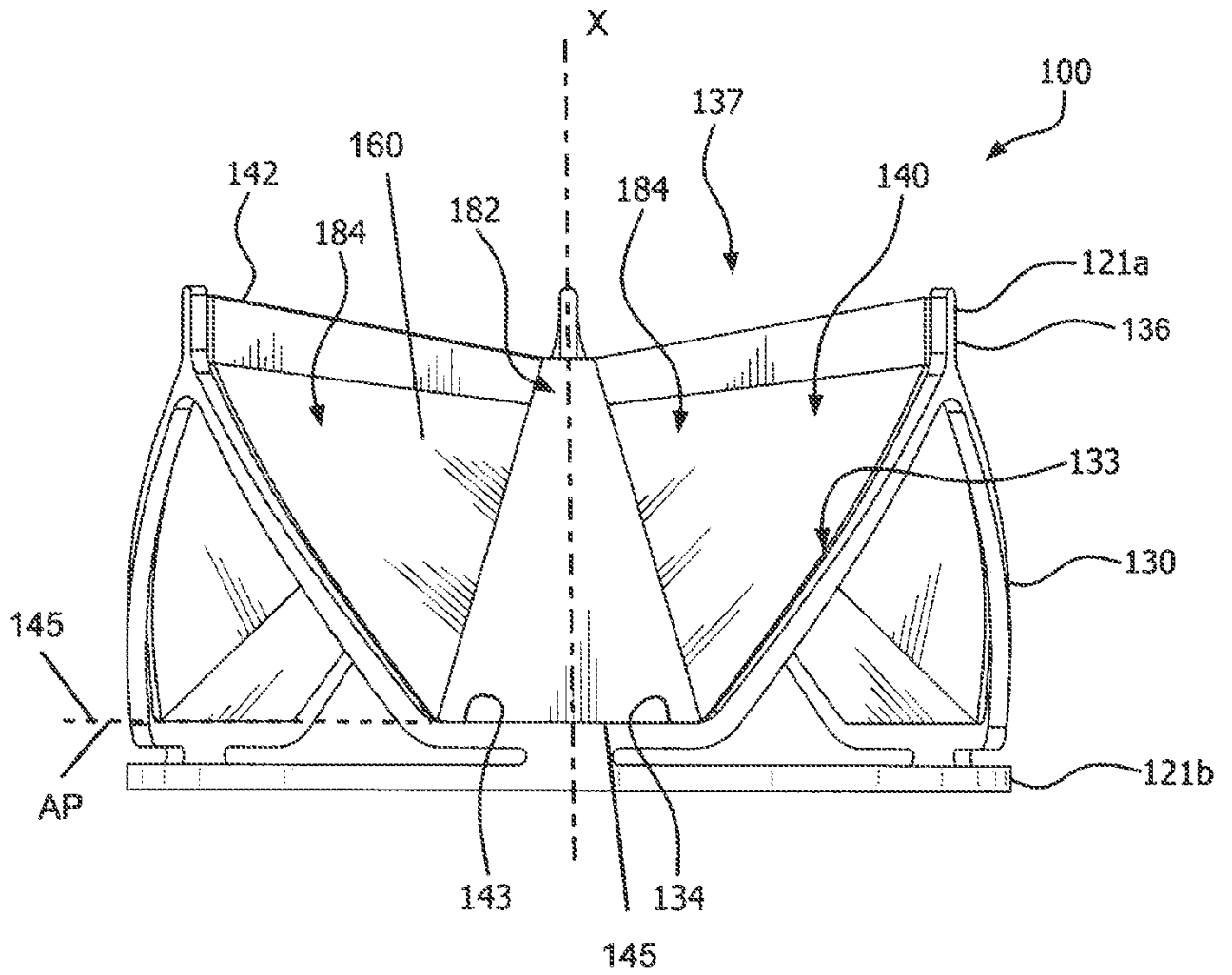


FIG. 2A

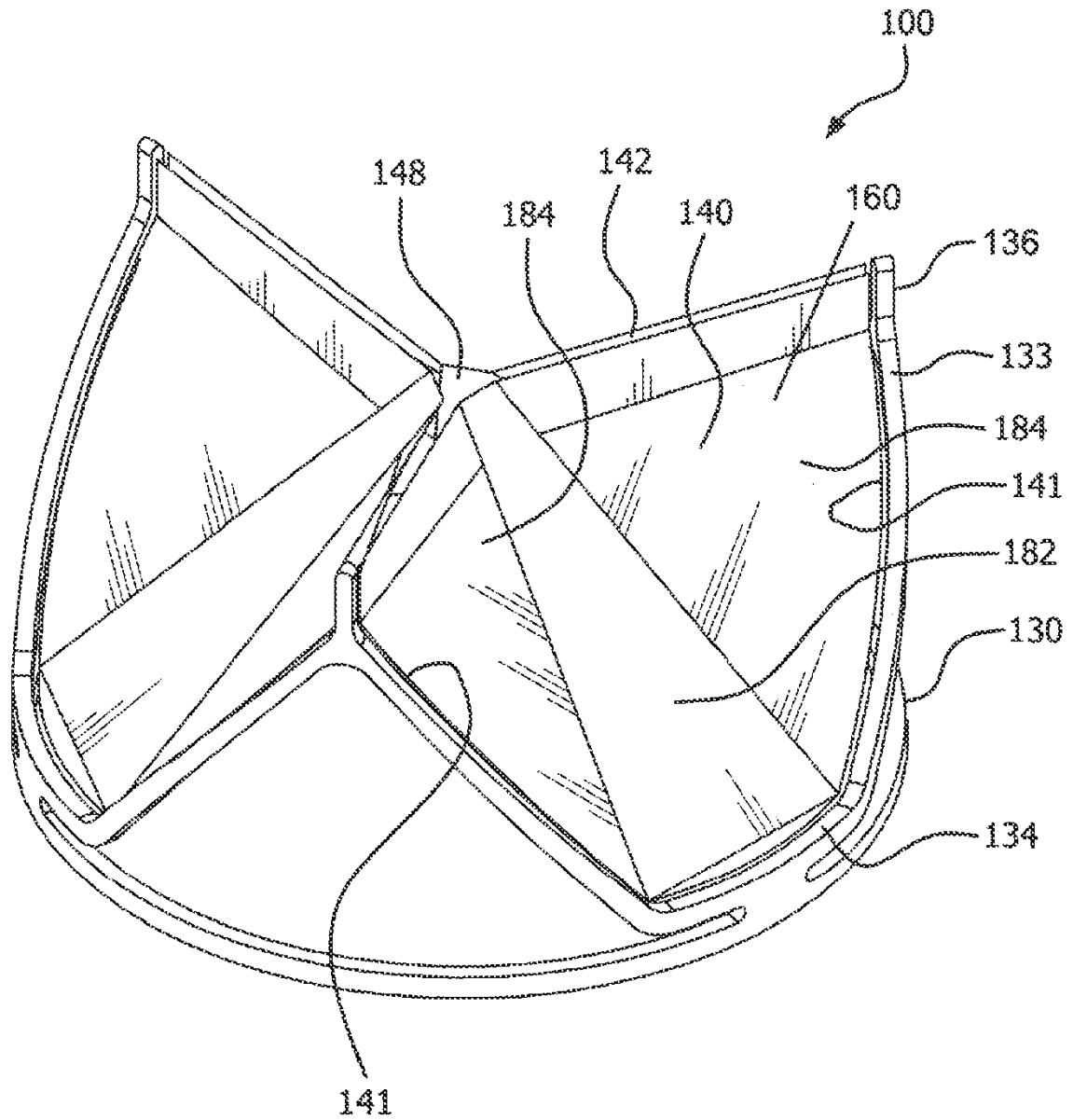


FIG. 2B

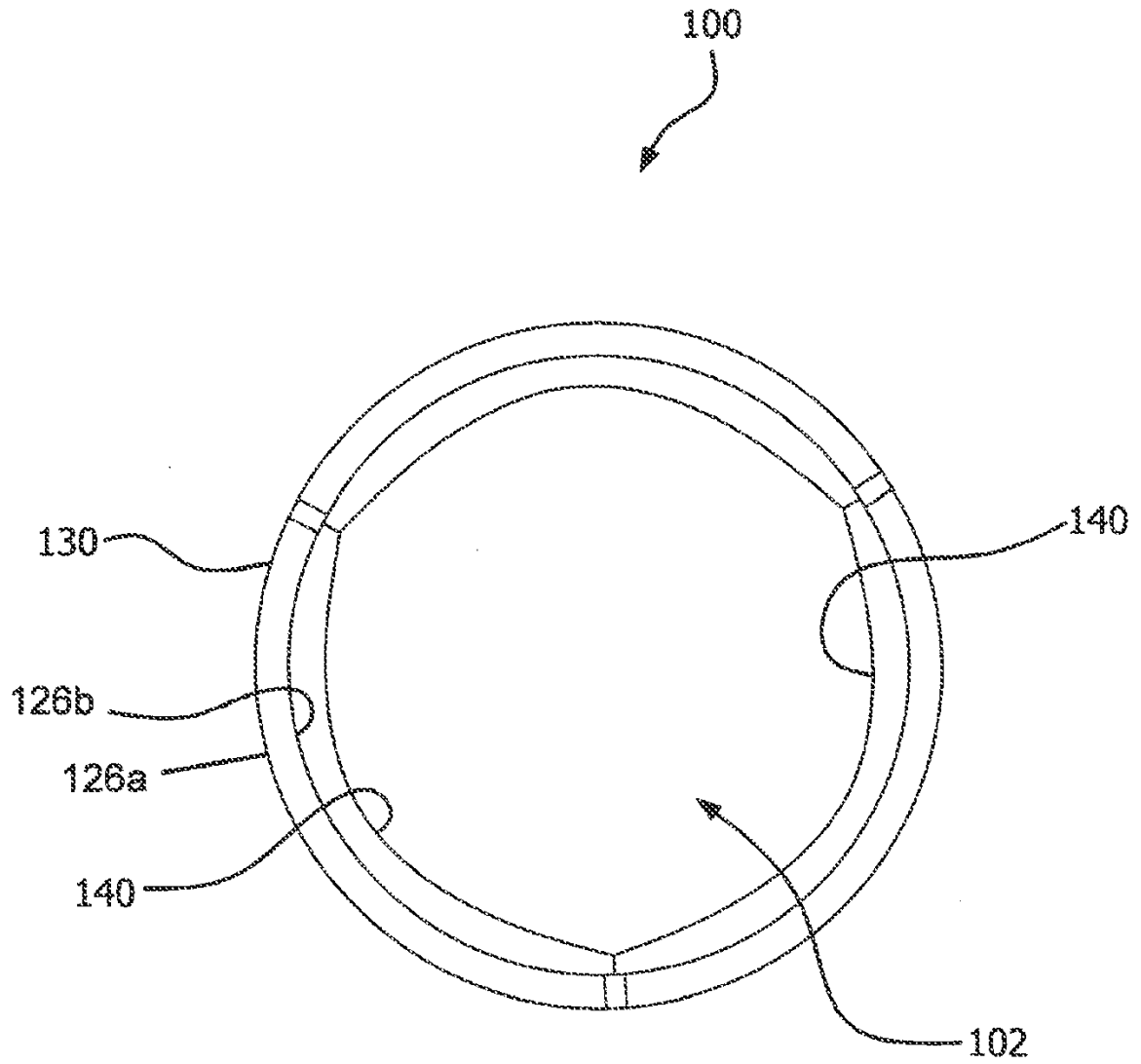


FIG. 2C

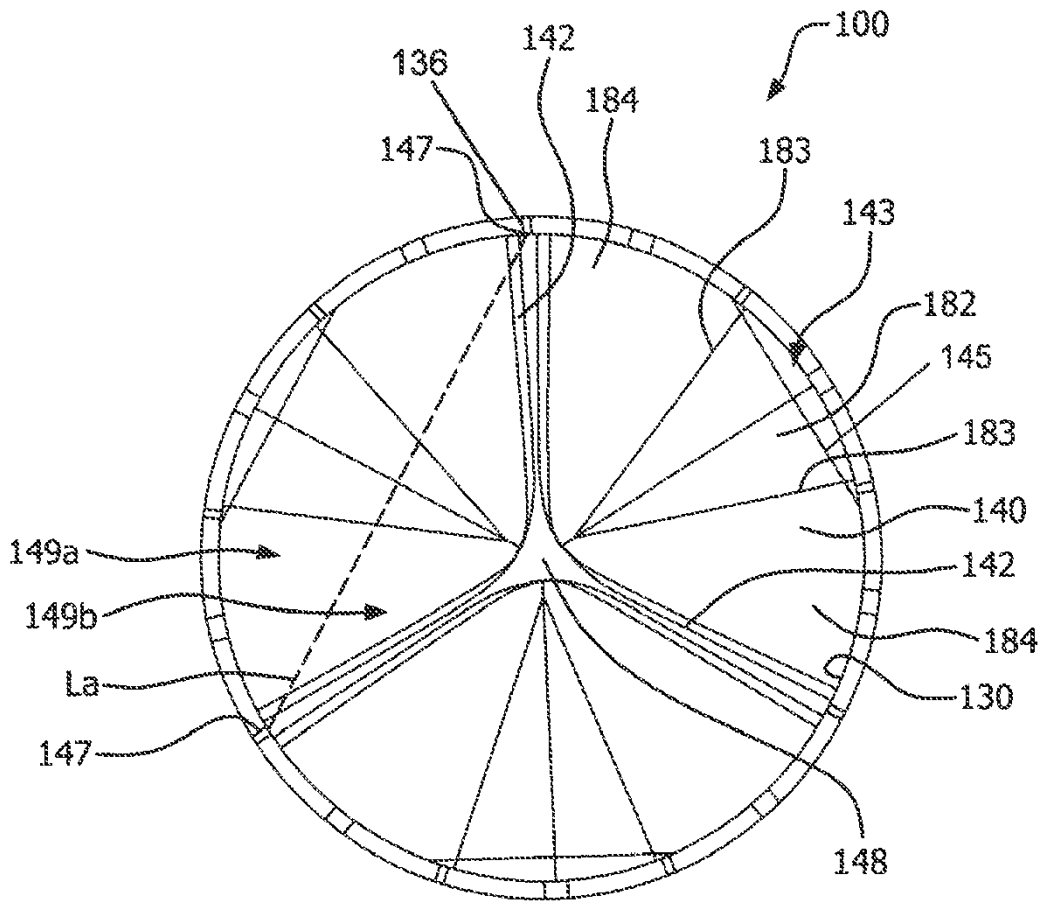


FIG. 2D

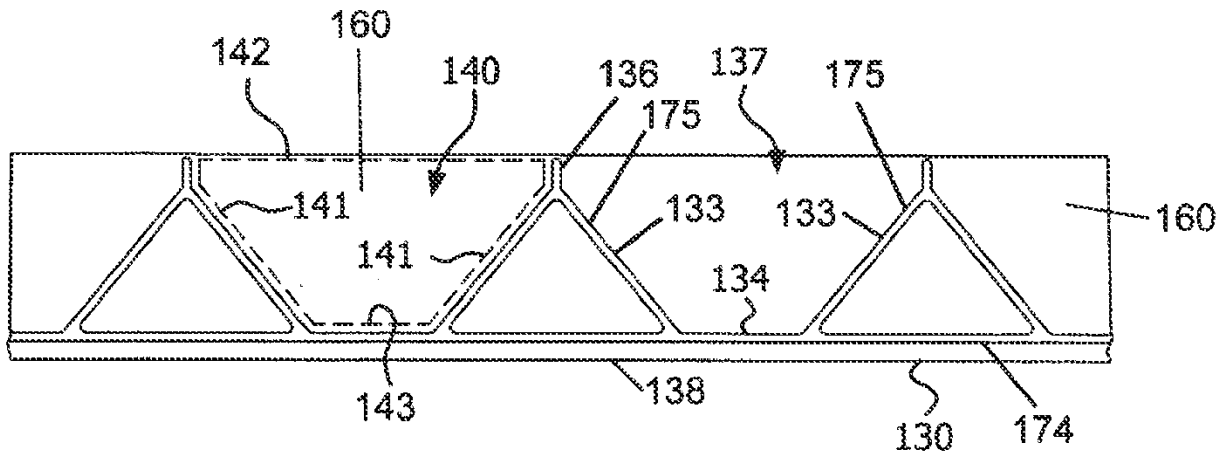


FIG. 3

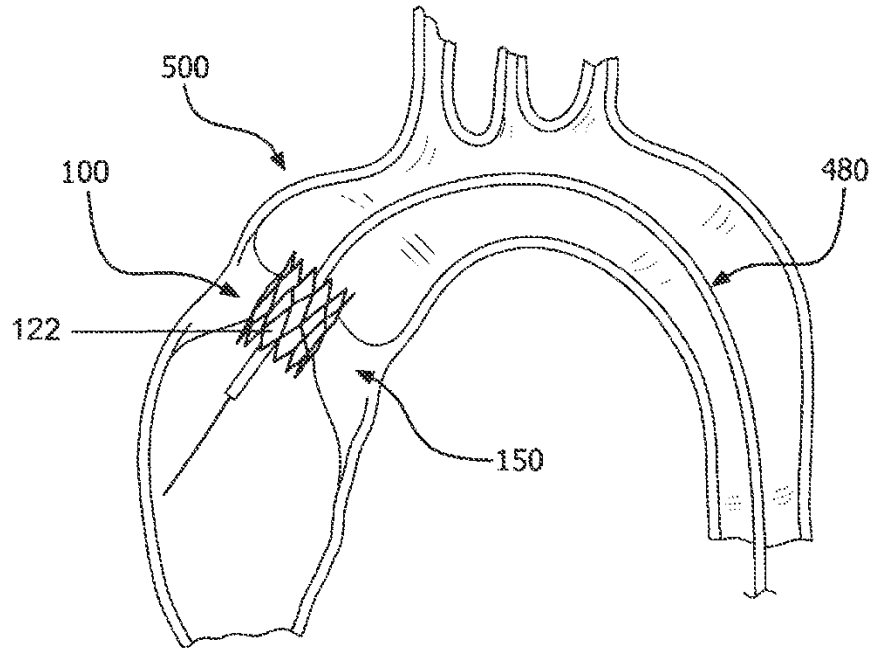


FIG. 4A

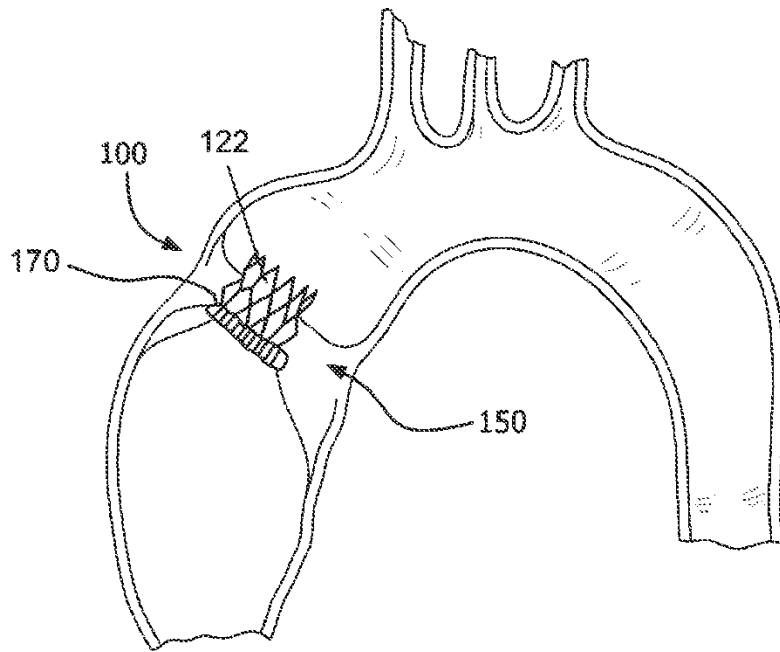


FIG. 4B

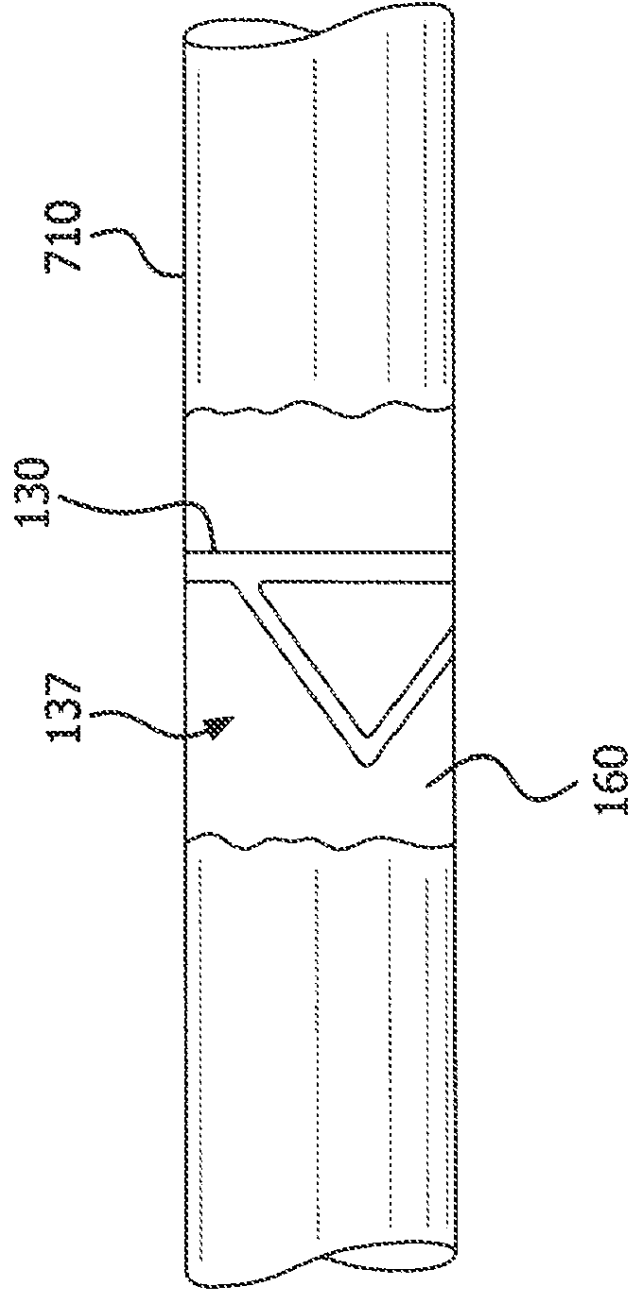


FIG. 5

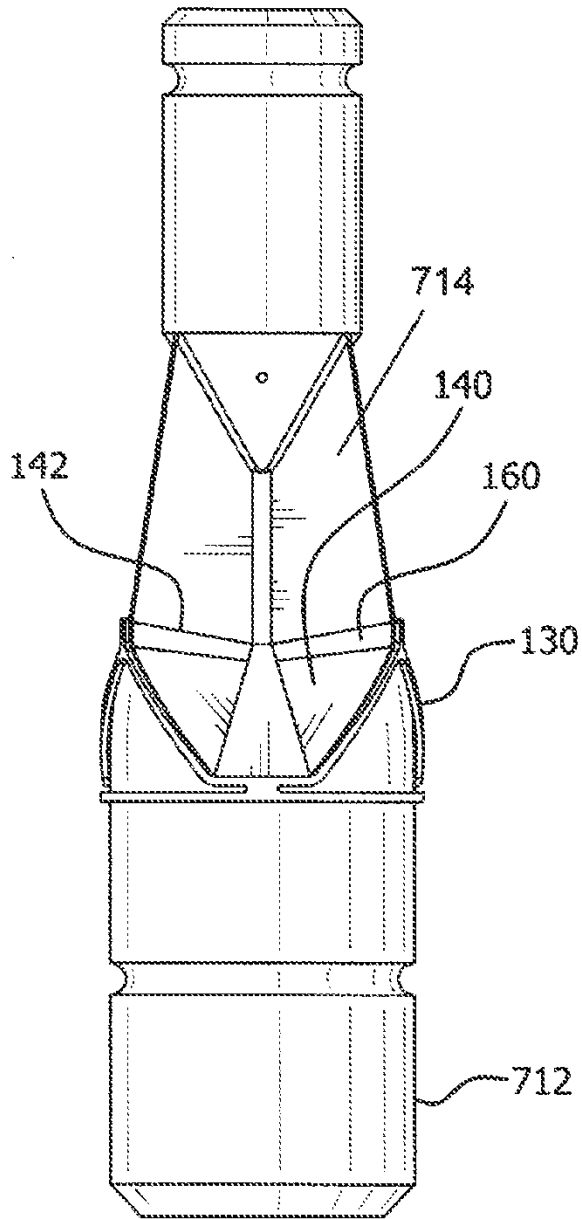


FIG. 6A

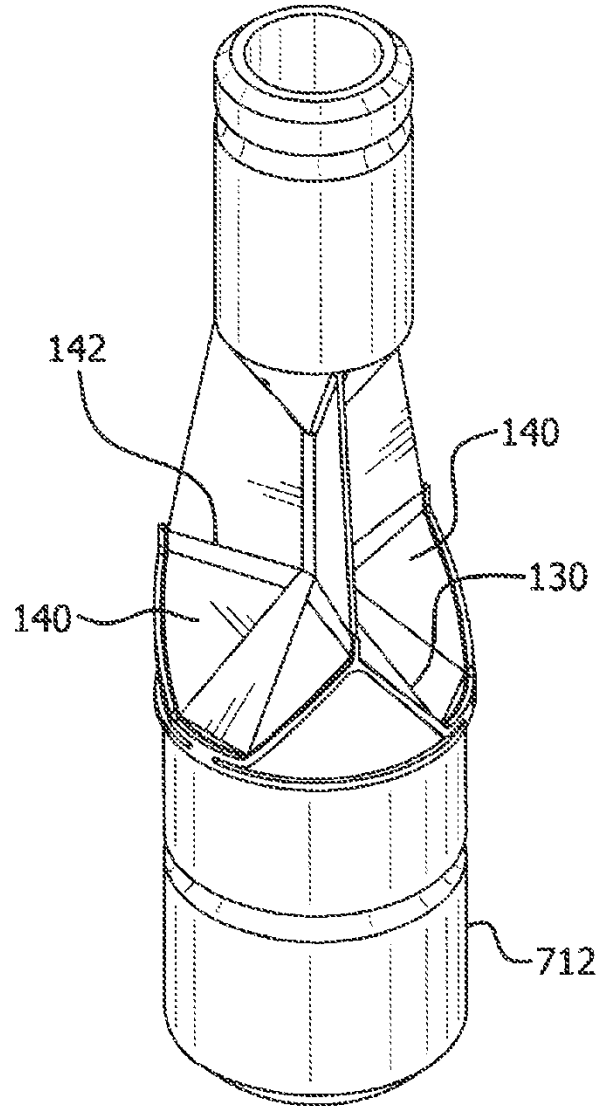


FIG. 6B