

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 876**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/36** (2006.01)

**A01N 1/02** (2006.01)

**A61F 2/24** (2006.01)

**A61F 2/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2014 PCT/US2014/051856**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15031124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2014 E 14761743 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3038664**

54 Título: **Válvula transcatéter con tejido liofilizado**

30 Prioridad:

**29.08.2013 US 201361871356 P**

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

**16.09.2020**

73 Titular/es:

**ST. JUDE MEDICAL, CARDIOLOGY DIVISION,  
INC. (100.0%)**

**177 East County Road B  
St. Paul, MN 55117, US**

72 Inventor/es:

**VENKATASUBRAMANIAN, RAMJI T. y  
AHMANN, KATHERINE A.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 782 876 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**

Válvula transcáteter con tejido liofilizado

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La solicitud presente reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos Nº 61/871,356 presentada el 29 de agosto de 2013.

**Antecedentes de la invención**

10 El cuerpo humano contiene varias válvulas, de las que quizás las mejor conocidas sean las válvulas coronarias. Estas válvulas pueden sufrir afecciones congénitas o enfermedades que pueden forzar su reparación o sustitución. Existen varias válvulas de sustitución, algunas sintéticas y otras hechas con tejido flexible de origen biológico. Las últimas válvulas, conocidas en esta memoria en general como "válvulas de tejido", plantean varios desafíos. Primero, el tejido utilizado no debe causar una respuesta inmune cuando es implantado en un paciente humano o animal. En segundo lugar, el tejido y, de hecho toda la válvula, deben ser estériles. En tercer lugar, las válvulas de tejido deben ser estables durante su almacenamiento hasta su uso. Y, el tejido utilizado debe ser adecuadamente duradero para resistir el uso prolongado y millones de ciclos de apertura y cierre bajo presión circulatoria sin experimentar fallos.

15 Los requisitos complejos que se imponen al tejido utilizado en las válvulas aumentan a medida que se desarrollan nuevas generaciones de válvulas de tejido "plegable". Algunas válvulas nuevas pueden ser implantadas utilizando técnicas quirúrgicas más mínimamente invasivas, tales como una técnica transapical o transfemoral. Dichas válvulas, incluidas las válvulas de sustitución de válvula transaórtica ("TAVR") descritas recientemente, requieren los mismos requisitos de rendimiento en los tejidos que otras válvulas de tejido. Pero, además, los tejidos utilizados deben ser capaces de ser comprimidos hasta un perfil lo suficientemente pequeño para permitir una introducción transvascular. Y deben ser lo suficientemente robustos para resistir las tensiones que pueden surgir al ser montados en un stent o balón autoexpandible o expansible e implantados utilizando técnicas relevantes.

20 Técnicas que pueden ayudar en la producción de válvulas de tejido para mejorar cualquiera de estas propiedades: mejora del costo de producción y/o mejor facilidad de uso, son deseables y buscadas.

25 La deshidratación química y la liofilización del tejido cardíaco utilizado en el tejido valvular son conocidas en la técnica. Algunas descripciones relacionadas con la deshidratación o la liofilización pueden ser encontradas en las patentes de los Estados Unidos Nº 8,105,375; 8,007,992; 6,277,555; 6,534,004 y las patentes de los Estados Unidos Nº 13/189,036 y 13/038,361.

**Resumen breve de la invención**

30 La invención según se define en la reivindicación 1 está ampliamente destinada a métodos para fabricar sus válvulas de tejido o componentes, en donde al menos parte del tejido es preparado por liofilización (congelado en seco). La liofilización del tejido puede ocurrir antes o después de la construcción de un conjunto de válvula o antes o después del montaje de la válvula de tejido. Por tanto, en una realización, el tejido "húmedo" (tejido bioprotésico antes de la liofilización) es fijado a un soporte para construir un conjunto de válvula en el soporte y a continuación toda la válvula del tejido resultante es liofilizada. En otra realización, el tejido "húmedo" es utilizado para construir un conjunto de válvula "húmedo". Este conjunto de válvula "húmedo" es fijado primero y toda la válvula de tejido resultante es liofilizada.

35 Para mayor claridad, la expresión "válvula", según se usa en la memoria presente, se refiere a una estructura completa y operable que puede ser implantada en un paciente que lo necesite. Las expresiones "implantado" o "implantación" tal como se usan en la memoria presente se refieren a un asentamiento completo y a largo plazo de una válvula en un paciente. Una válvula puede ser una válvula quirúrgica, una válvula TAVR o cualquier otra estructura de válvula. Una "válvula de tejido" es una válvula que incluye al menos algo de tejido de origen biológico (también conocido en esta memoria y en general como "tejido bioprotésico"). Un "conjunto de válvula" según se usa en la memoria presente es una estructura que está hecha de, en parte al menos, tejido, y opera para medir o restringir el flujo del fluido durante al menos un período de tiempo, pero no incluye otras estructuras tales como un stent que con frecuencia se usa para dar soporte al montaje. Por tanto, una válvula de tejido para fines actuales es una válvula que incluye un conjunto de válvula compuesto al menos por algo de tejido bioprotésico. La válvula de tejido puede incluir, y con frecuencia incluye, otras estructuras, tales como un stent de soporte. Las válvulas según la invención presente pueden ser utilizadas en el corazón como sustitución de una de las válvulas nativas que se encuentran en el corazón, tales como las válvulas aórtica o mitral. No obstante, estas válvulas no están limitadas a éstas y pueden ser utilizadas en otros vasos, incluidos los vasos sanguíneos.

40 Un ejemplo de un método para fabricar una válvula de tejido incluye fijar un conjunto de válvula que comprende al menos una valva a una superficie interior de un soporte configurado para ajustarse dentro de un vaso sanguíneo al menos. El método incluye además liofilizar el conjunto de válvula. Según la invención, la fijación se realiza antes de la liofilización. En algunas realizaciones, el conjunto de válvula liofilizado resultante puede tener un contenido de humedad de aproximadamente el 10% o menos, el 5% o menos, o un 1% o menos. Además, el conjunto de válvula

- 5 liofilizada puede incluir aproximadamente el 5% o menos, el 2% o menos, o un 1% o menos de disolvente orgánico residual en peso del conjunto de válvula liofilizada. En algunas realizaciones, el conjunto de válvula puede incluir además un manguito al menos, donde la al menos una valva y un manguito están fijados por separado a la superficie interior del soporte. En una realización, el conjunto de válvula puede ser liofilizado después de que una valva y manguito al menos sean fijados a una superficie interior del soporte. Se puede usar cualquier técnica de liofilización. En una realización, el tejido es liofilizado mediante un procedimiento que implica lavar/remojar tejido bioprotésico en una solución, tal como una solución salina, con o sin un lioprotector o crioprotector, seguido de liofilización. Se puede utilizar cualquier tejido bioprotésico, incluido, sin limitación, tejido que ha sido reticulado o "fijado", tal como mediante el uso de glutaraldehído y/o tratado para reducir la calcificación.
- 10 En un aspecto, las válvulas de tejido son las producidas por cualquiera de los procesos descritos en esta memoria. En particular, se contempla una válvula de tejido que comprende un soporte y un conjunto de válvula fijado, ya sea creado en el soporte a partir de componentes de tejido "húmedo" o de un conjunto de válvula "húmedo" completamente montado, en el que se contempla la liofilización de toda la válvula de tejido resultante. También lo es una válvula de tejido que comprende un soporte y un conjunto de válvula fijado creado en el soporte ya sea a partir de tejido previamente liofilizado o de un conjunto de válvula previamente liofilizado.
- 15 Un ejemplo de una válvula de tejido incluye un stent configurado para estar ajustado dentro de al menos un vaso sanguíneo y tener una configuración colapsada, una configuración expandida y una superficie interior. Un conjunto de válvula liofilizada está fijado a la superficie interior y tiene al menos una valva que tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 10% o menos, el 5% o menos, o un 1% o menos. En una realización, la válvula de tejido puede estar configurada para estar ajustada dentro de un dispositivo de administración que tiene un diámetro menor cuando está en la configuración plegada respecto al diámetro de una válvula idéntica sin un conjunto de válvula liofilizada. En otra realización, la válvula de tejido puede estar configurada para que no se pueda enfundar y se pueda volver a enfundar parcialmente desde el dispositivo de administración. En otra realización más, el conjunto de válvula puede incluir al menos un manguito, y la al menos una valva y un manguito pueden estar fijados por separado a la superficie interior del stent. El manguito del conjunto de válvula puede tener además un contenido de humedad de aproximadamente el 10% o menos, el 5% o menos, o un 1% o menos en peso.
- 20 También se contempla cualquiera de las válvulas de tejido anteriores esterilizadas y empaquetadas para envío y/o implantación. De hecho, debido a que las válvulas de tejido no necesitan ser enviadas o almacenadas en una solución para impedir que el tejido se seque, las válvulas de tejido pueden estar precargadas en dispositivos de administración con el conjunto completo en un paquete estéril para que puedan ser reconstituidas antes de su uso o in situ por sangre u otros fluidos en el cuerpo del paciente (es decir, biofluidos) durante la implantación. En algunas realizaciones, estas válvulas de tejido liofilizado, debido a estar liofilizadas, son cargadas en un dispositivo de administración de menor diámetro que el que podría ser usado para suministrar una válvula de tejido "húmedo" que de otra manera sería idéntica. Alternativamente, dichas válvulas, si no están precargadas, pueden ser cargadas en un dispositivo de administración de diámetro relativamente más pequeño.
- 30 Un ejemplo de una válvula de tejido empaquetada lista para la reconstitución incluye un paquete que tiene una periferia exterior que define un espacio interior. El espacio interior tiene un entorno que es sustancialmente seco y estéril. La válvula de tejido incluye un soporte configurado para estar ajustado dentro de al menos un vaso sanguíneo y un conjunto de válvula liofilizada fijado a una superficie interior de dicho soporte. La válvula de tejido seco está confinada dentro del paquete. En una realización, la válvula de tejido empaquetada puede incluir un dispositivo de administración. En otra realización, el tejido empaquetado puede estar precargado dentro del dispositivo de administración.
- 40 En otro aspecto, se contempla la reconstitución parcial o completa de cualquiera de las válvulas tisulares anteriores. En una realización, la válvula de tejido comprende un conjunto de válvula liofilizada fijada a un stent que puede volver a ser enfundada, con la válvula de tejido resultante cargada en un dispositivo de administración que permite volver a enfundar. El soporte y el conjunto de válvula están configurados de manera cooperativa de manera que el conjunto de válvula puede estar al menos parcialmente expuesto cuando está en un dispositivo de administración, al menos parcialmente reconstituido, enfundado/vuelto a enfundar y/o implantado. Esto permite que el equipo quirúrgico exponga el conjunto de válvula ya sea para una reconstitución al menos parcial antes de la implantación o dentro del paciente durante la implantación. En un aspecto adicional de esta realización, el soporte está estructurado de tal manera que el conjunto de válvula puede ser expuesto para una reconstitución al menos parcial sin exponer completamente el equilibrio del soporte. También se contempla la reconstitución completa mientras está parcialmente expuesto. En una realización adicional, una válvula de tejido que no está precargada en un dispositivo de administración es reconstituida al menos parcialmente y a continuación es prensada y cargada en un dispositivo de administración.
- 50 Alternativamente, se contemplan métodos para reconstituir una válvula de tejido compuesta de tejido liofilizado in situ (en el paciente) sin que caigan dentro de la invención. Dichos métodos comprenden los pasos de introducir la válvula cargada en un dispositivo de administración en un vaso de un paciente que lo necesite, desenfundando parcialmente la válvula de tejido en el paciente de manera que sustancialmente todo el conjunto de válvula quede expuesto durante un tiempo suficiente para permitir que el conjunto de válvula se reconstituya al menos parcialmente e implantar la válvula de tejido. En una realización adicional, la operabilidad del conjunto de válvula es verificada o evaluada durante
- 60

o después de una reconstitución al menos parcial, pero antes de la implantación. En otra realización, la válvula de tejido es completamente reconstituida después de la implantación.

5 En otra realización más, el conjunto de válvula puede ser reconstituido al menos parcialmente mientras está completamente enfundado. La reconstitución parcial mientras está completamente enfundado puede conseguirse irrigando el soluto a través del dispositivo de administración antes de la implantación.

**Descripción breve de los dibujos**

Éstas y otras características, aspectos y ventajas de la invención presente se entienden mejor respecto a la descripción siguiente, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos que las acompañan, en las que:

La Figura 1 es una válvula de tejido TAVR ejemplar que puede incluir un conjunto de válvula liofilizada.

10 La Figura 2 es un diagrama de flujo de varias realizaciones que no caen dentro de la invención de un método para fabricar la válvula de tejido TAVR de la Figura 1).

La Figura 3 es un diagrama de flujo de varias realizaciones de un método que cae bajo la invención de fabricar la válvula de tejido TAVR de la Figura 1).

15 La Figura 4 es un diagrama de flujo de métodos alternativos de empaquetamiento de la válvula de tejido TAVR para envío e implantación, ya sea en una configuración precargada o en una configuración independiente.

La Figura 5 es un diagrama de flujo de diversas realizaciones de un método de reconstitución de la válvula de tejido TAVR en la configuración precargada que no cae dentro de la invención

La Figura 6 es un diagrama de flujo de varias realizaciones de una que no es conforme con la invención de reconstituir la válvula de tejido TAVR en la configuración independiente.

20 **Descripción detallada**

La liofilización de diversas formas de tejido para ser usado en estructuras protésicas de válvulas cardíacas, cuyos ejemplos están descritos en la memoria presente, ofrece una serie de ventajas posibles. Debido a la reducción del líquido, la válvula de tejido resultante puede adoptar un tamaño relativamente más pequeño en comparación con la misma válvula con tejido "húmedo", lo que puede permitir que sea suministrada mediante un catéter de menor diámetro. El hecho de que el tejido bioprotésico esté liofilizado puede facilitar además el "prensado" en un dispositivo de administración por parte del fabricante. Esto también puede tener como resultado la capacidad de usar un catéter de administración más pequeño porque se pueden emplear técnicas de prensado y carga exactas y congruentes para proporcionar una configuración óptima. Este proceso constante puede permitir una reducción en el error del operador y puede aumentar significativamente la conveniencia para el equipo quirúrgico.

30 Además, una válvula protésica con tejido liofilizado puede no necesitar ser almacenada y/o enviada en una solución de esterilización e hidratación, lo que puede hacer que la fabricación y el transporte sean menos costosos, el almacenamiento y el uso sean más convenientes, y puede tener como resultado menos desechos químicos para eliminar. Además, el proceso de liofilización puede permitir que los conservantes químicos y los deshidratantes sean eliminados del uso por completo o, si son usados, se eliminen significativamente del tejido antes de la liofilización o durante el proceso de liofilización. Por tanto, la liofilización puede proporcionar garantías adicionales de que el tejido liofilizado puede ser introducido en el paciente sustancialmente libre de, por ejemplo, productos químicos deshidratantes.

40 De hecho, debido a que dichas válvulas de tejido no necesitan ser enviadas o almacenadas en una solución para impedir que el tejido se seque, las válvulas de tejido pueden ser precargadas en dispositivos de administración con el conjunto completo en un paquete estéril de manera que puedan ser reconstituidas inmediatamente antes de ser usadas o in situ mediante sangre u otros fluidos en el cuerpo del paciente durante la implantación.

45 La Figura 1 representa una válvula 10 de tejido TAVR a modo de ejemplo que incluye un stent 20 y un conjunto de válvula 30. El conjunto de válvula 30 puede incluir un manguito 31 y al menos una valva 32. En esta ilustración particular, la valva 32 es fijada al manguito 31 al ser cosida al manguito 31 mediante una sutura (no mostrada). De esta manera, múltiples valvas 32 pueden ser fijadas también al manguito 31 para formar un conjunto de válvula 30. En el caso ilustrado, se proporcionan tres valvas semilunares 32 como parte del conjunto de válvula y esta estructura imita la estructura de la válvula aórtica nativa y es adecuada para reemplazar la válvula aórtica nativa de un paciente. En otras disposiciones, las valvas 32 pueden estar fijadas a la estructura del stent 20 por medio de suturas cosidas a través del manguito 31. Es posible también que tanto el manguito 31 como las valvas 32 estén fijadas al stent 20 tal como en las características de comisura 25.

50 El conjunto de válvula 30 puede estar hecho de cualquier material adecuado para su uso en la construcción de válvulas. Pero para los propósitos presentes, incluye al menos algo de tejido. Por tanto, el conjunto de válvula 30 puede estar hecho completamente de tejido o combinaciones con diversos materiales sintéticos. El tejido bioprotésico

no debe causar una respuesta inmune adversa, debe ser adecuado para su propósito y construcción pretendidos, y debe ser susceptible de liofilización. Dichos tejidos pueden tener su origen en cualquier especie, incluidas, sin limitaciones, vaca, cerdo, caballo, perro, primate o, en circunstancias apropiadas, pueden ser humanos. Los tejidos específicos que pueden ser usados incluyen, nuevamente, sin limitaciones, cualquier vaso sanguíneo, tejido pericárdico, tejido muscular cardíaco, duramadre y similares. Se puede usar más de una especie y tipo de tejido en un conjunto de válvula.

El tejido, ya sea como parte de una válvula de tejido, de un conjunto de válvula o de los componentes individuales de un conjunto de válvula, puede ser liofilizado de manera que el tejido liofilizado resultante tenga un contenido de humedad residual de aproximadamente el 10% en peso o menos del tejido "seco". El contenido de humedad (en peso) puede ser medido dividiendo la diferencia entre el peso del tejido procesado y el peso del tejido completamente seco por el peso del tejido procesado (que puede ser multiplicado por 100 para llegar a un porcentaje). El peso del tejido procesado es el peso del tejido procesado por liofilización según se ha descrito anteriormente en esta memoria (o el tejido "seco"). El peso del tejido completamente seco es el peso del tejido que está completamente seco de toda la humedad residual, que puede ser determinado sometiendo una muestra de prueba del tejido "seco" al calor de secado dentro de una cámara de prueba de un volumen predeterminado. En dicho procedimiento, un detector de humedad puede medir la humedad perdida durante el secado por calor del tejido de muestra. Una medida alternativa del contenido de humedad puede ser el porcentaje de sólidos del tejido. Cuando se usa dicho estándar de medición, el porcentaje de sólidos del tejido liofilizado resultante es de aproximadamente el 90% en peso o más. Debe ser tenido en cuenta que la "humedad" en este contexto se refiere al agua y/o a cualquier contenido líquido en y dentro del tejido del que se compone. En algunas realizaciones, el contenido de humedad residual es del 5% o menos. En otra realización, el contenido de humedad residual es el 1% en peso o menos. En algunas realizaciones, la cantidad de disolventes orgánicos residuales debe ser inferior al 5% en peso del tejido seco o menos. En otra realización, la cantidad de disolventes orgánicos presentes es inferior al 2% en peso o en otras realizaciones, inferior al 1% en peso del tejido seco,

Se puede usar cualquier técnica de liofilización para convertir tejido "húmedo", conjuntos de válvula "húmedos" y válvulas de tejido "húmedo" en tejido "seco", conjuntos de válvula "secos" y válvulas de tejido "seco". Estas técnicas implican generalmente congelar el conjunto de válvula secando a continuación el conjunto de válvula congelada para promover la sublimación.

En algunos casos, el tejido protésico usado en un conjunto de válvula considerado en esta memoria puede ser tratado para reticular o "fijar" el tejido. Esto puede ser conseguido mediante una serie de técnicas tales como las descritas en las patentes de los Estados Unidos Nº 7,559,953; 6,547,827; 5,746,775 y 7,918,899. Además, el tejido protésico utilizado para producir un conjunto de válvula puede ser tratado para reducir o mitigar la calcificación. Los procesos conocidos para mitigar la calcificación en un tejido de implante bioprotésico incluyen los descritos en las patentes de los Estados Unidos Nº 7,972,376; 7,579,381; RE40570; 5,746,775; 7,214,344; 7,029,434; 6,878,168; 6,561,970; y las publicaciones de patente de los Estados Unidos Nº 2008/0302372; y 2009/0164005. Cada uno de estos tratamientos puede ser realizado antes o después de la liofilización y en cualquier orden. Sin embargo, normalmente se realizan antes de la liofilización y la fijación se produce antes del tratamiento contra la calcificación.

Los componentes individuales de un conjunto de válvula, tales como una valva y un manguito, pueden ser formados mediante corte criogénico, corte por láser o corte a presión de los materiales antes mencionados en la forma y grosor deseados. Como ejemplo, se pueden encontrar algunas técnicas conocidas para cortar y formar tejido en los documentos de los Estados Unidos 7,141,064 y 2011/1328167. Esto puede ser realizado ya sea antes o después de la liofilización, pero, según la invención, antes de la liofilización.

El stent 20 puede incluir un extremo proximal 21, un extremo distal 22, una sección anular 23, una sección aórtica 24 y una pluralidad de características de comisura 25. Debe ser tenido en cuenta que las expresiones "proximal" y "distal" son expresiones relativas y se usan en esta memoria para referirse cerca del profesional médico (proximal) o más alejado (distal). Por tanto, en un administración transapical, la sección anular 23 de la válvula TAVR de la Figura 1 puede ser adyacente a un extremo proximal (mostrado como el extremo distal 22), y la sección aórtica 24 puede ser adyacente a un extremo distal (mostrado como el extremo proximal 21). Pero, según se muestra en la Figura 1, la válvula de tejido 10 está diseñada para el administración transvascular y la sección anular 23 es adyacente al extremo distal 22 y la sección aórtica 24 es adyacente al extremo proximal 21.

El stent 20 puede estar formado por una pluralidad de montantes de interconexión 26 que definen celdas individuales 27. El stent 20 es plegable para reducir el diámetro total de la válvula de tejido 10. Como tal, la válvula de tejido 10 puede tener una configuración colapsada y una configuración expandida y estar hecha de un material reversiblemente deformable para facilitar la capacidad de plegarse y de expandirse. Los ejemplos de material deformable reversiblemente pueden ser un metal con memoria, tal como el nitinol, o un polímero con memoria de forma. En otras realizaciones, el stent 20 puede ser meramente expandible, no reversible. El stent 20 puede ser fabricado con cualquier técnica convencional, tal como cortar con láser un tubo de nitinol.

El stent o la estructura de soporte no necesitan estar hechos de los materiales ni tener la construcción ilustrada en la Figura 1. Se puede utilizar cualquier tamaño, forma o configuración. Estos incluyen, sin limitación, los ilustrados en las siguientes publicaciones, en las que todas ellas describen válvulas que podrían ser rediseñadas como válvulas de

tejido utilizando tejido liofilizado: patentes N° 5,411,552; 6,004,330; 6,168,614; 6,582,462; 6,830,584; 7,018,406; 7,468,073; 7,503,929; 7,914,569; 7,914,575; 7,993,394; 8,002,825; 8,114,155; 8,123,800; 8,206,438; 8,236,045; 8,454,686; 8,454,685; 8,348,996; 8,398,058; patente reemitida de los Estados Unidos N° RE42,395; publicaciones de los Estados Unidos N° 2009/0157175; 2010/0049313; 2012/0089223; 2012/0123529 2012/0296418; 2012/0303113; y la publicación AU N° 2010/311811.

La estructura particular del stent 20, en combinación con el conjunto de válvula 30, según se ilustra en la Figura 1, permite que el conjunto de válvula 30 quede expuesto y se verifique su funcionamiento antes de que sea implantada la válvula de tejido 10. Si el conjunto de válvula 30 no está funcionando completamente, la posición relativa de la válvula de tejido 10 es subóptima, o la válvula de tejido 10 necesita ser vuelta a enfundar dentro de un dispositivo de administración por alguna otra razón, esta estructura lo permite. Como ejemplo de una válvula de tejido que se puede volver a enfundar, véase la publicación de los Estados Unidos N° 2012/20053681.

Algunas condiciones representativas de liofilización que pueden ser utilizadas en varios métodos para fabricar tejido liofilizado para ser usadas en una válvula cardíaca protésica, tal como la que se muestra en la Figura 1 pueden incluir: 1) congelar el conjunto de válvula a -20 grados C durante al menos 12 horas seguido de una sola etapa de secado al vacío, por ejemplo, a 150 mTorr a temperatura ambiente (20 - 25 grados C) durante 15 - 20 horas; 2) congelar a -70 grados C durante al menos 2 horas seguido de recocado (congelar a una temperatura elevada como -20 grados C durante al menos una hora y a continuación volver a congelar a -70 grados C durante al menos 2 horas más seguido de secado a una presión reducida de aproximadamente 750 mTorr; 3) Congelar aproximadamente a -40 grados C seguido de recocado según se consideró anteriormente y volver a congelar aproximadamente a -40 grados C durante al menos 2 horas y a continuación secar en dos etapas a -5 grados C a 160 mTorr seguido de secado secundario a 20 - 25 grados C y 160 mTorr durante al menos 2 horas, también se pueden utilizar varias combinaciones de estos y otros parámetros, o los procesos utilizados en serie.

Antes de la liofilización, el tejido puede ser bañado en una solución. Generalmente se pueden usar soluciones comúnmente utilizadas para la liofilización de tejidos. Un sistema solvente útil es la solución salina. La solución salina está compuesta generalmente de agua destilada y/o desionizada y cloruro de sodio en una concentración que varía desde 0,1 a 15 g/l. Más específicamente, la concentración puede variar desde 7,5 a 10,5 g/l, con frecuencia se usa solución salina isotónica. Además del cloruro de sodio, se pueden usar las siguientes sales: cloruro de potasio, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, fosfato disódico, bicarbonato de sodio, cloruro de magnesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio o cualquier combinación de estos, por ejemplo. Además, la solución salina puede ser una solución salina equilibrada, tales como las soluciones salinas equilibradas de Hank, Earle, Gey's o Puck, o puede ser una solución tamponada con fosfato.

El tratamiento del tejido con una solución salina o solución similar antes de la liofilización puede proporcionar ciertas ventajas. Una de estas ventajas es que la solución puede ayudar a extraer solventes orgánicos o residuos del tejido. Por tanto, un baño de solución salina junto con la liofilización puede garantizar que el tejido bioprotésico esté sustancialmente libre de solventes orgánicos no deseados (aproximadamente una concentración del 2% o menos). Otra ventaja de un baño de solución salina o similar es que el tejido puede saturarse uniformemente con un único líquido primario. Por tanto, el proceso de liofilización puede ser adaptado con mayor precisión para sublimar mientras se proporcionan condiciones que mitigan el daño a la microestructura del tejido.

El tejido liofilizado resultante tiene un contenido de humedad residual congruente con los ejemplos descritos anteriormente. Específicamente, el contenido de humedad resultante del tejido puede ser aproximadamente el 10% en peso o menos del tejido "seco", según se ha descrito anteriormente en esta memoria. Alternativamente, el tejido liofilizado resultante tiene aproximadamente el 90% de sólidos en peso o más. En algunos ejemplos, el contenido de humedad residual es el 5% o menos, o el tejido resultante es el 95% de sólidos o más. En otro ejemplo, el contenido de humedad residual es el 1% en peso o menos, o el tejido resultante es el 99% de sólidos en peso o más. En algunos ejemplos adicionales, la cantidad de disolventes orgánicos residuales debe ser inferior al 5% en peso del tejido seco o inferior. En otra realización, la cantidad de disolventes orgánicos presentes es inferior al 2% en peso o en otras realizaciones, inferior al 1% en peso del tejido seco, tal como se consideró anteriormente.

Como suplemento al proceso de liofilización, el tejido bioprotésico puede ser tratado con un lioprotector o un crioprotector. Generalmente, puede ser usado cualquier lioprotector o crioprotector que pueda mitigar o eliminar la formación de cristales de hielo durante el proceso de liofilización. Esto puede incluir, pero no está limitado a, una solución que contiene una concentración de sacarosa de aproximadamente al menos del 2% o una mezcla de sacarosa e hidroxietilén almidón ("HES"), en donde la concentración de sacarosa es al menos del 1,5% y la concentración de HES es al menos del 1,5%, una solución que contiene un alcohol de glicol tal como propilenglicol o una solución de dimetil sulfóxido ("DMSO").

Generalmente, el tejido, ya sea como un conjunto de válvula, válvula de tejido o componentes individuales del conjunto de válvula, puede ser bañado en el lioprotector o el crioprotector hasta que alcance una saturación suficiente. La saturación suficiente puede ser determinada por un coeficiente de difusión de un lioprotector o de un crioprotector particular respecto al tejido bioprotésico.

Debido a la sublimación de la humedad del tejido bioprotésico durante el proceso de liofilización, el volumen del material bioprotésico utilizado dentro de la válvula del tejido puede disminuir. Esta reducción del volumen puede reducir sorprendentemente la fuerza de carga asociada a la carga de la válvula de tejido "seco" en el dispositivo de administración.

5 La fuerza de carga generalmente determina el tamaño mínimo que puede conseguir un dispositivo de administración, de lo contrario las fuerzas de carga aumentan conforme el tamaño del dispositivo de administración disminuye de tal manera que puede dañar la válvula del tejido y hacer que el desvainado/reenvainado sea impracticable. Por tanto, una ventaja de una válvula de tejido "seco" respecto a una válvula de tejido "húmedo" es que la válvula de tejido "seco" puede ser cargada en un dispositivo de administración que tiene un diámetro sustancialmente menor que si la misma  
10 válvula de tejido estuviera "húmeda". Como ejemplo, el perfil puede ser reducido al menos 1 Fr desde, por ejemplo, aproximadamente 18 o 19 Fr aproximadamente hasta 17 o 18 Fr. Además, las fuerzas de carga pueden ser reducidas al menos aproximadamente en un 50% y en algunos casos, al menos aproximadamente en un 25% y en otros casos al menos aproximadamente en un 10% respecto a una válvula de tejido idéntica con un conjunto de válvula "húmedo".

15 Otra ventaja de la fuerza de carga reducida es que el prensado de la válvula y la carga de la válvula de tejido "seco" en el dispositivo de administración puede ser menos laborioso y lento. Por tanto, un empleado de la fábrica puede cargar las válvulas más rápidamente y con menos complicaciones y los profesionales médicos en el sitio quirúrgico pueden cargar también las válvulas con menos complicaciones.

La reconstitución del tejido liofilizado antes del uso puede ser una reconstitución completa en la que el contenido de humedad del tejido bioprotésico es aproximadamente equivalente al contenido de humedad del tejido bioprotésico, ya  
20 que está en equilibrio con el biofluido del paciente in situ. En tal circunstancia, y en algunas realizaciones, el dispositivo de administración puede ser configurado para acomodar un aumento resultante del volumen del conjunto de válvula, si fuera necesario. Alternativamente, la reconstitución solo puede ser parcial, en cuyo caso el contenido de humedad del conjunto de válvula puede aumentar respecto a su estado liofilizado, pero menos que completamente reconstituido. En dicha circunstancia, el dispositivo de administración puede ser configurado para una administración de perfil más  
25 bajo en la que el perfil general del dispositivo de administración puede reducirse, en algunos casos al menos un Francés ("Fr"), respecto al de un dispositivo de administración que lleva un conjunto de válvula completamente reconstituido.

En una realización, la válvula de tejido comprende un conjunto de válvula liofilizada fijado a un stent que puede ser reenfundado que se carga en un dispositivo de administración que también permite volver a enfundar. Los ejemplos  
30 de tales combinaciones de válvulas reenfundables y dispositivos de administración que permiten volver a enfundar se pueden encontrar descritos en las publicaciones de los Estados Unidos Nº 2012/0078350; 2012/0078352; y 2012/0123528. En una realización adicional, el soporte y el conjunto de válvula están configurados de manera cooperativa de forma que el conjunto de válvula puede estar expuesto en el dispositivo de administración, al menos parcialmente reconstituido, y/o comprobar la operabilidad antes de ser reenfundado y/o implantado. Esto permite que  
35 el equipo quirúrgico exponga el conjunto de válvula para su reconstitución ya sea antes de la implantación o dentro del paciente durante la implantación y vuelva a enfundar la válvula del tejido. En un aspecto adicional de esta realización, el soporte está estructurado de tal manera que el conjunto de válvula puede estar sustancialmente expuesto por completo para su reconstitución sin exponer completamente el equilibrio del soporte.

La liofilización del tejido bioprotésico según la invención se produce después de la construcción de un conjunto de  
40 válvula que utiliza dicho tejido o se puede realizar antes o después de que el tejido bioprotésico o el conjunto de válvula hecho con él esté fijado al stent o soporte. Por tanto, en una realización, el tejido "húmedo" es fijado a un soporte para construir un conjunto de válvula en el soporte y, a continuación, toda la válvula de tejido resultante es liofilizada para formar tejido "seco" (tejido bioprotésico después de la liofilización y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 10% o menos). En otra realización, el tejido "húmedo" es usado para construir un conjunto de  
45 válvula "húmeda". Este conjunto de válvula "húmeda" es fijado primero y toda la válvula de tejido resultante es liofilizada. Finalmente, los componentes individuales de un conjunto de válvula pueden ser liofilizados y conformados en un conjunto de válvula que está fijado al soporte o fijados individualmente al soporte para crear un conjunto de válvula en el stent. También se contempla que solo ciertos componentes del conjunto de válvula puedan ser liofilizados mientras que los componentes restantes no dan como resultado una válvula de tejido híbrida que comprende  
50 componentes de tejido "seco" y componentes de tejido "húmedo". Por ejemplo, un manguito puede ser liofilizado, mientras que las valvas individuales permanecen "húmedas".

Estos métodos para fabricar una válvula de tejido que contiene tejido "seco" (es decir, una válvula de tejido "seco"), por ejemplo, la válvula de tejido TAVR de la figura 1, están representados en los diagramas de flujo de las figuras 2 y  
55 3. La Figura 2 ilustra varias realizaciones de un método 100 que generalmente incluye liofilizar tejido "húmedo" antes de la construcción de la válvula de tejido "seco". Dicho tejido "húmedo" puede ser liofilizado en forma de un conjunto de válvula o de los componentes individuales del conjunto de válvula. El tejido "seco" resultante puede ser usado entonces para construir una válvula de tejido "seco".

El tejido "húmedo" puede ser fijado y opcionalmente lavado (no mostrado). El tejido puede ser tratado opcionalmente para retardar también la calcificación (no mostrado). El tejido "húmedo" puede ser cortado entonces en las formas  
60 deseadas para las valvas y el manguito, mediante las técnicas consideradas anteriormente respecto a la válvula de

tejido TAVR ejemplar mostrada en la Figura 1. El corte puede ser realizado también antes de la fijación, después del baño e incluso después de la liofilización en cualquiera de estas realizaciones.

Una realización 110 del método ilustrado por la Figura 2 que no cae dentro del alcance de las reivindicaciones incluye generalmente liofilizar el tejido "húmedo" antes de la formación de un conjunto de válvula "seco". Como tal, los componentes individuales (por ejemplo, manguito y valvas) del conjunto de válvula pueden ser liofilizados 112 de manera que su contenido de humedad sea de aproximadamente un 10% o menos. Las valvas de tejido "secas" resultantes pueden ser cosidas al manguito liofilizado para formar el conjunto de válvula "seca" 114 que a continuación es cosido al stent para formar una válvula de tejido "seco" 116.

Otra realización 120 que no se reivindica está representada en la Figura 2. La realización 120 es similar a la realización 110 en que el tejido "húmedo" puede ser liofilizado para formar tejido "seco" antes de la formación de un conjunto de válvula. Sin embargo, la realización 120 difiere de la realización 110 en que el conjunto de válvula "seca" puede ser formado simultáneamente con la construcción de la válvula de tejido "seco" fijando estructuras individuales al stent o soporte. Por tanto, una vez que es completada la formación del conjunto de válvula "seca", también es completada la válvula de tejido "seco". Por ejemplo, un manguito puede ser liofilizado 122 y cosido a un stent. Posteriormente, las valvas individuales pueden ser liofilizadas 122 y cosidas al manguito, formando así el conjunto de válvula "seca" 124 y la válvula de tejido "seco". Alternativamente, el manguito puede ser cosido al stent mediante una sutura al menos y, a continuación, las valvas individuales pueden ser cosidas al stent.

Otra realización 130 que no cae dentro del alcance de la reivindicación 1 puede incluir la construcción de un conjunto de válvula "húmeda" a partir del tejido "húmedo" antes de la liofilización. Por tanto, los componentes individuales, mientras están en una condición "húmeda", pueden ser cosidos juntos 132 para formar un conjunto de válvula "húmeda" 132. A partir de entonces, el conjunto de válvula "húmeda" resultante puede ser liofilizado 134 para conseguir un contenido de humedad de aproximadamente un 10% o menos, por tanto, la transición del conjunto de válvula "húmeda" a un conjunto de válvula "seca" 134, que puede ser almacenado para uso futuro, o ser cosido inmediatamente a una estructura de soporte (por ejemplo, un stent) para formar una válvula de tejido "seco" 136. Esta realización puede ser ventajosa porque los componentes del conjunto de válvula pueden ser secados de manera más uniforme que cuando los componentes individuales son secados en una configuración libre del conjunto. Además, el conjunto de válvula "seca" disociado de la estructura de soporte de la válvula de tejido puede ahorrar espacio cuando es almacenado para su uso posterior.

En el diagrama de flujo de la Figura 3 se representa un método 200 que cae bajo la invención de construir una válvula de tejido "seco". Este método 200 generalmente incluye construir completamente una válvula de tejido "húmedo" antes de la liofilización. Por tanto, este método excluye la fijación de tejido bioprotésico a una estructura de soporte o stent 20 mientras está en una condición "seca". El tejido "húmedo" utilizado en este método puede ser sustancialmente similar al utilizado en el método 100. Sustancialmente similar se refiere en general al mismo grosor, rigidez y tipo de tejido. Las geometrías de los componentes individuales de un conjunto de válvula pueden diferir entre una válvula de tejido construida antes de la liofilización y una válvula de tejido construida después de la liofilización para optimizar el rendimiento y la coaptación una vez que se consigue la reconstitución completa, en particular en los ejemplos, descritos a continuación, que son enviados en una "condición "seca".

En una realización 210, que cae dentro del alcance de la invención, el tejido "húmedo" puede estar en forma de componentes individuales de un conjunto de válvula (por ejemplo, valvas y manguito). El tejido "húmedo" puede ser construido en un conjunto de válvula "húmedo" 212 cosiendo cada valva individual a un manguito. El conjunto de válvula "húmeda" resultante es unido a continuación a una estructura de soporte o stent cosiendo el manguito y/o las valvas al stent al menos con una sutura para formar una válvula de tejido "húmedo". Esto da como resultado una válvula de tejido "húmedo" 214. En el método 200, la válvula de tejido "húmedo", una vez completamente construida, es liofilizada para formar una válvula de tejido "seco" 216 que incluye tejido bioprotésico liofilizado.

En una realización alternativa 220 de la reivindicación 1, el tejido "húmedo" puede ser fijado a la estructura de soporte o stent para formar el conjunto de válvula "húmeda" y la válvula de tejido "húmedo" simultáneamente. Por tanto, el manguito puede ser cosido al stent y, a continuación, las valvas individuales son cosidas al manguito mientras tanto el manguito como las valvas están en una condición "húmeda". Una vez que es formado el conjunto de válvula "húmeda" 222, la válvula de tejido "húmeda" es formada simultáneamente. Como alternativa, las valvas individuales pueden ser cosidas directamente al stent por medio de al menos una sutura o ser fijadas en los puntos de comisura para formar el conjunto de válvula. La válvula de tejido "húmedo" resultante es liofilizada a continuación para formar una válvula de tejido "seco" 224 que incluye tejido bioprotésico liofilizado.

Las válvulas de tejido "seco" construidas mediante el método 100 pueden ser muy similares a las válvulas de tejido "seco" construidas mediante el método 200 en el sentido de que dichas válvulas comprenden una estructura de soporte y tejido "seco" que forma un conjunto de válvula. Sin embargo, una válvula de tejido "seco" que haya sido construida por el método 200 puede tener algunas ventajas respecto a las válvulas construidas por el método 100. Una de estas ventajas es que puede ser más fácil cortar y formar tejido "húmedo" que tejido "seco", particularmente porque el tejido seco puede no ser tan plegable y fácil de manejar. Como tal, también puede ser más laborioso construir una válvula de tejido con tejido "seco" que con tejido "húmedo". Además, las válvulas de tejido "seco" construidas por el método

200 pueden, de media, conseguir un mayor rendimiento debido a la relativamente poca manipulación del tejido bioprotésico en la condición "seca".

5 Según se ha mencionado anteriormente en la memoria presente, una válvula de tejido "seco" puede ser ventajosa porque puede ser empaquetada y enviada sin solución conservante y puede ser empaquetada durante el proceso de fabricación en una condición sustancialmente adecuada para la implantación. El diagrama de flujo de la Figura 4 ilustra diversas formas de realización de un método 300 de empaquetar una válvula de tejido "seco" para administración e implantación.

10 En una realización 310 de un método 300, una válvula de tejido "seco" puede ser prensada y precargada 312 en un dispositivo de administración durante el proceso de fabricación. El prensado puede ser realizado de cualquier manera. En algunos ejemplos, las fuerzas requeridas para el prensado de una válvula de tejido "seco" pueden ser menores que las requeridas para el prensado de una válvula de tejido "húmedo".

15 El dispositivo de administración precargado puede ser empaquetado en un contenedor que proporcione un entorno 314 sustancialmente seco y estéril para el tránsito al sitio quirúrgico para impedir la reconstitución del tejido valvular e impedir la contaminación microbiana. Esto puede incluir el paquete habitual para el dispositivo de administración. Además, el paquete puede ser sellado herméticamente y llenado con un gas inerte, tal como nitrógeno. Dicho paquete puede tener la forma de un paquete de blíster, por ejemplo. En otra realización 320, la válvula de tejido "seco" puede ser empaquetada 322 en una configuración independiente. En una configuración independiente, la válvula de tejido generalmente no ha sido prensada y cargada en un dispositivo de administración. Por tanto, la válvula de tejido puede ser empaquetada en un ambiente sustancialmente seco y estéril (por ejemplo, suspendida dentro de un frasco de vidrio que puede contener además un desecante) casi inmediatamente después de que la válvula haya sido construida según uno de los métodos descritos anteriormente. Entonces, mientras que en esta realización la válvula de tejido no puede ser cargada previamente en una configuración sustancialmente preparada para la implantación, la válvula de tejido en una configuración independiente puede llegar al sitio quirúrgico en un estado en el que la válvula de tejido puede ser inmediatamente cargada en un dispositivo de administración para la implantación.

25 Para que la esterilización del tejido bioprotésico sea adecuada para el empaquetado se puede realizar antes y/o después de la liofilización. En un ejemplo, la esterilización puede ser conseguida mediante una solución química seguida de una manipulación estéril durante el proceso de liofilización. En otro ejemplo, el tejido bioprotésico puede ser expuesto al óxido de etileno después de la liofilización. En otro ejemplo más, la esterilización puede ser realizada antes de la liofilización mediante un proceso químico y a continuación ser esterilizada después de la liofilización mediante exposición a un agente de esterilización gaseosa.

30 Un dispositivo de administración adecuado para contener una válvula de tejido "seco" puede ser un catéter de administración adecuado para una técnica transfemoral o transapical, por ejemplo. En algunos casos, el dispositivo de administración puede permitir que la válvula de tejido esté parcialmente desenfundada y a continuación sea completamente vuelta a enfundar. Se pueden encontrar ejemplos de dispositivos de administración que pueden permitir la precarga de una válvula de tejido "seco" y que están configurados para que la válvula de tejido esté parcialmente desenfundada e implantada por medio de una técnica transapical o transfemoral descrita en las publicaciones de los Estados Unidos Nº 2012/0078350; 2012/0078352; y 2012/0123528.

35 Una vez que la válvula de tejido llega al sitio quirúrgico ya sea en la configuración precargada o en la configuración independiente, la válvula de tejido "seco" puede ser reconstituida. Diversas reconstituciones que no forman parte de la invención están ilustradas por los diagramas de flujo de las Figuras 5 y 6. Dichos métodos generalmente reconstituyen el tejido bioprotésico aumentando su contenido de humedad al menos parcialmente fuera del cuerpo del paciente y/o totalmente in situ (en el cuerpo del paciente) por medio de los biofluidos del paciente. La válvula de tejido "seco" puede ser reconstituida al menos parcialmente, ya que la válvula de tejido puede ser expuesta brevemente a una solución reconstituyente, y a continuación ser inmediatamente implantada antes de completar la reconstitución. Alternativamente, la válvula de tejido puede ser expuesta a la solución reconstituyente durante un período lo suficientemente largo para reconstituir completamente el contenido de humedad de la válvula de tejido hasta el punto de que sea sustancialmente similar al contenido de humedad de la válvula de tejido, como éste existe in situ. La solución de reconstitución puede ser cualquier fluido que transfiera humedad al tejido "seco", por ejemplo, una solución salina con una concentración de NaCl al 0,9%.

40 La Figura 5 ilustra varias realizaciones de un método 400 de reconstitución de una válvula de tejido "seco" que ha sido precargada y administrada al equipo quirúrgico en la configuración precargada. Dicho método incluye generalmente la reconstitución mediante la implantación inmediata de la válvula de tejido "seco", la reconstitución mientras la válvula de tejido "seco" permanece completamente enfundada por el dispositivo de administración y la reconstitución mientras está parcialmente desenfundada y expuesta a una solución reconstituyente fuera del cuerpo del paciente o de un biofluido dentro del cuerpo del paciente.

Según una primera realización 410 mostrada en la Figura 5, el equipo quirúrgico que recibe una válvula de tejido no reenfundable "seco" en la configuración precargada puede guiar un dispositivo de administración que no es reenfundable a la válvula enferma por medio del sistema cardiovascular del paciente o transapicalmente en donde una válvula de tejido no reenfundable "seco" es implantada inmediatamente. En otras palabras, la válvula de tejido "seco"

no reenfundable es implantada según es administrada al equipo quirúrgico. Por tanto, el equipo quirúrgico puede implantar 412 la válvula de tejido no reenfundable "seco" en el anillo nativo en el que el conjunto de válvula "seca" comienza a asumir las funciones valvulares. Inmediatamente después de la implantación, el tejido "seco" comienza a absorber la humedad del biofluido del paciente, comenzando así el proceso de reconstitución del tejido bioprotésico, que finalmente es completamente reconstituido in situ 414. El tejido "seco" tal como es implantado puede ser efectivo para realizar las funciones valvulares con suficiencia. Sin embargo, el rendimiento de la válvula generalmente aumenta a su nivel de rendimiento máximo con la reconstitución completa.

Según otra realización 420, la válvula de tejido "seco" puede ser rehidratada o reconstituida al menos parcialmente mientras está completamente enfundada dentro del dispositivo de administración. El dispositivo de administración puede tener un canal de fluido que se extiende desde una fuente de fluido hasta al menos el lugar donde se encuentra la válvula de tejido. Por tanto, un fluido puede ser puesto en contacto 422 con la válvula de tejido mientras la válvula de tejido permanece completamente enfundada. Este contacto con el fluido puede ocurrir ya sea fuera del paciente o dentro del paciente durante el proceso de implantación antes de la implantación final. La válvula de tejido al menos parcialmente reconstituido puede ser implantada posteriormente 424. En el caso de que la válvula de tejido no se haya reconstituido completamente antes de la implantación, la válvula de tejido puede ser reconstituida in situ completamente 426 por medios de los biofluidos del paciente.

En otra realización más 430, la válvula de tejido "seco" puede ser reconstituida al menos parcialmente ya sea dentro del cuerpo del paciente o fuera del cuerpo del paciente. Según se ha descrito anteriormente, el dispositivo de administración puede desenfundar parcialmente la válvula de tejido "seco" para que el tejido bioprotésico pueda ser expuesto directamente a un fluido reconstituyente.

En un aspecto de la realización 430, el equipo quirúrgico que recibe la válvula de tejido precargada puede desenfundar parcialmente 431 la válvula de tejido "seco" y o bien bañar la válvula de tejido en una solución reconstituyente hasta que el tejido bioprotésico alcance la reconstitución completa 432, o el operador puede exponer brevemente la válvula de tejido "seco" a la solución reconstituyente para proporcionar una reconstitución parcial de la válvula de tejido antes de la implantación donde el tejido bioprotésico 432. Una vez que la reconstitución de la válvula de tejido "seco" ha comenzado al menos, puede ser reenfundada 433 en preparación para la implantación.

En otro aspecto de la realización, el operador puede introducir el dispositivo de administración precargado en el sistema cardiovascular del paciente. En el lugar de la implantación, o antes de ella, la válvula de tejido "seco" puede estar parcialmente desenfundada 431 exponiendo el tejido "seco" a los biofluidos del paciente para comenzar el proceso de reconstitución. La válvula de tejido al menos parcialmente reconstituida puede estar completamente enfundada 433, quizás para trasladar la válvula de tejido, o puede ser implantada directamente.

Otro método 500 de reconstitución está ilustrado en la Figura 6. No forma parte de la invención. Este método incluye en general la válvula de tejido "seco" recibida por el equipo quirúrgico en la configuración independiente. La válvula de tejido "seco" en esta configuración puede ser generalmente reconstituida ya sea cargando el dispositivo de administración tal como se recibió y reconstituyendo in situ o reconstituyendo al menos parcialmente antes de cargar el dispositivo de administración.

En una primera realización, el equipo quirúrgico que recibe la válvula de tejido "seco" en la configuración independiente puede prensar y cargar 512 el dispositivo de administración, que puede tener un perfil reducido debido a la liofilización o puede ser un dispositivo de administración de tamaño estándar. El dispositivo de administración cargado puede ser introducido posteriormente en el sistema cardiovascular del paciente y navegar hasta el implante situado en donde la válvula de tejido "seco" está completamente desplegada e implantada 514. Como ya se ha descrito, la válvula de tejido "seco" puede ser completamente reconstituida 516 una vez implantada en el anillo si aún no se ha logrado la reconstitución completa. Además, se observa que la válvula de tejido puede estar parcialmente desenfundada in situ para verificar la operabilidad o la alineación posicional, y para ayudar en la reconstitución de esta manera reconstituyendo, al menos parcialmente, el tejido bioprotésico antes de la implantación.

En otra realización 520, la válvula de tejido "seco" en la configuración independiente puede ser al menos parcialmente reconstituida 522 fuera del cuerpo del paciente, ya sea sumergiendo o exponiendo brevemente la válvula de tejido a una solución reconstituyente. Esto puede ser hecho para aumentar la flexibilidad del tejido bioprotésico o verificar la operabilidad. A partir de entonces, la válvula de tejido al menos parcialmente reconstituida puede ser prensada y cargada 524 en el dispositivo de administración e introducida en el sistema cardiovascular del paciente donde es implantada 524 y reconstituida 528. De manera similar a la realización, la válvula de tejido puede ser al menos parcialmente desenfundada durante el proceso de implantación, que puede servir para reconstituir aún más el tejido bioprotésico.

Aunque la invención de la memoria presente ha sido descrita con referencia a realizaciones particulares, debe tenerse en cuenta que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la invención presente. Por tanto, debe entenderse que pueden realizarse numerosas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

#### **Aplicabilidad industrial**

La invención presente goza de una amplia aplicabilidad industrial que incluye, pero no se limita a, proporcionar válvulas de tejido que incluyen tejido liofilizado y métodos para fabricarlo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para hacer una válvula de tejido (10), comprendiendo:  
fijar un conjunto de válvula dentro de un soporte (20) configurado para ajustarse dentro de un vaso sanguíneo;  
y
- 5            liofilizar el conjunto de válvula después de que el conjunto de válvula haya sido fijado al soporte.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el soporte es un stent que incluye una sección anular (23), una sección aórtica (24), una pluralidad de características de comisura (25), un extremo proximal (21) y un extremo distal (22), y el paso de fijación incluye fijar el conjunto de válvula a la sección anular.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el conjunto de válvula (30) incluye un manguito (31) y al menos una valva (32), comprendiendo además el método conectar la al menos una valva al manguito antes del paso de fijación.
- 10            4. El método de la reivindicación 1, en donde el conjunto de válvula incluye un manguito y al menos una valva, comprendiendo además el método fijar el manguito al soporte y a continuación coser al menos una valva al manguito.
5. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de liofilización es realizado hasta que el conjunto de válvula tiene un contenido de humedad del 10% en peso o menos.
- 15            6. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de liofilización es realizado hasta que el conjunto de válvula tiene un contenido de humedad del 5% en peso o menos.
7. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de liofilización se realiza hasta que el conjunto de válvula tiene un contenido de humedad del 1% en peso o menos.
8. El método de la reivindicación 1, comprendiendo además bañar el conjunto de válvula en una solución salina antes del paso de liofilización.
- 20            9. El método de la reivindicación 1, comprendiendo además tratar el conjunto de válvula con un lioprotector o un crioprotector antes del paso de liofilización.
10. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de liofilización incluye:  
congelar el conjunto de válvula aproximadamente a -20 grados C durante al menos 12 horas; y
- 25            secar al vacío el conjunto de válvula a temperatura ambiente durante 15 - 20 horas.
11. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de liofilización incluye:  
congelar el conjunto de válvula aproximadamente a -70 grados C durante al menos 2 horas;  
recocer el conjunto de válvula aproximadamente a -20 grados C durante al menos 1 hora;  
volver a congelar el conjunto de válvula aproximadamente a -70 grados C durante al menos 2 horas; y
- 30            secar el conjunto de válvula a una presión de aproximadamente 750 mTorr.
12. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de liofilización incluye:  
congelar el conjunto de válvula aproximadamente a -40 grados C; recocer el conjunto de válvula aproximadamente a -20 grados C durante al menos 1 hora;  
volver a congelar el conjunto de válvula aproximadamente a -40 grados C durante al menos 2 horas;
- 35            secado primario del conjunto de válvula aproximadamente a -5 grados C a una presión de aproximadamente 160 mTorr; y  
secado secundario del conjunto de válvula a 20 - 25 grados C a una presión de aproximadamente 160 mTorr durante al menos 2 horas.
13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 y 12, que comprende además tratar el conjunto de válvula con un lioprotector que incluye una mezcla de sacarosa y almidón de hidroxietilileno (HES).
- 40            14. El método de la reivindicación 13, en donde la concentración de sacarosa es al menos del 1,5% y la concentración de HES es al menos del 1,5%.

15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 y 12, que comprende además tratar el conjunto de válvula con un lioprotector que incluye sacarosa a una concentración de al menos del 2%.

FIG. 1

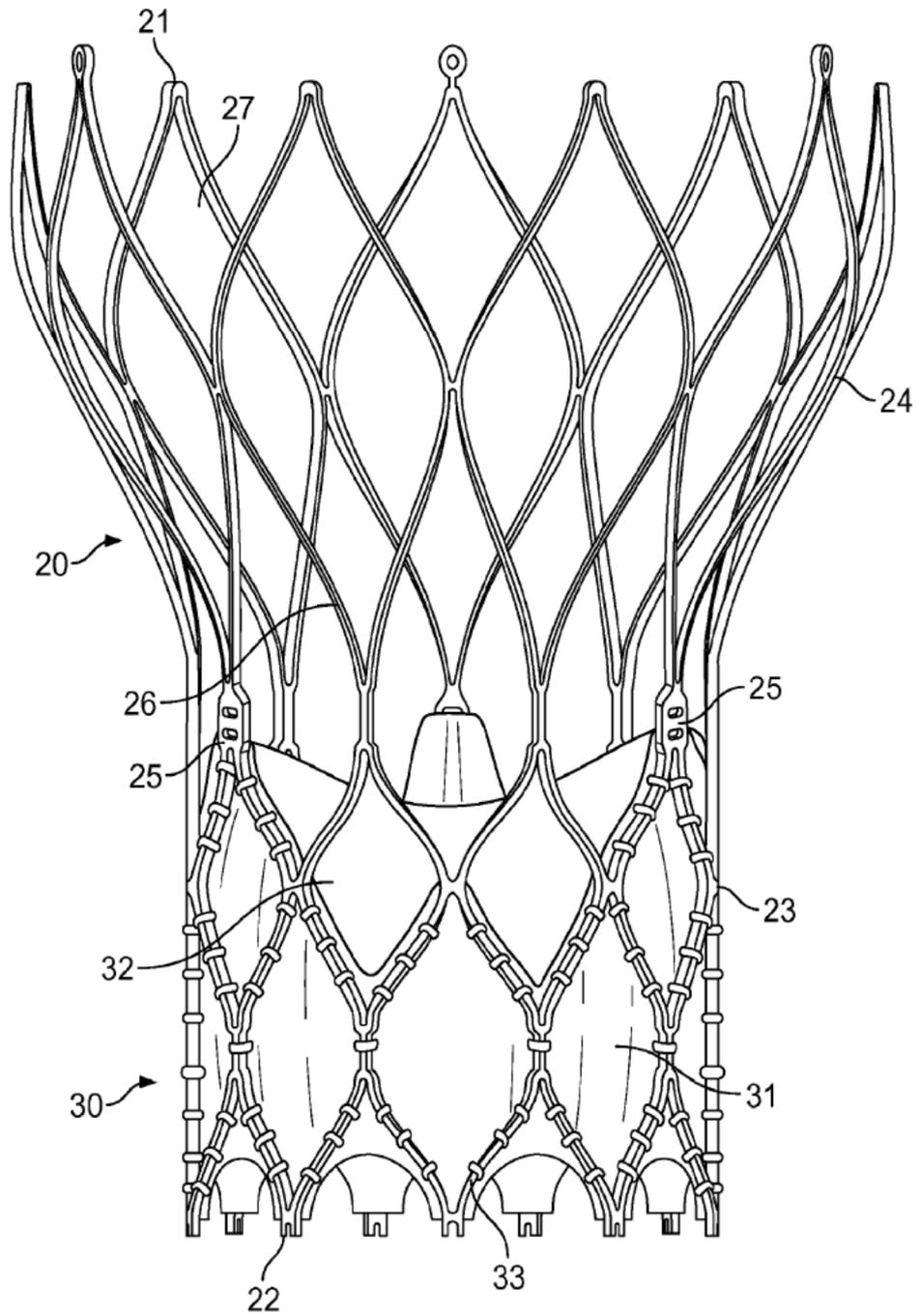


FIG. 2

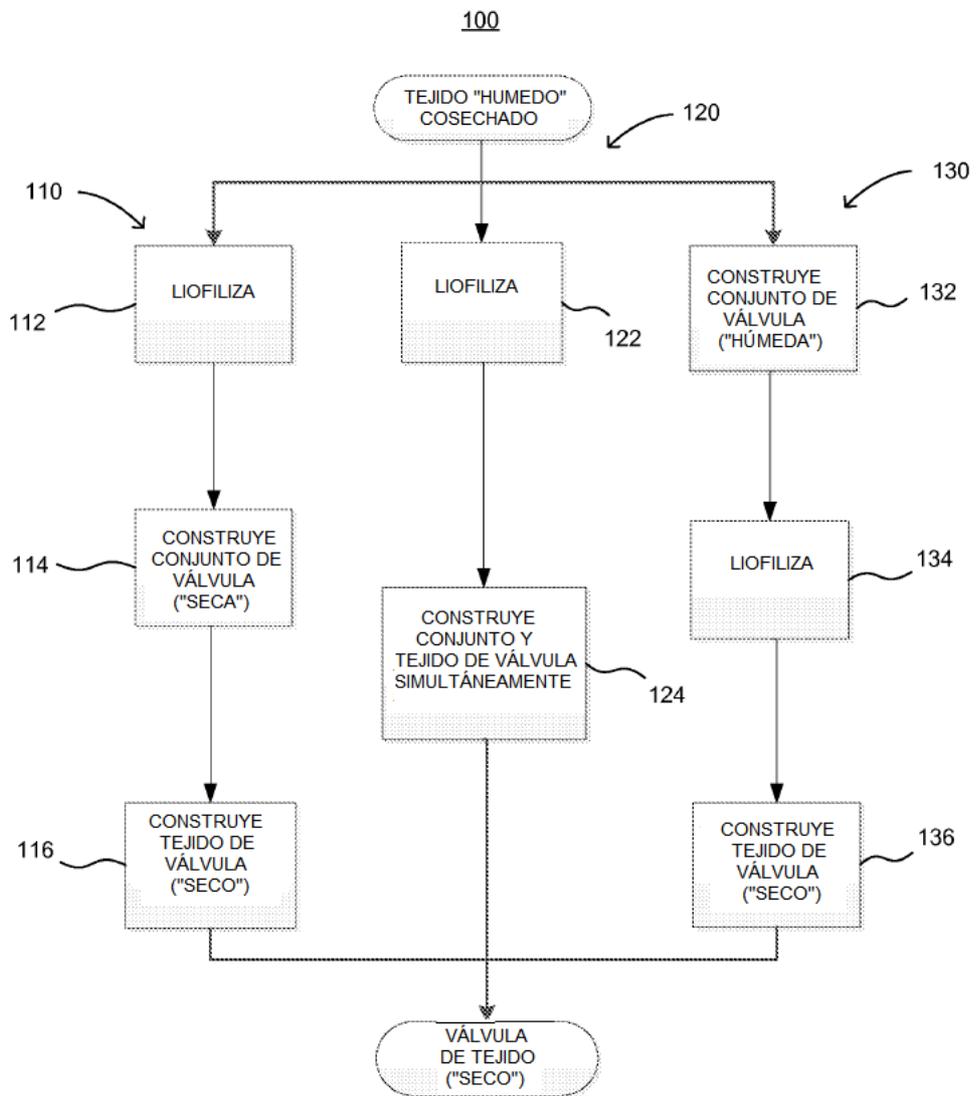


FIG. 3

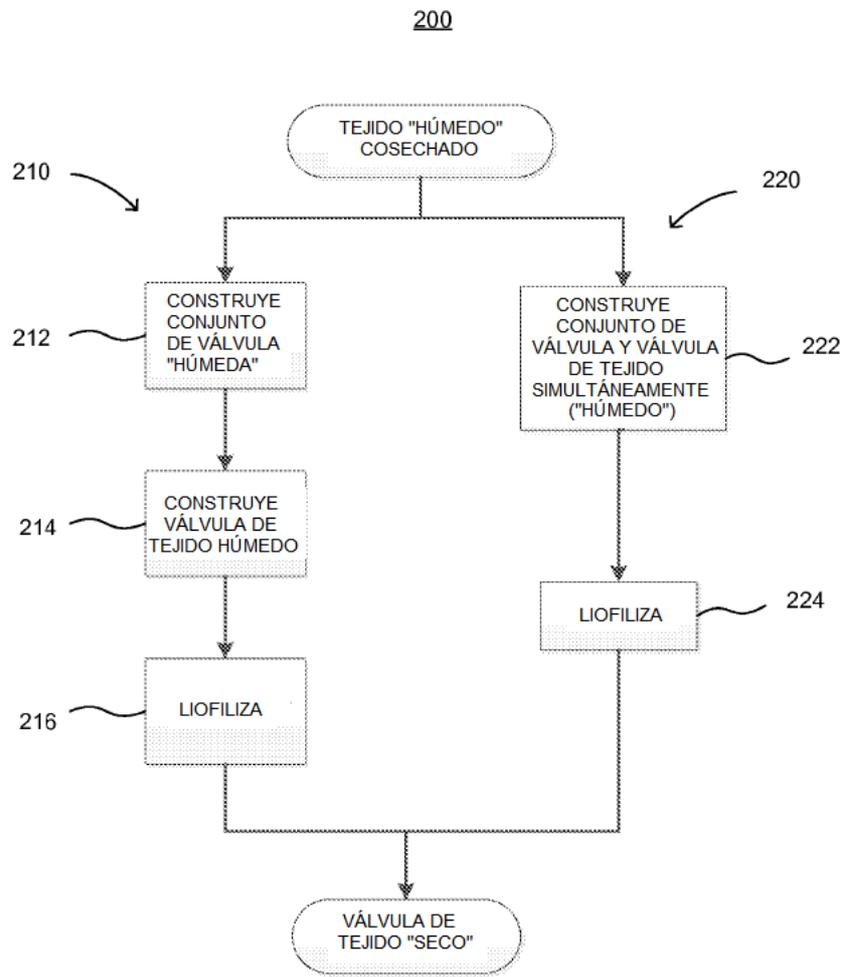


FIG.4

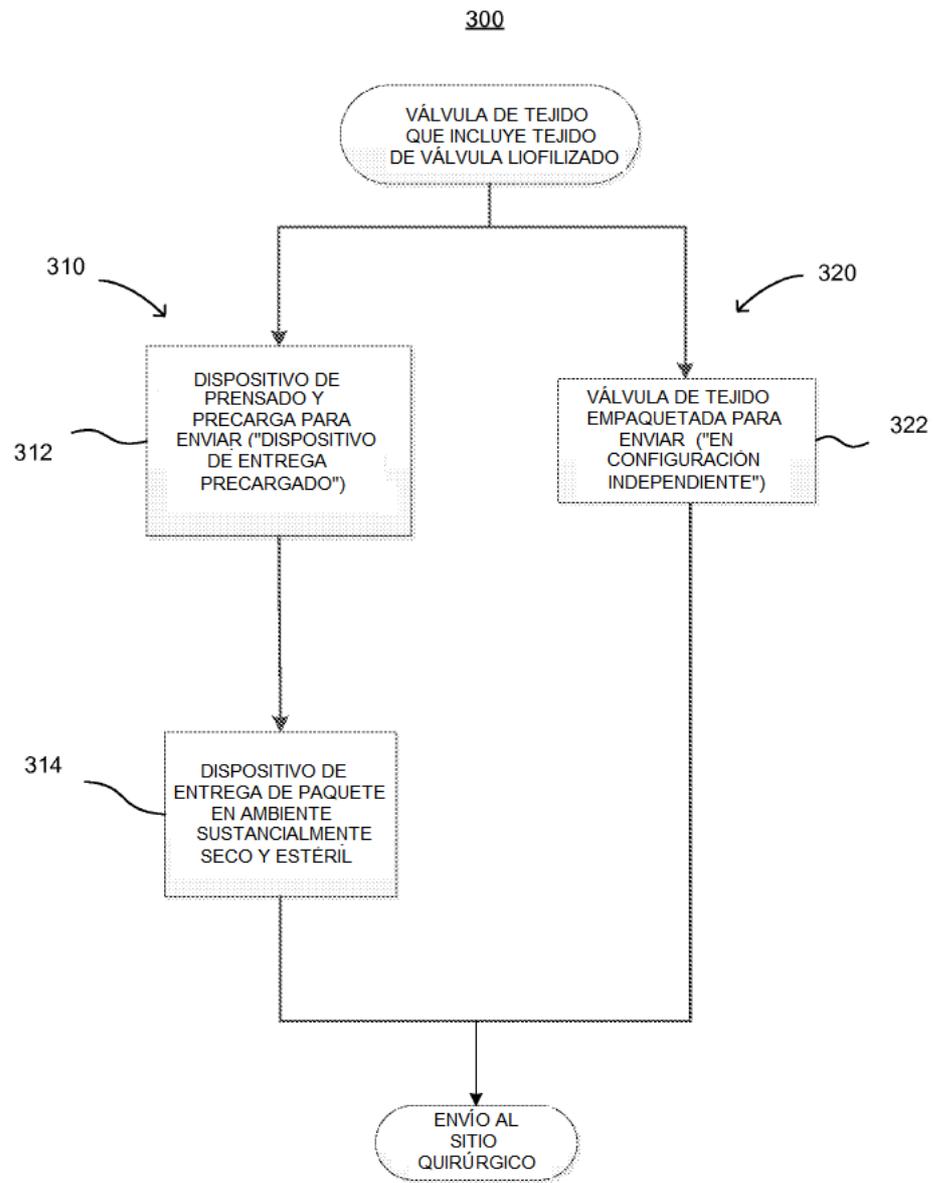


FIG.5

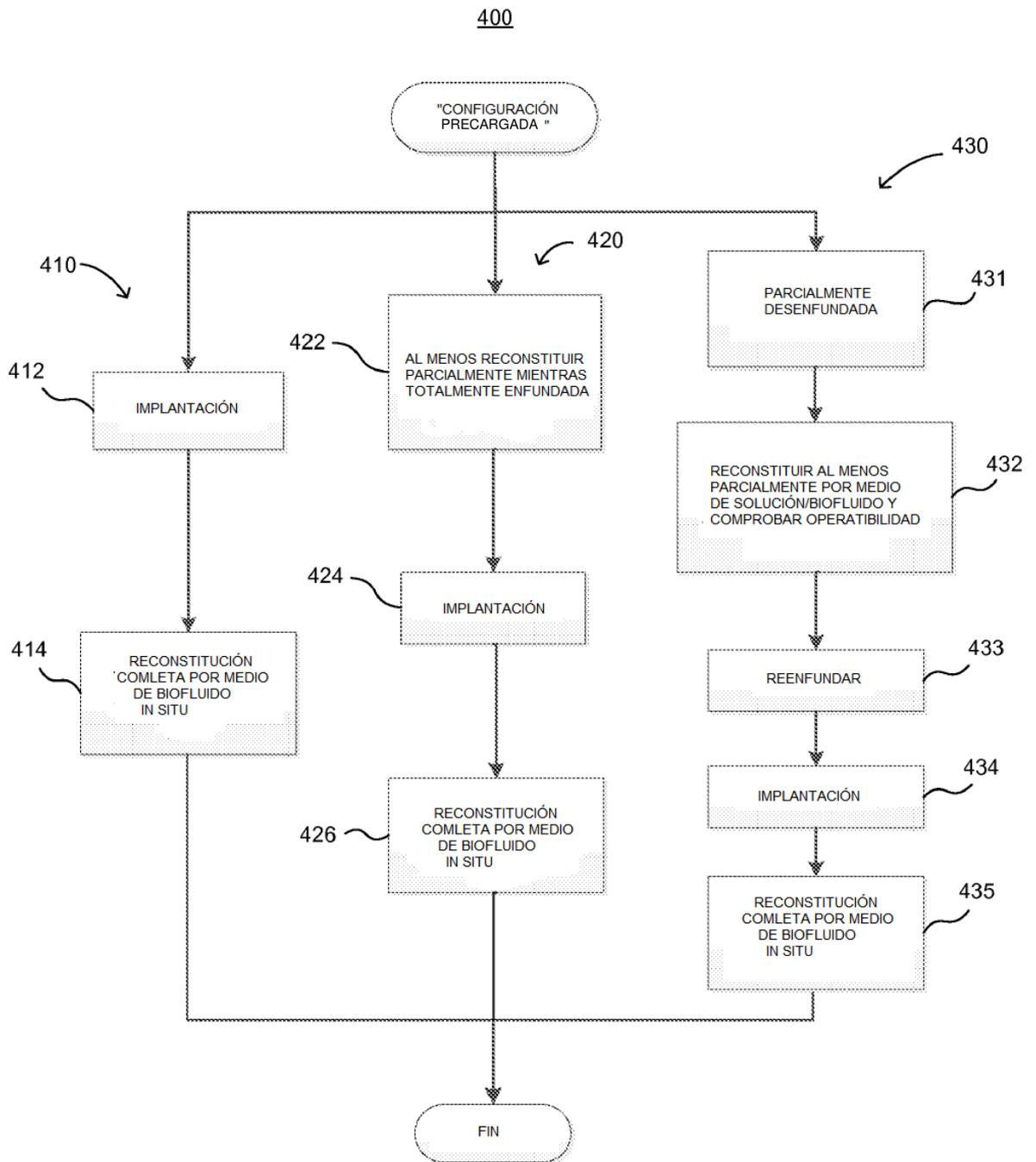


FIG. 6

