



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 122014006918-9 B1



(22) Data do Depósito: 23/03/2011

(45) Data de Concessão: 29/09/2020

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR MATERIAL DE MEMBRANA DE TECIDO BIOPROTÉTICO

(51) Int.Cl.: A61F 2/24; A61L 27/38; D06M 10/00.

(30) Prioridade Unionista: 10/09/2010 US 61/381,858; 23/03/2010 US 61/316,801.

(73) Titular(es): EDWARDS LIFESCIENCES CORPORATION.

(72) Inventor(es): JEFFREY S. DOVE; BIN TIAN; JEFFREY S. COHEN; IVAN JANKOVIC; JOHN F. MIGLIAZZA; GREGORY A. WRIGHT; JAMES M. YOUNG; LOUIS A. CAMPBELL; RALPH SCHNEIDER.

(86) Pedido PCT: PCT US2011029654 de 23/03/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/119754 de 29/09/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/03/2014

(62) Pedido Original do Dividido: BR112012023769-1 - 23/03/2011

(57) Resumo: Patente de Invenção: MÉTODO PARA PREPARAR MATERIAL DE MEMBRANA DE TECIDO BIOPROTÉTICO, MÉTODO PARA FABRICAR UM FOLHETO DE VÁLVULA CARDÍACA E MÉTODO DE FABRICAR UMA VÁLVULA CARDÍACA. A presente invenção refere-se a métodos para o condicionamento de material bioprotético que empregam membrana de pericárdio de bovino. Um laser (116, 182) dirigido para a superfície fibrosa da membrana e movido com relação à mesma reduz a espessura da membrana para uma espessura uniforme específica e alisa a superfície. O comprimento de onda, energia e taxa de pulso do laser são selecionados os quais alisarão a superfície fibrosa bem como reduzirão por ablação a superfície para a espessura apropriada. Alternativamente, um dermatômetro é usado para remover uma camada de material a partir da superfície fibrosa da membrana. O afinamento também pode empregar compressão. A compressão em etapas com reticulação para estabilizar a membrana é usada para impedir dano à membrana através de compressão inelástica. Mais exatamente, a membrana é ligada no estado comprimido elástico através da adição de reticulação. No descrito acima, várias técnicas de afinamento podem ser empregadas juntas para obter membranas finas fortes. A membrana finalmente afinada pode então ser tratada por nivelamento dos sítios de nucleação de calcificação e redução (...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO PARA PREPARAR MATERIAL DE MEMBRANA DE TECIDO BIOPROTÉTICO**".

[0001] Dividido do BR112012023769-1, depositado em 23/03/2011.

PEDIDOS RELACIONADOS

[0002] O presente pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. §119(e) para o Pedido Provisório US nº de Série 61/316.801 depositado em 23 de março de 2010, e Pedido Provisório US nº de Série 61/381.858 depositado em 10 de setembro de 2010.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0003] O campo da presente invenção é o condicionamento de tecidos bioprotéticos para uso em implantes e, mais particularmente, para métodos para amaciar e afinar folha de tecido bioprotético para uso em válvulas cardíacas protéticas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0004] A tecnologia médica há muito é capaz de substituir válvulas cardíacas danificadas ou doentes através de cirurgia de coração aberto. Essas válvulas incluíam dispositivos mecânicos bem como as que usam material biológico a partir de humanos (tecido de homoenxerto) e de animais (tecido xenográfico). Os dois primeiros tipos de válvulas cardíacas protéticas conhecidas na técnica são válvulas mecânicas e válvulas bioprotéticas. As válvulas bioprotéticas podem ser formadas a partir de uma válvula cardíaca de suíno (porco) de múltiplos folhetos, intacta, ou conformando uma pluralidade de folhetos individuais fora do tecido pericárdico bovino ou outros materiais, e combinando os folhetos para formar a válvula. Uma vantagem, das válvulas bioprotéticas, diferente das válvulas mecânicas, é que paciente que recebe a válvula tipicamente não requer tratamento em longo prazo com anticoagulantes.

[0005] O pericárdio é um saco em torno do coração de animais

vertebrados que contém fluido lubrificante, e o pericárdio bovino (vaca) é comumente usado para fazer folhetos individuais para válvulas cardíacas protéticas. O pericárdio bovino é primeiramente coletado a partir do animal e então fixado quimicamente para reticular as moléculas de colágeno e de elastina no tecido e aumentar a durabilidade do tecido, antes de ser cortado em folhetos.

[0006] Uma boa discussão de várias propriedades físicas de pericárdio de bovino fixo é dada em Simionescu, et al. Mapping of Glutaraldehyde-Treated Bovine Pericardium and Tissue Selection For Bio-prosthetic Heart Valves, Journal of Bio-Medical Materials Research, Vol. 27, 697-704, John Wiley & Sons, Inc., 1993. Simionescu, et al. reconheceram às vezes variações marcantes nas propriedades físicas do tecido pericárdico, até no mesmo saco pericárdico.

[0007] O saco pericárdico consiste de dois elementos distintos do tecido. A camada visceral e serosa é de tecido translúcido muito fino mais adjacente ao coração que não é usado para construir os folhetos de válvula cardíaca artificial. Esta camada interna do pericárdio é cônica e circunda o coração e as raízes dos vasos sanguíneos grandes. A membrana pericárdica parietal é uma membrana mais espessa do tecido conectivo de múltiplas camadas coberto com tecido adiposo. O tecido gordo externo/adiposo é removido (por exemplo, descascado) quando coletado. O tecido fibroso de múltiplas camadas restante contém primeiramente fibras com uma superfície externa geralmente fibrosa e uma superfície interna lisa. A membrana restante é usada para produzir os folhetos para válvulas cardíacas artificiais.

[0008] Um número de etapas em um processo comercial típico para preparar tecido pericárdico para os folhetos da válvula cardíaca é ilustrado na figura 1. Primeiramente, um saco pericárdico novo 20 é obtido a partir de um abatedouro. O saco 20 é então cortado aberto ao longo dos marcos anatômicos predeterminados, como indicado em 22.

O saco é então achatado em 24 e tipicamente limpa do excesso de gordura e outras impurezas. Após aparar obviamente as áreas inúteis, uma janela 26 do tecido é fixada, tipicamente imergindo em um aldeído para reticular o tecido, e então mantido em quarentena durante um período de cerca de duas semanas. Normalmente, duas janelas de 10 a 15 cm (4 a 6 polegadas) em um lado podem ser obtidas a partir de um saco pericárdico bovino. As bordas ásperas da janela de tecido 26 são removidas e o tecido bioclassificado para resultar em uma seção de tecido 28. O processo de bioclassificação envolve inspecionar visualmente a janela 26 para as áreas inúteis, e aparar a seção 28 a partir da mesma. Subsequentemente, a seção 28 é ainda limpa como indicado em 30.

[0009] A seção 28 é então colocada plana sobre uma plataforma 32 para medição da espessura usando um indicador de contato 34. A espessura é medida movendo a seção 28 aleatoriamente em torno da plataforma 32 enquanto um fuso 36 do indicador 34 move-se para cima e para baixo em vários pontos. A espessura de cada ponto é exibida em 38 e registrada pelo operador. Após classificar as seções 28 medidas pela espessura, como indicado em 40, os folhetos 42 são cortadas na matriz a partir das seções, com os folhetos 42 mais finas sendo geralmente usadas para as válvulas menores, e os folhetos mais espessos sendo usados para as válvulas maiores. Naturalmente, este processo é relativamente demorado e a qualidade dos folhetos finais depende de várias etapas na habilidade do técnico. Além do mais, o número de folhetos obtidos a partir de cada saco é inconsistente, e sujeito a alguma ineficácia a partir do processo de seleção manual. Uma solução para este processo manual demorado é fornecida na Patente US nº 6.378.221 para Ekholm et al., em que um controlador programável de três eixos manipula uma folha pericárdica com respeito a uma cabeça de medição da espessura para mapear topograficamente a folha

dentro de zonas de espessuras similares para uso posterior. No entanto, mesmo com métodos avançados a variabilidade do pericárdio bovino resulta em um rendimento extremamente baixo da folha útil para folhetos de válvula cardíaca; em média menos do que 2 folhas por saco.

[00010] Tipicamente o tecido pericárdico bovino coletado está na faixa de espessura de 250 microns até 700 microns, embora a maior parte do material esteja entre 300-700 microns de espessura.

[00011] As válvulas que usam os folhetos flexíveis, tais como as feitas de tecido pericárdico bovino, adquiriram significado aumentado tardio porque estas válvulas podem ser implantadas salvo em cirurgia de coração aberto. As válvulas são construídas usando *stents* radialmente expansíveis com folhetos flexíveis fixados (por exemplo, pericárdio). Os métodos de implante incluem comprimir a válvula radialmente por uma quantidade significativa para reduzir seu diâmetro ou perfil de liberação, inserir a válvula dentro de uma ferramenta de liberação, tal como um cateter ou cânula, e avançar a ferramenta de liberação para a posição anatômica correta no coração. Uma vez apropriadamente posicionada, a válvula é implantada por expansão radial dentro do espaço anular da válvula nativa, tanto através da estrutura de *stent* ou com um balão de expansão. A válvula colapsada no cateter pode ser introduzida através da vasculatura, tal como através da artéria femoral, ou mais diretamente através da incisão intercostal no tórax. O procedimento pode ser realizado sem cirurgia de coração aberto e possivelmente sem parar o coração durante o procedimento.

[00012] Um exemplo de liberação de válvula cardíaca percutânea é a Patente US nº 6.908.481 para Cribier e Edwards Lifesciences of Irvine, CA, que mostra uma prótese de válvula com um quadro expansível no qual uma estrutura valvular dobrável é montada. Outra válvula cardíaca dobrável/expansível é mostrada na Publicação de Patente US nº 2010/0036484, também de Edwards Lifesciences. Outros exemplos

desses métodos e dispositivos são divulgados na Patente US nº 7.621.948 e Publicação de Patente US nº 2006/0259136, e o número de outras configurações dessas válvulas está explodindo conforme a promessa da tecnologia se desenvolve. As divulgações de cada uma destas referências são incorporadas no presente documento por referência.

[00013] Estes novos dispositivos requerem componentes mais finos que possibilitem a ondulação da válvula até um tamanho que possa passar através da ferramenta de liberação. Um componente de limitação é a espessura do tecido bioprotético. Como mencionado, as camadas pericárdicas estão na faixa de 250-700 microns, mas somente uma pequena percentagem do pericárdio coletado cai próxima à extremidade inferior, que é mais útil para as válvulas compressíveis/expansíveis.

[00014] A Patente US nº 7.141.064 propõe comprimir o pericárdio bovino para reduzir a espessura em cerca de 50 por cento para uso nos folhetos da válvula cardíaca. A compressão também pode alisar a superfície do tecido para reduzir a não uniformidade da espessura.

[00015] Apesar de muita pesquisa em vários tecidos bioprotéticos, em particular para folhetos de válvula cardíaca, permanece uma necessidade de tecidos mais finos e de espessura mais consistente para uso na fabricação de biopróteses de perfil de liberação menores.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00016] A presente invenção é dirigida à preparação de material bioprotético para cardio implante. Membranas pericárdicas de bovino tendo uma superfície fibrosa e uma superfície lisa são selecionadas. Esta preparação pode aumentar para dar folhetos de cardio válvula a partir da membrana pericárdica e pode eliminar agentes trombogênicos tais como fibras pendentes.

[00017] De acordo com um aspecto, um método para preparar material de membrana de tecido bioprotético inclui primeiramente selecionar uma membrana de tecido (por exemplo, membrana de pericárdio de bovino) tendo um lado fibroso e um lado liso. O material é então removido a partir do lado fibroso da membrana selecionada para reduzir a espessura da membrana e alisar o lado fibroso. O material pode ser removido cisalhando com um dispositivo mecânico, tal como um dermatômo ou vibrátomo. Alternativamente, o material pode ser removido por ablação com um laser.

[00018] No método exatamente descrito, a membrana selecionada pode ser condicionada comprimindo a membrana de tecido selecionada e reticulando o material da membrana enquanto sob compressão. Além do mais, o método pode envolver o tratamento da membrana reduzida na espessura nivelando os sítios de nucleação de calcificação e/ou por redução de boroidreto. De acordo com um aspecto, o método ainda compreende fixar pelo menos parcialmente a membrana selecionada antes da etapa de remoção.

[00019] De acordo com outro método divulgado no presente documento, o material de membrana de tecido bioprotético é preparado primeiramente selecionando uma membrana de tecido que tem um lado fibroso e um lado liso, condicionando a membrana de tecido selecionada por compressão e reticulando a membrana enquanto sob compressão, e então removendo o material condicionado a partir do lado fibroso da membrana de tecido selecionada para reduzir a espessura da membrana e alisar o lado fibroso. A membrana de tecido pode ser a membrana pericárdica, tal como de bovino ou equino. O método pode envolver o tratamento da membrana reduzida na espessura por nivelamento e/ou redução de boroidreto. De acordo com um aspecto, a etapa de remoção é realizada cisalhando com um dispositivo mecânico, tal como um dermatômo ou vibrátomo. Ou, a etapa de remoção é

realizada por ablação do material condicionado com um laser.

[00020] De acordo ainda com outro aspecto, um método para preparar material de membrana de tecido bioprotético compreende primeiramente selecionar uma membrana de tecido que tem um lado fibroso e um lado liso. O material de membrana é o mínimo parcialmente reticulado e então infundido com um segundo material de reticulação de um comprimento de cadeia para permitir o gasto de grandes domínios interfibrilas. Subsequentemente, a membrana de tecido é o mínimo parcialmente comprimida. A membrana de tecido pode ser uma membrana de pericárdio de bovino. O método também pode envolver comprimir levemente a membrana selecionada antes de pelo menos parcialmente reticular a membrana. O método pode incluir tratar a membrana reduzida na espessura por nivelamento e/ou redução de boroidreto. De acordo com um aspecto, o material é removido do lado fibroso da membrana de tecido levemente comprimida.

[00021] Outro aspecto do presente pedido é uma válvula cardíaca compreendendo uma pluralidade de folhetos, cada um feito de folha de tecido tendo uma primeira região com uma primeira espessura uniforme e uma segunda região com uma segunda espessura uniforme maior do que a primeira espessura. Os folhetos têm, cada um, preferivelmente uma borda de cúspide em frente a uma borda livre, e a segunda região estende-se em uma tira de largura geralmente uniforme ao longo da borda de cúspide. A segunda região também pode se estender em uma tira de largura geralmente uniforme ao longo da borda livre de cada folheto. Além disso, a segunda região pode se estender em tiras de largura geralmente uniformes a partir do centro da borda livre para a borda de cúspide. Desejavelmente, as transições entre as espessuras da primeira e segunda regiões são graduais. Em uma modalidade, a válvula cardíaca inclui um quadro de suporte em que as bordas periféricas dos folhetos se fixam com suturas, e a segunda região se

estende ao longo das bordas dos folhetos através das quais as suturas são passadas.

[00022] Em um primeiro aspecto separado da invenção, um dermatômetro é empregado com a superfície fibrosa da membrana e movido com relação à mesma para alisar a superfície e/ou reduzir a espessura da membrana para uma espessura uniforme específica, por exemplo, não mais do que 250 microns. O dermatômetro é restringido por espaçadores para controlar a espessura da membrana permanecendo com o material aparado removido.

[00023] Em um segundo aspecto separado da invenção, a superfície fibrosa da membrana é removida para alisar a superfície e/ou reduzir a espessura da membrana para uma espessura uniforme específica. A membrana é primeiramente submetida à compressão leve e reticulação para alisar a superfície fibrosa e melhorar o material para ablação.

[00024] Em um terceiro aspecto da invenção, um laser é dirigido à superfície fibrosa da membrana e movido com relação à mesma para remover por ablação a superfície para alisar a superfície e/ou reduzir a espessura da membrana para uma espessura uniforme específica. O comprimento de onda, energia e taxa de pulso do laser são selecionados, que alisarão a superfície fibrosa bem como removerá por ablação a superfície para a espessura apropriada. A membrana pode ser primeiramente submetida à compressão leve e reticulação para alisar a superfície fibrosa e melhorar o material por ablação.

[00025] Em um quarto aspecto separado da presente invenção, a membrana de pericárdio de bovino é primeiramente pelo menos parcialmente reticulada, então infundida com um segundo material de reticulação de um comprimento de cadeia para permitir a transposição de grandes domínios de fibrilas. A membrana é então comprimida e pode então ser tratada com nivelamento e redução de boroidreto.

[00026] Em um quinto aspecto separado da presente invenção,

qualquer um dos processos acima pode ser usado em combinação para maior vantagem.

[00027] Mais entendimento da natureza e vantagens da presente invenção são descritos na seguinte descrição e reivindicações, particularmente quando considerados em conjunto com os desenhos anexos nos quais partes iguais possuem números de referência iguais.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00028] A invenção será agora explicada e outras vantagens e características aparecerão com referência aos desenhos esquemáticos anexos, em que:

[00029] a figura 1 ilustra uma sequência de etapas da técnica anterior para preparar e medir a espessura do tecido pericárdico bovino antes de formar os folhetos a partir do tecido;

[00030] a figura 2 é uma vista em perspectiva de uma modalidade representativa de uma válvula cardíaca protética que pode ser feita com tecido condicionado de acordo com o presente pedido;

[00031] a figura 3 é uma vista em perspectiva de um quadro de suporte que pode ser usado na válvula protética da figura 2;

[00032] a figura 4 é uma vista achatada de um folheto da válvula mostrada na figura 2;

[00033] a figura 5 é uma vista em perspectiva de fundo de uma estrutura de folheto de válvula conectada a uma saia de reforço de modo a formar uma montagem de folheto;

[00034] a figura 6A descreve uma vista lateral de uma válvula cardíaca protética exemplar ondulada em um cateter de liberação de balão;

[00035] a figura 6B mostra a válvula protética da figura 6A montada sobre o cateter de liberação de balão e em seu estado expandido;

[00036] a figura 7 é uma vista esquemática de uma sequência de condicionamento de tecido da membrana pericárdica com ablação a

laser;

[00037] a figura 8 é uma vista plana achatada de um folheto de válvula mostrando uma região de reforço formada por tecido uniformemente espesso adjacente à borda de fundo do folheto;

[00038] a figura 9 é uma vista de borda de um folheto de válvula mostrando uma região de reforço;

[00039] a figura 10 é uma vista plana de um folheto de válvula cardíaca protética tendo uma borda periférica espessada em áreas onde as suturas penetram para fixação a um *stent* estrutural;

[00040] as figuras 10A e 10B são vistas seccionais através de uma linha mediana radial do folheto da figura 10 mostrando dois perfis de espessuras diferentes;

[00041] a figura 11 é uma vista plana de um folheto de válvula cardíaca protética tendo uma borda periférica espessada em áreas onde as suturas penetram para fixação a um *stent* estrutural bem como uma borda livre espessada para reduzir o risco de alongamento nesse local;

[00042] as figuras 11A e 11B são vistas seccionais através de uma linha mediana radial do folheto da figura 11 mostrando dois perfis de espessuras diferentes;

[00043] a figura 12 é uma vista plana de um folheto de válvula cardíaca protética tendo uma borda periférica espessada em áreas onde as suturas penetram para fixação a um *stent* estrutural bem como uma área de ponto triplo espessada na borda livre simulando nódulos de Arantius;

[00044] as figuras 12A e 12B são vistas seccionais através de uma linha mediana radial do folheto da figura 12 mostrando dois perfis de espessuras diferentes;

[00045] a figura 13 ilustra em vista plana um folheto alternativo tendo uma região de borda periférica espessada, uma tira espessada ao longo

da borda livre, e uma pluralidade de tiras radiais espessadas estendendo-se a partir da borda livre para a borda de cúspide;

[00046] as figuras 14A e 14B são vistas esquemáticas de processos de raspar folhetos exemplares utilizando moldes de formação contornados;

[00047] a figura 15A é uma vista esquemática de um tecido de corte de dermatômo, enquanto a figura 15B ilustra o resultado em uma seção genérica do tecido pericárdico;

[00048] a figura 16 é uma vista lateral esquemática de uma prensa com espaçador próximo removido para clareza.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[00049] Na primeira modalidade, a preparação de folhetos para válvulas cardíacas protéticas, em particular válvulas cardíacas expansíveis, é descrita. Os folhetos são desejavelmente incorporados em válvulas cardíacas protéticas expansíveis que são inicialmente onduladas (ou mesmo laminadas) em um perfil de liberação pequeno ou diâmetro a ser passado através de um cateter ou outro sistema de liberação e então expandido no sítio de implantação, tipicamente um espaço anular da válvula. As válvulas cardíacas compreendem corpos de *stent* estruturais com uma pluralidade de folhetos flexíveis incorporados nos mesmos. Vários materiais são apropriados para o corpo do *stent*, embora certas ligas de níquel-titânio (isto é, Nitinol) sejam preferidas para sua super elasticidade e biocompatibilidade. Também deve ser notado que configurações de corpos de *stent* específicas não devem ser consideradas limitantes, e vários detalhes de construção podem ser modificados.

[00050] Embora formar os folhetos de válvulas cardíacas protéticas para serem mais finos ajude a reduzir o tamanho de liberação de válvulas expansíveis, acredita que formar folhetos mais finos bem como condicionar os folhetos como descrito no presente documento seja

vantajoso para válvulas cardíacas convencionais também. Por exemplo, acredita-se que alisar a superfície áspera do tecido pericárdico melhore a durabilidade dos folhetos reduzindo as fibras soltas e a trombogênicidade concomitante.

[00051] Válvulas cardíacas com durabilidade em excesso de 10 anos tiveram as espessuras do folheto de pericárdio bovino na faixa de 0,014-0,023 polegada (-35-459 microns), com válvulas menores utilizando folhetos mais finos e válvulas maiores tendo folhetos mais espessos. As válvulas percutâneas atuais podem empregar tecido do pericárdio de suíno com espessuras abaixo de 0,004-0,005 polegadas (-100-130 microns). Embora tecido de suíno ocorrendo naturalmente seja um pouco mais fino do que tecido pericárdico ocorrendo naturalmente, existem certas vantagens de se usar folhetos pericárdicos.

[00052] Vários tecidos podem ser usados para os folhetos, embora um tecido preferido para uso na aplicação primária de folhetos de válvula cardíaca seja a membrana pericárdica parietal de bovino. Embora a espessura e a resistência do tecido do pericárdio de bovino sejam consideradas desejáveis para válvulas mais duradouras, outro tecido bioprotético tal como pericárdio de suíno, equino e de outro mamífero, incluindo humano, pode ser usado. Além disso, tecido de outras fontes anatômicas podem ser usados, tais como *dura-máter*, peritônio, diafragma, ou outros. Qualquer membrana de tecido que tem uma durabilidade e elasticidade apropriadas como pericárdio é um candidato, apesar de que os peritos na técnica apreciarão que certos materiais podem ser mais bem apropriados para qualquer uma aplicação específica. Em geral, os tecidos que contêm colágeno fibroso, em particular colágeno tipo I ou tipo III, e fibras elásticas ou elastina, podem ser apropriados para uso na fabricação de folhetos de válvulas cardíacas. Outros tipos potenciais de colágenos que podem ser usados são solução de colágeno natural híbrido ou tecido de elastina de

colágeno de eletrorrotação. Também, certos tecidos denominados de engenheirados podem ser usados, que são sintetizados desenvolvendo o tecido de colágeno sobre um quadro tipicamente de malha ou andaime. Estas fontes são coletivamente referidas como "membranas de tecido" e podem todas se beneficiar dos princípios descritos no presente documento, embora algum pericárdio bovino semelhante seja especialmente bem apropriado para condicionar folhetos de válvulas cardíacas de acordo com o presente pedido.

[00053] Como mencionado acima, o saco pericárdico consiste de duas ou mais camadas distintas, um lado sendo relativamente liso enquanto a superfície oposta compreende tecido conectivo coberto com tecido adiposo, algum dos quais é descascado quando coletado, e é, assim, fibroso. Os métodos descritos no presente documento são particularmente úteis para alisar o tecido fibroso para formar uma membrana consistentemente espessa e lisa. Em alguns casos, a espessura do lado do tecido adiposo fibroso também pode ser reduzida para produzir uma membrana uniformemente fina, preferivelmente abaixo de 300 microns para uso em válvulas dobráveis/ expansíveis.

[00054] Com referência à figura 2, uma válvula cardíaca protética de uma peça 50 exemplar é mostrada que pode utilizar uma membrana de bovino de espessura uniforme. A válvula 50 será descrita em algum detalhe para ilustrar alguns dos benefícios dos métodos de fabricação de folhetos descritos no presente documento, mas, mais específicos na estrutura de válvula, podem ser encontrados na Publicação de Patente nº 2010/0036484, depositada em 8 de junho de 2009, intitulada "VÁLVULA CARDÍACA DE TRANSCATETER DE BAIXO PERFIL" e cedida a Edwards Lifesciences, cuja descrição é incorporada no presente documento por referência. Alternativamente, outra válvula minimamente invasiva que pode utilizar membrana pericárdica fina é encontrada na Patente US nº 6.733.525, expedida em 11 de maio de

2004, intitulada "VÁLVULAS CARDÍACAS MINIMAMENTE INVASIVAS LAMINADAS E MÉTODOS DE USO", cuja divulgação é expressamente incorporada no presente documento por referência.

[00055] A válvula 50 na modalidade ilustrada geralmente compreende um quadro estrutural, ou *stent* 52, uma estrutura de folhetos flexível 54 suportada pelo quadro, e uma saia flexível 56 segura à superfície externa da estrutura de folhetos. A válvula 50 ilustrada pode ser implantada no espaço anular da válvula aórtica nativa, mas também pode ser adaptada para ser implantada em outras válvulas nativas do coração ou em vários outros dutos ou orifícios do corpo. A válvula 50 tem uma extremidade "inferior" ou de influxo 60 e uma extremidade "superior" ou de escoamento 62. O sangue flui para cima livremente através da válvula 50, mas a estrutura de folhetos flexível 54 fecha para prevenir fluxo descendente inverso. A estrutura de folhetos flexível 54 fornece, assim, superfícies de oclusão de fluido flexíveis para possibilitar o fluxo sanguíneo unidirecional.

[00056] A válvula 50 e o quadro 52 são configurados para serem radialmente dobráveis em um estado contraído ou ondulado para introdução no corpo sobre um cateter de liberação e radialmente expansíveis em um estado expandido para implantar a válvula em um local desejado no corpo (por exemplo, a válvula aórtica nativa). O quadro 52 pode ser feito de um material plasticamente expansível que permita ondular a válvula para um perfil menor para liberação e expansão da válvula usando um dispositivo de expansão tal como o balão de um cateter de balão. Materiais plasticamente expansíveis exemplares incluem, sem limitação, aço inoxidável, uma liga baseada em níquel (por exemplo, uma liga de níquel-cobalto-cromo), polímeros ou combinações dos mesmos. Alternativamente, a válvula 50 pode ser uma chamada válvula de autoexpansão em que o quadro é feito de um material de autoexpansão tal como Nitinol. Uma válvula de

autoexpansão pode ser ondulada e retida no estado contraído com um dispositivo de restrição tal como uma bainha cobrindo a válvula. Quando a válvula é posicionada em ou próxima ao sítio alvo, o dispositivo de restrição é removido para deixar a válvula autoexpandir-se para seu tamanho expandido, funcional.

[00057] Com referência também à figura 3 (que mostra o quadro sozinho para fins de ilustração), o quadro 52 é uma estrutura semelhante a *stent*, geralmente tubular, tendo uma pluralidade de escoras estendendo-se verticalmente, angularmente espaçadas, ou postes de fixação de comissura 64. O leitor notará que os postes 64 na figura 3 são um pouco modificados a partir dos mostrados na figura 2, as diferenças sendo mínimas. Os postes 64 são interconectados através de várias fileiras de escoras 66 estendendo-se circunferencialmente. As escoras 68 mais finas verticais (axiais) intermediárias dos postes de fixação de comissura 64 conectam-se a e estendem-se entre as fileiras horizontais adjacentes das escoras 66. As escoras em cada fileira são desejavelmente dispostas em um padrão em ziguezague ou geralmente em dente de serra estendendo-se na direção da circunferência do quadro como mostrado. As escoras adjacentes na mesma fileira podem ser interconectadas umas às outras como mostrado, para formar um ângulo quando expandidas, desejavelmente entre cerca de 90 e 110 graus. Isto otimiza a resistência radial do quadro 52 quando expandido, ainda permite que o quadro 52 seja igualmente ondulado e então expandido no modo descrito abaixo.

[00058] A estrutura dos folhetos 54 compreende desejavelmente três folhetos conectados separados 70 tal como mostrado na figura 4, que podem ser dispostos para contrair em um arranjo tricúspide, como melhor mostrado nas figuras 2 e 5. Cada folheto 70 tem uma borda de cúspide inferior curvada 72 em frente a uma borda livre superior geralmente reta 74, e duas abas de comissura 76 estendendo-se entre

a borda livre 74 e a borda inferior 72. A borda de cúspide curvada 72 forma uma vieira na estrutura de folhetos 54. Quando seguras a dois outros folhetos 70 para formar a estrutura de folhetos 54, as bordas cúspides curvadas 71 dos folhetos formam coletivamente uma borda inferior na forma de vieira da estrutura de folhetos (como melhor mostrado na figura 5). Como ainda mostrado na figura 4, duas barras de reforço 78 podem ser seguras em cada folheto 70 adjacente às abas 76 (por exemplo, usando suturas). As abas podem então ser dobradas sobre as barras 78 e seguras na posição dobrada usando suturas. Se desejado, cada barra 78 pode ser colocada em uma manga protetora (por exemplo, uma manga PET) antes de ser segura em um folheto.

[00059] Os folhetos 70 fixam-se uns aos outros em seus lados adjacentes para formar comissuras 80 da estrutura de folhetos (ver figura 2 nas bordas aonde os folhetos chegam juntos). A estrutura de folhetos 54 pode ser segura ao quadro 52 usando várias técnicas e mecanismos. Por exemplo, como melhor visto na figura 2, as comissuras 80 da estrutura de folhetos são desejavelmente alinhadas com os postes de suporte 64 e seguras nos mesmos usando suturas através dos orifícios 82 (figura 3). O ponto de fixação dos folhetos aos postes 64 pode ser reforçado com as barras 78 (figura 4), que desejavelmente são feitas de um material relativamente rígido (comparadas aos folhetos), tal como aço inoxidável.

[00060] Como mencionado, a borda inferior da estrutura de folhetos 54 tem desejavelmente uma forma de vieira ondulada, curvada. Uma linha de sutura 84 visível no exterior da saia 56 na figura 2 rastreia a forma de vieira da estrutura de folhetos 54. Formando os folhetos com esta geometria na forma de vieira, as tensões sobre os folhetos são reduzidas, que por sua vez melhora a durabilidade da válvula. Além do mais, em virtude da forma de vieira, dobras e pequenas ondulações no bojo de cada folheto (a região central de cada folheto), que podem

causar calcificação prematura nestas áreas, podem ser eliminadas ou pelo menos minimizada. A geometria na forma de vieira também reduz a quantidade de material de tecido usado para formar a estrutura de folhetos, deste modo permitindo um perfil até mais ondulado, menor na extremidade de influxo da válvula.

[00061] Com referência novamente às figuras 2 e 5, a saia 56 pode ser formada, por exemplo, de fita de tereftalato de polietileno (PET). A estrutura de folhetos 54 fixa-se à saia através de uma tira de reforço de PET fina 88 (ou manga), figura 5, que possibilita uma sutura segura e protege o tecido pericárdico da estrutura de folhetos de rasgamentos. A estrutura de folhetos 54 é intercalada entre a saia 56 e a tira de reforço 88. A sutura 84, que segura a tira de reforço e a estrutura de folhetos 54 na saia 56 pode ser qualquer sutura apropriada e desejavelmente rastreia a curvatura da borda de fundo da estrutura de folhetos 54, como visto do exterior da saia 56 na figura 2. A montagem da saia 56 e da estrutura de folhetos 54 reside no interior do quadro 52 e se segura nas escoras horizontais 66 através de uma série de suturas padrão em ziguezague 86, como mostrado na figura 2.

[00062] Para montar, os folhetos de válvula cardíaca 70 são cortados a partir de uma membrana tal como pericárdio bovino e afinados, condicionados ou de outro modo conformados de acordo com os princípios descritos no presente documento. Na válvula expansível 50 descrita acima, os folhetos 70 fixam-se dentro do quadro de *stent* 52 tubular e os três pares adjacentes de bordas livres 74 reúnem-se no centro da válvula em linhas de combinação de orientadas equiangularmente com respeito uma à outra. As bordas livres 74 crescem para dentro para se reunirem ao longo das linhas de combinação de peças. A válvula montada é então armazenada em um fluido estéril, tipicamente glutaraldeído, durante um período antes do implante.

[00063] A figura 6A mostra uma válvula cardíaca protética 50 ondulada sobre o balão 92 de um cateter de liberação de balão 90. Como explicado no presente documento, o afinamento do tecido bioprotético aplicado ao material para os folhetos ajuda a habilitar o diâmetro externo D da válvula montada e do cateter de balão a ser tão pequeno quanto 6 mm. Os tamanhos das válvulas cardíacas protéticas expandidas estão tipicamente em qualquer lugar entre 20 mm até cerca de 30 mm.

[00064] A figura 6B mostra uma modalidade alternativa de uma válvula protética 100 compreendendo um quadro 102 e uma estrutura de folhetos 104 montada no interior do quadro (por exemplo, usando suturas como mostrado e descrito acima). A válvula 100 é mostrada em um estado expandido após o balão de expansão 92 ter sido inflado. O tamanho da válvula expandida 100 varia dependendo do paciente, tipicamente entre 22 a 40 mm.

[00065] Os métodos de implante incluem comprimir a válvula 50 radialmente em uma quantidade significativa para reduzir seu diâmetro ou perfil de liberação, inserir a válvula dentro de uma ferramenta de liberação tal como um cateter ou cânula, e avançar a ferramenta de liberação para a posição anatômica correta no coração. Uma vez posicionada apropriadamente, a válvula 50 é implantada por expansão radial dentro do espaço anular da válvula nativa com o balão de expansão 92. A válvula contraída 50 no cateter pode ser introduzida através da vasculatura, tal como através da artéria femoral, ou mais diretamente através de uma incisão intercostal no tórax. É importante para a válvula ser tão pequena quanto possível. Uma válvula grande requer um cateter de diâmetro grande, que é difícil de empurrar através da artéria femoral, por exemplo, para habilitar as válvulas cardíacas de constrição menores, o fabricante afina o tecido usado para fazer os folhetos 70. Preferivelmente, o condicionamento inclui reduzir a

espessura do tecido, mas também pode envolver o amaciamento do tecido para resultar em uma membrana fina, de espessura constante a partir da qual cortar os folhetos. Ou, os folhetos podem ser formados primeiramente e então afinados. Existe um número de modos de afinar o tecido incluindo usar ablação a laser, como explicado abaixo.

[00066] Novamente deve ser notado que a membrana pericárdica afinada descrita no presente documento pode ser usada em vários tipos de válvulas cardíacas, incluindo válvulas cirúrgicas convencionais. O método também pode ser usado para simplesmente alisar ou "curar" a superfície do tecido para eliminar os agentes cromogênicos tais como fibras pendentes, sem qualquer afinamento apreciável. Esse tecido amaciado que permanece relativamente espesso pode ser usado em válvulas cardíacas cirúrgicas convencionais. Um exemplo específico de válvulas cardíacas convencionais que podem utilizar tecido de acordo com a presente invenção é a linha Carpentier-Edwards® PERIMOUNT® de Pericardial Bioprotheses, disponível de Edward Lifesciences. A construção básica da válvula PERIMOUNT® é observada na Patente US nº 5.928.281, cuja divulgação é expressamente incorporada no presente documento por referência.

[00067] Desejavelmente, as camadas pericárdicas usadas para folhetos de válvula cardíaca transcater estão na faixa de 250-500 microns, e, preferivelmente, mais próximas de 250 microns. Infelizmente, somente uma pequena percentagem está próxima à espessura de 250 microns. A maioria do material é de 300-700 microns. Como um resultado, cada saco pericárdico dá somente cerca de 1-2 folhetos apropriados para THV. No entanto, o tecido pericárdico usado para construir as válvulas cardíacas consiste de múltiplas camadas de tecido com componentes similares e a maioria das fibras de colágeno são paralelas entre as camadas. Esta estrutura única torna possível usar vários meios, por exemplo, lasers, giletes, para remover algum do

tecido. O tecido removido chega desejavelmente a partir do lado fibroso a partir do qual o tecido adiposo foi previamente removido. Isto cria uma membrana pericárdica mais fina mais definida com um perfil baixo mais apropriado.

[00068] Com o advento da tecnologia de laser, a ablação de tecido da córnea tornou-se comum. Os lasers de excímero são usados para tais procedimentos. Referência é feita à patente US nº 4.840.175. Trabalho recente com o modo de lasers de bloqueio com comprimentos de pulso muito curtos nas faixas de picossegundos e fentossegundos também tem sido considerado para reduzir o aquecimento. Lasers também são usados para cortar o tecido, para ablação do músculo cardíaco para tratar arritmia e para aplicações dentais. Duas outras divulgações de uso de lasers para remoção de tecido em humanos estão na Patente US nº 7.022.119 para Holha e Patente US nº 7.367.969 para Stoltz et al. Estas referências de laser são incorporadas no presente documento por referência. A ablação a laser usando o processo de ceratomileuse assistido com laser *in situ* também é sugerido para reduzir a espessura do pericárdio bovino para criar tecido de membrana para uma ampla variedade de usos incluindo válvulas cardíacas na Publicação de Patente US nº 2007/0254005, cuja divulgação é incorporada no presente documento por referência.

[00069] A figura 7 mostra esquematicamente uma sequência de eventos no tecido bioprotético de ablação na preparação para fabricar os componentes de implante, tais como folhetos de válvulas cardíacas. Para preparar o material pericárdico para cardio implantação, uma membrana 110 da membrana de pericárdio de bovino com a massa do tecido gorduroso/adiposo externo removida é selecionada tendo uma espessura de 250 microns ou mais tipicamente na faixa de 300-700 microns). A camada colagenosa 112 mostrada no lado de baixo que compõe a superfície interna do saco pericárdico *in vivo* ainda tem algum

do tecido gorduroso/adiposo externo 114 fixado à mesma.

[00070] A ablação do tecido pode ser realizada com a membrana 110 exposta, por exemplo, na forma planar, como indicado pelo fluxograma da figura 7. Em uma configuração, a membrana 110 é fixada ou retida em um plano apropriado. Um laser 116 é dirigido à superfície fibrosa superior 114 da membrana 110 com um ponto focal ajustado para ablação em ou próxima do topo da camada colagenosa 112. Alternativamente, embora não mostrado, a membrana 110 pode ser posicionada em um mandril giratório de modo que um laser adjacente pode remover o tecido. Outras configurações físicas para criar movimento de tecido/laser relativo são contempladas. O movimento relativo entre o laser 116 e a superfície 114 é então efetuado para remover por ablação o material a partir da membrana 110. Dependendo do grau de transparência do tecido da membrana para o feixe de laser, mais do que uma passagem pode ser necessária para obter a espessura uniforme desejada.

[00071] A especificação para um laser verificada ser útil na ablação do pericárdio para criar os folhetos de válvulas cardíacas inclui: uma lente de varredura de eixo dupla; 2x expansão de feixe; comprimento de onda de 1550 nm; energia de pulso de 31,5 μ J no alvo; potência média de 1,6 W; taxa de repetição de 50 Hz; largura de pulso de 650 fs (ref.); tamanho do ponto de laser 30 μ m; polarização elíptica; comprimento focal de 112 mm; velocidade de moagem bruta de 400 mm/s (espaço de preenchimento em padrão de hachura transversal de 20 μ m); e velocidade de moagem fina de 800 mm/s (espaço de preenchimento em padrão de hachura transversal de 20 μ m).

[00072] Uma quantidade substancial de tecnologia foi desenvolvida para orientar os lasers e remover com ablação o tecido com maior precisão. A ablação da córnea tem sido amplamente praticada durante quase duas décadas. Esta tecnologia usando lasers de excímero

tornou-se comum. Referência é feita novamente à Patente US nº 4.840.175, cuja divulgação é incorporada no presente documento por referência. Trabalho recente com modo de lasers de bloqueio nas faixas de picossegundos e fentossegundos com aquecimento reduzido também tem sido estudado.

[00073] Máquinas de moagem para esse trabalho preciso não em um paciente também estão disponíveis. Máquinas de moagem empregando um laser tendo as especificações acima como a ferramenta de operação verificada ser útil para processar convenientemente as membranas pericárdicas têm uma cabeça de laser de varredura de 2 eixos, os retentores de tecido para facilitar carregar o trabalho dentro da máquina, uma tabela X-Y para aumentar a área de trabalho do laser e um mecanismo de carregamento retentor de tecido automático. Os mecanismos como descritos podem ser empregados para remover por ablação seletivamente uma membrana pericárdica montada para gerar padrões de espessuras diferentes como discutido abaixo.

[00074] A operação da máquina de moagem é automática de acordo com os dados de entrada definindo o padrão e a aspereza do corte. Tipicamente, tais máquinas são dispostas para controlar a profundidade do corte baseadas na altura específica da superfície que é cortada. Com esse arranjo, a superfície resultante refletirá o contorno pré-cortado. Para impedir este resultado, uma referência fixada pode ser usada em vez da altura da superfície que é cortada. Deste modo, o padrão total no trabalho estará em um plano com cada corte completado. Múltiplos cortes então são usados para alcançar a espessura de membrana desejada.

[00075] Para reter a longevidade apropriada dos folhetos de membrana pericárdica e obter uma embalagem suficientemente compacta para ser inserida dentro da posição através da artéria femoral, uma espessura de tecido específica dos folhetos é requerida. Por

exemplo, uma espessura uniforme de 250 microns é verificada ser particularmente útil, embora espessuras uniformes entre 250-500 microns possam ser apropriadas. O comprimento de onda, energia e taxa de pulso do laser 116, 120 são selecionadas que alisarão a superfície fibrosa para eliminar os agentes trombogênicos bem como remover por ablação a superfície para a espessura apropriada. Vários comprimentos de onda podem ser apropriados para este processo sem gerar excesso de calor enquanto também sendo eficazes. Se lasers de pulso ultracurto são usados, acredita-se que o comprimento de onda do laser não altere significativamente o resultado. Amostras de folhetos são feitas utilizando um comprimento de onda de 1550 nm.

[00076] Esta preparação pode aumentar o rendimento de folhetos de cardio válvula a partir da membrana pericárdica. Naturalmente, espera-se que pelo menos 5 folhetos de válvulas cardíacas possam ser obtidos por saco pericárdico usando os métodos divulgados no presente documento.

[00077] É entendido que a ablação a laser do pericárdio é vantajosa se efetuada sobre tecido seco. Isto pode ser realizado primeiramente fixando a amostra 110 com um tratamento baseado em glicerina usando glutaraldeído ou equivalente ou secando o tecido antes da ablação a laser. Tal processo de secagem baseado em glicerina é divulgado na Publicação de Patente nº 2008/0102.439 publicada em 01 de maio de 2008, para Tian et al., cuja divulgação é incorporada no presente documento por referência.

[00078] Além de produzir uma espessura uniforme única, os métodos descritos no presente documento também podem ser usados para afinar seletivamente o tecido para obter regiões de espessuras uniformes, mas diferentes. Um exemplo particularmente útil é mostrado na figura 8, que mostra um folheto de válvula cardíaca 130 tendo uma região periférica 132 que é mais espessa do que o resto do folheto 134. Em particular, a

borda curvada inferior ou de cúspide do folheto pode ser espessada para fixação posterior à saia 56 descrita acima. A região espessada 132 inclui desejavelmente uma tira de largura geralmente uniforme. Esta é similar à tira para segurar uma tira de reforço 88 como descrito acima, e ambas as técnicas podem ser usadas para um reforço ainda maior. Três desses folhetos 130 podem ser preparados do mesmo modo e então conectados um ao outro em suas bordas de comissura em um arranjo tricúspide para formar uma estrutura de folhetos, tal como mostrado em 54 nas figuras 2 e 5. As regiões de reforço 132 sobre os folhetos definem coletivamente uma fita ou manga que se estende ao longo da porção de borda inferior da superfície interna da estrutura de folhetos 54.

[00079] A figura 9 ilustra uma vista de borda do folheto 130 com um perfil de alívio de tensão, tendo as regiões de transição de reforço 132 lentamente em espessura como visto nas rampas 136 para a porção principal mais fina 134 do folheto 130. As regiões de reforço 132 são ilustradas um pouco ásperas para simular irregularidades de tecido microscópico, embora a mesma superfície possa ser feita mais lisa usando certas técnicas descritas no presente documento. As regiões de reforço 132 podem definir a espessura de folheto máxima T_{massa} de entre cerca de 300-700 microns, enquanto a porção principal mais fina 134 tenha desejavelmente uma espessura de folheto mínima T_{min} de entre cerca de 200-500 microns, e potencialmente mais fina. Mais particularmente, para válvulas cardíacas menores abaixo de 17 ou 19 mm, o tecido de folheto tendo uma espessura mínima T_{min} de entre 150-250 microns é contemplado, embora válvula maior tais como válvulas de 26 mm possam ter tecido de até 350 microns. Uma modalidade contemplada é um tecido ultrafino na ordem de somente 100 microns. A espessura de folheto máxima $T_{\text{máx}}$ é desejavelmente até duas vezes a espessura da porção mais fina do folheto. No exemplo particular, uma

válvula menor de 19 mm pode ter folhetos com $T_{\text{mín}}$ de entre 150-250 microns, embora a espessura de folheto máxima $T_{\text{máx}}$ nas áreas de reforço seja até 300-500 microns.

[00080] As figuras 10 a 12 ilustram perfis de espessura alternativos em folhetos de válvulas cardíacas protéticas de tecido pericárdico a partir de processos de afinamento seletivos descritos no presente documento. Cada um dos folhetos é mostrado em vista plana e tem uma borda de cúspide arqueada 140, uma borda livre relativamente reta 142 oposta à borda de cúspide, e um par de alças 144 em qualquer extremidade da borda livre. Cada uma das alças 144 inclui um lado cônico 146 que transaciona para a borda livre 142. Uma porção central 148 em cada um dos folhetos forma a superfície de oclusão de fluido que oscila dentro e fora da corrente de fluxo para abrir e fechar alternativamente a válvula. Esta forma é somente exemplar, e outras formas de folhetos são conhecidas. Cada um dos folhetos mostrado nas figuras 10 a 12 tem a mesma forma, e, assim, números de elementos iguais para as características de forma serão usados.

[00081] A figura 10 ilustra um folheto 150 tendo uma região de borda periférica espessada 152 nas áreas onde as suturas penetram para fixação a um *stent* estrutural (não mostrado). Mais particularmente, a região de borda periférica espessada 152 estende-se em torno de toda a borda de cúspide 140 e até dentro de pelo menos uma porção das alças 144. Como mencionado, estas são as áreas em que as suturas são usadas para ficar o folheto a um *stent* de suporte. A espessura da região de borda periférica 152 pode ser até 700 microns, preferivelmente entre 300-700 microns. Ao mesmo tempo, a porção central 148 é formada para ter uma espessura relativamente pequena, facilitando assim um perfil de liberação menor para válvulas que são comprimidas. Por exemplo, acredita-se que uma espessura uniforme de 250 microns para a porção central 148 é particularmente utilizável para

reduzir o perfil ondulado de válvulas contraídas/expansíveis, embora espessuras uniformes entre 250-500 microns possam ser apropriadas.

[00082] As figuras 10A e 10B são vistas seccionais através de uma linha mediana radial (vertical) do folheto da figura 10 mostrando dois perfis de espessura diferentes. Na figura 10A, a região de borda periférica mais espessa 152 transaciona para a porção central mais fina 148 em uma etapa 154 relativamente abrupta. Em contraste, a figura 10B ilustra uma rampa gradual 156 entre a região de borda espessa 152 e a porção central mais fina 148. A rampa 156 é mostrada linear, embora outros contornos tal como curvados ou gradualmente escalonados possam ser usados. Acredita-se que a rampa 156 mais gradual fornece uma distribuição de tensão mais desejável e flui sobre o folheto. Pode ser possível fornecer transições graduais ajustando a aplicação de potência de laser. Outro modo de realizar rampas graduais é usar uma tecnologia de raspagem em combinação com um molde de formação, como descrito abaixo com referência às figuras 14A e 14B.

[00083] A figura 11 é uma vista plana de um folheto de válvula protética 158 tendo uma região de borda periférica 152 espessada como visto na figura 10, bem como uma tira espessada 160 ao longo da borda livre 142. As válvulas cardíacas protéticas às vezes falham no alongamento da borda livre do folheto aonde os folhetos chegam juntos, ou combinam as peças, que por último podem causar o prolapso da válvula. O fornecimento da tira espessada 160 ao longo e toda a borda livre 142 reduz o risco de alongamento, como as tensões experimentadas pela borda livre são proporcionais à sua espessura. As figuras 11A e 11B novamente mostram dois perfis de espessura diferentes para os folhetos da figura 11, em que a região de borda periférica 152 espessada e a tira espessada 160 podem transacionar para a porção central mais fina 148 nas etapas 162 (figura 11 A) ou nas rampas graduais 164 (figura 11B).

[00084] Finalmente, a figura 12 ilustra um folheto de válvula cardíaca 166 tendo novamente a borda periférica espessada 152 nas áreas usadas para fixação a um *stent* de válvula cardíaca estrutural. Além disso, o folheto 166 tem uma área de ponto triplo espessada 168 no centro da borda livre 142 simulando um nódulo de Arantius. Para esclarecer, o chamado ponto triplo em um folheto de válvula cardíaca é o ponto aonde o folheto chega junto (combina as peças) com os outros folhetos no centro do orifício de fluxo. Devido aos três folhetos curvos no centro, uma lacuna entre eles no ponto triplo pode ser suficiente para causar regurgitação. Em folhetos nativos, o centro da borda livre às vezes tem uma área espessa conhecida como os nódulos de Arantius que tende a preencher a lacuna no ponto triplo. Quando se usa tecido pericárdico de espessura uniforme para os folhetos, o vazamento somente pode ser impedido tendo uma superfície de combinação de peças longa que requer material de folheto extra. No entanto, isso impacta adversamente a capacidade de comprimir uma válvula para um perfil baixo, e às vezes resulta em distorção do folheto quando ele fecha que pode resultar em calcificação prematura. Produzindo uma área de ponto triplo espessada 168 em cada um dos folhetos, um nódulo de Arantius pode ser simulado. A área de ponto triplo exemplar 168 é mostrada como um triângulo pequeno no centro da borda livre 142, embora a forma possa ser curvada tal como um semicírculo, ou outras formas. Além disso, a área de ponto triplo 168 pode ser combinada com a tira espessa 162 ao longo da borda livre 142 tal como visto na figura 11. Certamente, qualquer uma das várias regiões espessadas descritas no presente documento pode ser combina com outras regiões para um efeito desejado.

[00085] As figuras 12A e 12B mostram dois perfis de espessura diferentes para o folheto 166. A figura 12A mostra etapas abruptas entre a porção central mais fina 148 e tanto a borda periférica espessada 152

e a área de ponto triplo espessada 168, embora a figura 12B mostre transições graduais nos mesmos locais.

[00086] A figura 13 ilustra um folheto alternativo 170 do presente pedido que pode ajudar a reduzir a flacidez nos folhetos, que foi verificado como uma causa de falha em algumas válvulas cardíacas protéticas. A resistência ao alongamento dos folhetos é diretamente proporcional à espessura do folheto ao longo das linhas de tensão radial. Portanto, além de uma região de borda periférica espessada 152 e uma tira espessada 160 ao longo da borda livre 142, o folheto 170 inclui uma pluralidade de tiras radiais espessadas 172, 174 estendendo-se a partir de aproximadamente o centro da borda livre 142 para a borda de cúspide arqueada 140. As "linhas radiais" neste sentido são extraídas como se a borda de cúspide 140 fosse a borda de um círculo centralizado no centro da borda livre 142, embora deva ser entendido que a borda de cúspide 140 não pode ser definida por um arco único, e não pode ser centralizada na borda livre 142. Tipicamente, os folhetos protéticos são simétricos em torno de uma linha mediana radial, no entanto, e, assim, um arranjo preferido inclui uma tira radial espessada 172 ao longo da linha mediana (vertical) e as tiras radiais espessadas simétricas 174 em qualquer lado da tira vertical 172. Na modalidade ilustrada, existem três tiras: uma tira da linha mediana 172 e duas tiras radiais 174 em ângulos de aproximadamente 30° a partir da tira da linha mediana. Também deve ser notado que, como ilustrado, as várias tiras espessadas em torno do folheto são aproximadamente da mesma largura, embora este não tenha que ser o caso. Por exemplo, a tira de borda de cúspide 160 e as tiras radiais 172, 174 podem ser substancialmente mais finas do que a região de borda 152 através da qual as suturas devem passar.

[00087] Como mencionado acima, os moldes de formação contornados podem ser usados para criar alterações de espessura

graduais nos folhetos descritos no presente documento. As figuras 14A e 14B são vistas esquemáticas de processos de raspagem de folheto exemplares utilizando esses moldes. Na figura 14A, um molde de formação 176 inclui uma superfície de suporte de folheto tendo um lado 178 mais baixo do que o outro lado 180. Uma ferramenta de moagem tal como um laser 182 passa sobre uma superfície superior de um folheto 184 e pode ser controlada para remover material em um plano de referência predeterminado. Deste modo, a borda esquerda do folheto permanece mais espessa enquanto mais material é removido a partir do lado direito para resultar em uma área de folheto mais fina nesse local. Na figura 14B, um segundo molde de formação 186 inclui uma superfície de suporte de folheto tendo lados periféricos 188 mais baixos do que uma porção central 189. Novamente, quando um laser 182 passa sobre a superfície superior do folheto 184, e é controlado para remover material abaixo de um plano de referência, mais material será removido a partir da região central do folheto. Naturalmente, formas muito diferentes de formar moldes são contempladas, as ilustradas nas figuras 14A e 14B sendo somente exemplares.

[00088] A membrana uniforme resultante é preferivelmente tratada para tornar a mesma geralmente inerte e segura para implante humano. O tratamento inclui tipicamente submergir a membrana em uma solução química tal como glutaraldeído durante um período de tempo pré-definido para livrar o tecido de entidades microbianas, ou "*bugs*". Um período de quarentena exemplar é cerca de 14 dias. Alternativamente ou, além disso, a membrana contemplada pode ser tratada usando nivelamento de sítios de nucleação de calcificação e redução de boroidreto para mitigar calcificação *in vivo* posterior.

[00089] Por exemplo, uma sequência contemplada para condicionamento de tecido inclui primeiramente reticular o tecido (por exemplo, pericárdio de bovino) com uma solução tamponada com

glutaraldeído. Em seguida, o tecido pode ser tratado com calor usando um processo tal como divulgado na Patente US nº 5.931.969 para Carpentier, expedida em 3 de agosto de 1999, cuja divulgação é expressamente incorporada no presente documento por referência. Subsequentemente, a espessura do tecido pode ser reduzida usando qualquer um dos métodos divulgados no presente pedido. Finalmente, o tecido mais fino pode ser tratado com um agente de nivelamento e/ou de redução para mitigar calcificação *in vivo* posterior, isto também pode incluir tratamento com uma solução de glicerol/etanol. Para folhetos de válvula cardíaca protética, o tecido é então formado nos folhetos, fixado a um quadro de suporte de válvula cardíaca circundante ou outros desses componentes, e esterilizado tal como com óxido de etileno. Após o tecido ter sido moído, carimbado, fatiado, removido por ablação a laser, espalhado ou extrudado para reduzir sua espessura, sítios de nucleação de calcificação (por exemplo, aldeídos e bases de Schiff) podem ser expostos, o que cria uma propensão para calcificação. O tratamento com um agente de nivelamento (por exemplo, etanolamina) de um agente de redução (por exemplo, boroidreto de sódio) e de um agente de conservação de colágeno (por exemplo, glicerol) nivela os sítios de nucleação e conserva a integridade do colágeno. Isto permite que o tecido seja tão durável quanto ele era antes de ser reduzido na espessura. Além disso, este processo também permitirá que o tecido seja armazenado em um ambiente não líquido (isto é, glutaraldeído). Em outras palavras, o processo é especialmente apropriado para armazenamento a seco do tecido.

[00090] Como notado acima, a membrana pode ser pelo menos parcialmente reticulada ou "fixada". A reticulação da matriz colagenosa fornece estabilidade antes da implantação para retardar a degeneração. Além disso, o processo de fixação opera geralmente bloqueando as moléculas reativas sobre a superfície de e dentro do tecido doador,

deste modo tornando as mesmas substancialmente não antigênicas e apropriadas para implantação. A fixação do tecido bioprotético envolve tipicamente contatar o tecido com um agente de reticulação, normalmente uma solução. Soluções de fixação exemplares para tecido bioprotético tal como pericárdio bovino incluem glutaraldeído, formaldeído, outros aldeídos, EDC, polietileno glicol, etc. Existem outros modos de fixar o tecido, incluindo aquecimento, irradiação, etc. A etapa de fixação pode ajudar a manter o pericárdio em uma forma tridimensional particular se realizada após a membrana ser de outro modo preparada.

[00091] Deve ser entendido que embora a reticulação do tecido resulte em um pouco mais fácil de manipular a peça de trabalho, o afinamento pode ocorrer antes da reticulação também. Do mesmo modo, a folha de tecido de massa pode ser afinada primeiro antes ou depois de fixar, ou os folhetos podem primeiro ser cortados a partir da membrana de massa que são então afinados antes ou depois da fixação.

[00092] Além da remoção de tecido a laser descrita acima, vários dispositivos mecânicos para cisalhar o tecido tal como gilete ou dispositivo de aplainar podem ser usados para remover algum do tecido. Por exemplo, um dispositivo que tem um cilindro de prensa plano sobre o qual uma gilete de aplainamento ou lâmina translada pode ser substituído pela configuração de laser linear da figura 7. Outras configurações físicas para criar movimento de tecido/gilete relativo são contempladas, tal como, por exemplo, usando uma gilete semelhante a um torno para alisar a superfície externa do tecido. Cada um destes dispositivos pode ser controlado automaticamente ou por computador usando um componente de medição de superfície ótico para controlar a profundidade de corte. A remoção de tecido abrasivo (por exemplo, lixamento ou raspagem) também pode provar ser apropriada, embora a

granulação da ferramenta possa ser relativamente fina.

[00093] Um instrumento que é um sistema mecânico particularmente atrativo para afinar uma folha de tecido pericárdico é um dermatômetro. Um dermatômetro é usado cirurgicamente para coletar fatias finas de pele a partir de uma área doadora para usar enxertos de pele, particularmente para queimaduras de 3º grau ou traumas. Estes dispositivos datam de 1930 e são instrumentos cirúrgicos bem conhecidos. Os dermatômetros são operados manualmente, pneumaticamente ou eletricamente. A uniformidade da espessura da pele para enxerto não é importante no grau necessário para um folheto de válvula cardíaca.

[00094] As figuras 15A e 15B ilustram um dermatômetro 192 raspando uma camada grosseira a partir de uma seção genérica de tecido pericárdico. Em vez de coletar fatias finas de material para uso como folhetos de válvula cardíaca a partir da membrana, o material 190 removido pelo dermatômetro 192 é descartado em favor da membrana pericárdica restante 194. Para obter uma espessura de folha confiável, espaçadores 196 são empregados sobre os quais o dermatômetro 192 trafega. O material de superfície 190 raspado da membrana 194 é o lado fibroso do pericárdio. A membrana é colocada sobre uma placa preta de borracha 198 e presa. A placa preta tem um espaçador 196 em qualquer lado da membrana para agir como trilhos para suportar o dermatômetro 192 conforme ele atravessa a membrana 194. O dermatômetro 192 também pode ser controlado para limitar o corte a um padrão desejado de modo que as regiões de alturas diferentes podem ser produzidas. O uso de um meio mecânico para produzir uma espessura uniforme vantajosamente não gera calor ou efeitos químicos na membrana pericárdica. Deve ser entendido que como usado no presente documento, o termo, "dermatômetro" refere-se a um dermatômetro, vibratômetro, ou qualquer outro corte mecânico ou dispositivo de abrasão

que funcione similar a um dermatômetro convencional para cisalhamento de tecido.

[00095] Para superar a superfície resultante removida por ablação a laser refletindo um contorno pré-cortado de outro modo, uma primeira compressão da membrana pericárdica pode ser empregada. Uma compressão suficiente para aplainar as irregularidades de superfície e obter uma espessura mais uniforme pode ser realizada antes da ablação a laser. Aplainar as irregularidades de superfície deste modo ajuda a assegurar que a etapa de ablação a laser resulta em uma remoção mais uniforme da superfície. Inversamente, sem compressão a operação a laser pode seguir o contorno de uma superfície irregular e remover a mesma quantidade de material através de sua superfície, resultando em um produto final irregular. Outro método para assegurar que uma superfície de partida regular é removida por ablação de um modo que resulte em uma superfície lisa é controlar a máquina de moagem a laser usando um programa de referência que diga ao laser para remover o material relativo a um nível de superfície uniforme, fixo, como oposto para seguir os contornos da superfície sendo moída.

[00096] O tecido pericárdico típico está em equilíbrio em torno de 78% de água, e a água pode ser espremida a partir do tecido. Compressão excessiva para obter o aplainamento da superfície fibrosa e uma espessura mais uniforme pode estirar e romper a estrutura dorsal polimérica de colágeno, eliminar a estrutura de "ondulação" de colágeno e destruir a bioelasticidade intrínseca do tecido. Não excedendo o ponto de escoamento, no entanto, permite que a bioelasticidade intrínseca recue no tempo. Uma fixação parcial ou completa da membrana pericárdica enquanto sob compressão elástica pode reter o efeito vantajoso da ablação a laser pendente por compressão. Mesmo com compressão razoavelmente menor, algumas ligações são rompidas, resultando em alguns grupos aldeído, amina e ácido. Fixando

a membrana pericárdica neste estado suavemente comprimido, as ligações são criadas para reter este estado. Alternativamente, a membrana pericárdica tende a não recuar totalmente imediatamente. A ablação a laser imediatamente após a compressão pode mitigar a reexpansão elástica.

[00097] Alternativamente, uma sequência das primeiras irregularidades da superfície de condicionamento e então a compressão da membrana de tecido podem ser empregadas. Por exemplo, irregularidades de superfície maiores sobre o lado fibroso do tecido pericárdico podem ser alisadas usando um laser, um moinho, ou dermatômetro, após o que o tecido é comprimido usando vários métodos como descrito no presente documento. De preferência, o tecido é comprimido enquanto ao mesmo tempo fixando pelo menos parcialmente o tecido para ajudar a prevenir a recuperação elástica. Esta sequência pode render uma construção de tecido uniforme mais mecânica.

[00098] Como notado acima, compressão suave com fixação da membrana pericárdica no estado comprimido pode alisar a superfície fibrosa do pericárdio e tornar a espessura mais uniforme. Esta compressão e fixação podem ser empregadas antes ou depois de afinar o tecido. Após afinamento, uma etapa de estabilização usando nivelamento e redução de boroidreto pode mitigar calcificação *in vivo* posterior.

[00099] Compressão ainda maior é possível, com ou sem a ablação ou processo de usinagem. Se ablação a laser ou um processo de maquinação é usado, o grau no qual o tecido é fixado após compressão é um pouco imaterial como uma aparagem física do tecido em vez de outra compressão é usada. Se totalmente fixada a uma primeira compressão suave, outra compressão tende a ser totalmente elástica a menos que o tecido seja danificado. Um processo de fixação parcial com

compressão suave e então outra fixação em compressão maior pode ser usado para obter uma membrana final mais fina com resistência à tração significativa.

[000100] Uma compressão suave inicial e etapa de fixação são consideradas acima. O processo também pode prosseguir sem a compressão suave inicial, mas sim fixando pelo menos parcialmente o tecido. Novamente, o glutaraldeído ou outro agente de fixação ou método pode ser usado. Esta primeira sequência de estabilização estabiliza a biomecânica do tecido e conserva a estrutura de "ondulação" natural de colágeno. A infusão com um segundo material de fixação de comprimento de cadeia suficiente para permitir a transposição de domínios interfibrilas grandes pode então resultar em uma membrana estável. Material de di- ou poli-amina de comprimento de cadeia substancial pode ser empregado. Outros materiais de reticulação para transpor domínios interfibrilas grandes incluem polietilenoimina, álcool polivinílico e vários polímeros de Jeffamine tanto lineares como ramificados. Alternativamente, o tecido pode ser oxidado com, por exemplo, cloreto de sódio para converter os aldeídos recentemente formados em ácidos carboxílicos. Estes podem então ser acoplados com as aminas acima usando química EDC. A compressão pode ocorrer tanto no início do processo, após a infusão com um segundo material de fixação, ou ambos. A ablação a laser ou a usinagem podem ser injetadas com alisamento ou mais afinamento tanto após a etapa de compressão, e/ou após a primeira etapa de fixação. O tecido pode ser nivelado e reduzido depois da primeira etapa de fixação, ou alternativamente, a folha de tecido comprimida e reticulada pode ser estabilizada com nivelamento e redução de boroidreto depois do processo de formação. Outro tratamento pode incluir secagem e esterilização. Esse processamento é descrito na Publicação de Patente US nº 2009/0164005, publicada em 25 de junho

de 2009 para Dove et al., cuja divulgação é expressamente incorporada ao presente documento por referência.

[000101] O aparelho usado em qualquer uma ou em todas as etapas de compressão é ilustrado na figura 16. As placas de pressão de cerâmica porosa 200, 202 são usadas para fornecer compressão rígida ao tecido 204. Membranas de diálise 206, 208 são colocadas entre as placas 200, 202 e o tecido 204. As placas de pressão de cerâmica 200, 202 permitem o cálculo livre de vários tratamentos químicos dentro do tecido 204. As membranas de diálise descartáveis 206,208 são usadas para prevenir o entupimento das placas de pressão de cerâmica 200, 202, prevenindo o fluxo de solução durante a produção. Os espaçadores 210 entre as placas de pressão de cerâmica 200, 202 para qualquer lado do tecido 204 limita a compressão.

[000102] Outra aplicação para os processos de afinamento e de condicionamento descritos no presente documento está no campo de remendos pericárdicos, feitos de pericárdio tanto de bovino ou de equino. O produto de remendo pericárdico pode ser usado como um material de construção para reparo de tecido, tais como conduíte aórtico, pericárdio, vasos, etc., que é muito comum em pacientes pediátricos com doenças cardiovasculares congênitas. Um tal remendo pericárdico bovino comercial disponível de Edwards Lifesciences vem no tamanho de 10 x 15 cm (4x6 polegadas), embora remendos de equino possam ser menores 7,62 cm x 10 cm (3x4 polegadas). O produto de remendo pericárdico é geralmente tratado com um processo similar com folhetos de válvula cardíaca (podem ser levemente diferentes para remendos de equinos). Um problema é que o remendo pericárdico pode ser muito espesso para algumas dessas aplicações, assim, fabricar o remendo uniformemente mais fino pode melhorar significativamente sua aplicabilidade. Também, existe frequentemente variabilidade substancial em espessura dentre os remendos e em locais

diferentes em qualquer remendo dado. Uma espessura uniforme desejável para o produto final pode estar na faixa de 150 a 500 microns dependendo do tamanho do produto de remendo. O afinamento seletivo descrito acima também pode beneficiar os remendos com uma borda ou a periferia inteira sendo formada mais espessa para ajudar a reter as suturas de ancoragem.

[000103] Assim, métodos melhorados para preparar material pericárdico para cardio implantação foram divulgados. Embora as modalidades e aplicações desta invenção tenham sido mostradas e descritas, deve ser evidente aos peritos na técnica que muito mais modificações são possíveis partindo dos conceitos da invenção no presente documento, e deve ser entendido que as palavras que foram usadas são palavras de descrição e não de limitação. Portanto, alterações podem ser feitas dentro das reivindicações anexas sem sair do espírito verdadeiro da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar material de membrana de tecido bioprotético, caracterizado por compreender:

selecionar a membrana de tecido tendo um lado fibroso e um lado liso; e

remover o material a partir do lado fibroso da membrana selecionada por ablação com um laser (116, 182) de duração de pulso muito curto; e

reduzir a espessura da membrana para suavizar a superfície e/ou reduzir a espessura a uma espessura uniforme.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a membrana de tecido ser membrana pericardial de bovino.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir ainda comprimir a membrana, antes de remover material da mesma.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir reticular a membrana é realizada antes da remoção de material desta, preferencialmente em que reticular a membrana é realizada enquanto a membrana é comprimida.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir ainda tratar a membrana reduzida em espessura com um agente de nivelamento e/ou um agente de redução.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo tratamento compreender ainda um tratamento com uma solução de glicerol/etanol.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o laser (116, 182) utilizado tem um comprimento de onda 1550 nm.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material da membrana do tecido bioprotético é usado

para formar uma pluralidade de folhetos de válvula cardíaca (70, 130, 150, 166) tendo uma borda de cúspide (72, 140) arqueada e uma borda livre (74, 142) em frente da borda de cúspide (72, 140).

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de remoção do material inclui o uso de um molde de formação (176, 186) para reduzir a espessura do folheto de forma controlada a um plano de referência predeterminado pelo molde de formação (176, 186).

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir ainda submeter a membrana a uma etapa de reticulação seguido de um processo de secagem à base de glicerina antes da etapa de remoção de material da mesma.

11. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de incluir ainda fixar uma pluralidade de folhetos de válvula cardíaca (70, 130, 150, 166) a uma *stent* estrutural conectando as regiões de borda periférica (152) de cada folheto (70, 130, 150, 166) no *stent* estrutural.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo *stent* estrutural ser configurado para ser radialmente dobrável para um estado dobrado ou ondulado para introdução no corpo em um cateter de liberação e expansível radialmente para um estado expandido para implantar a válvula em um local desejado no corpo.

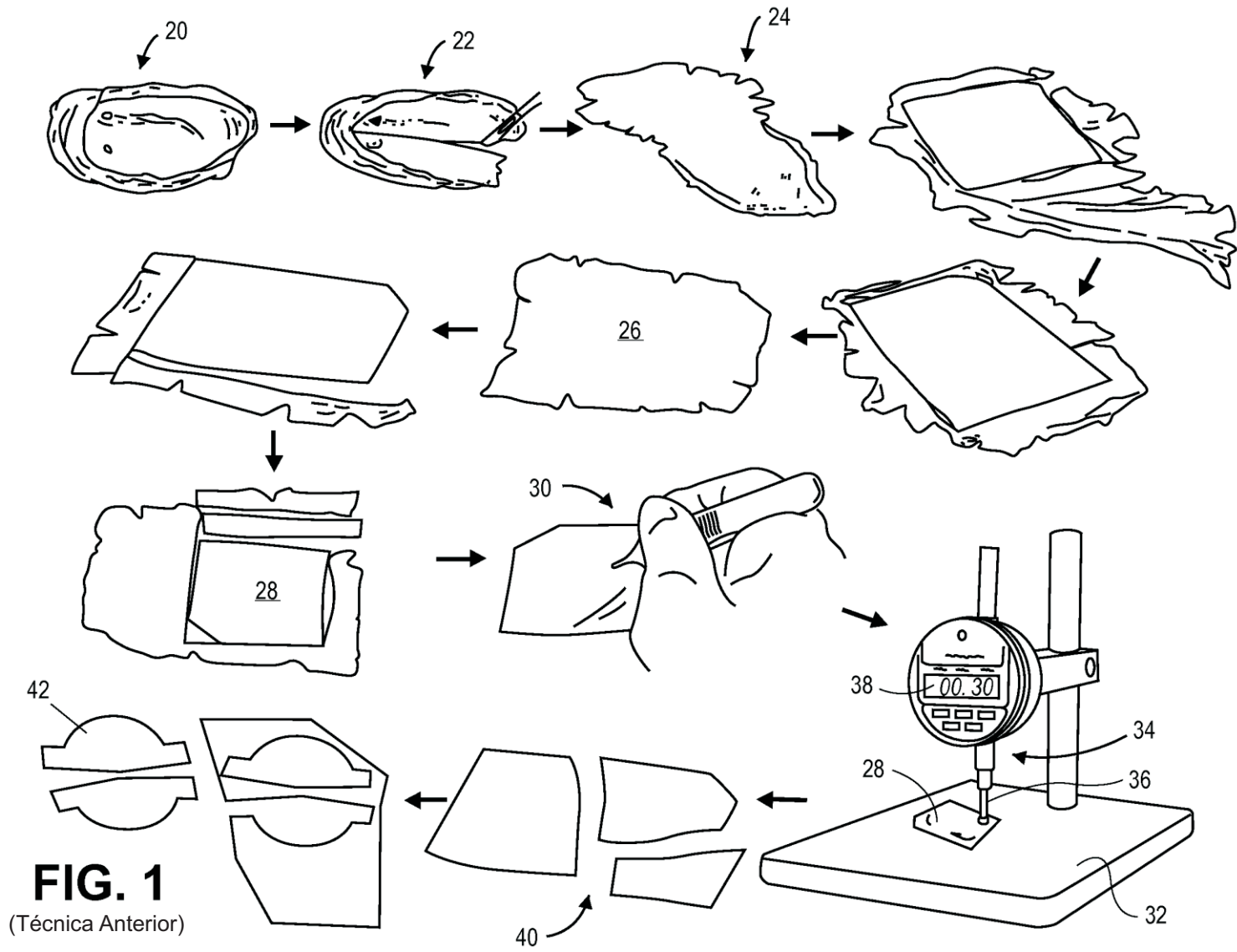
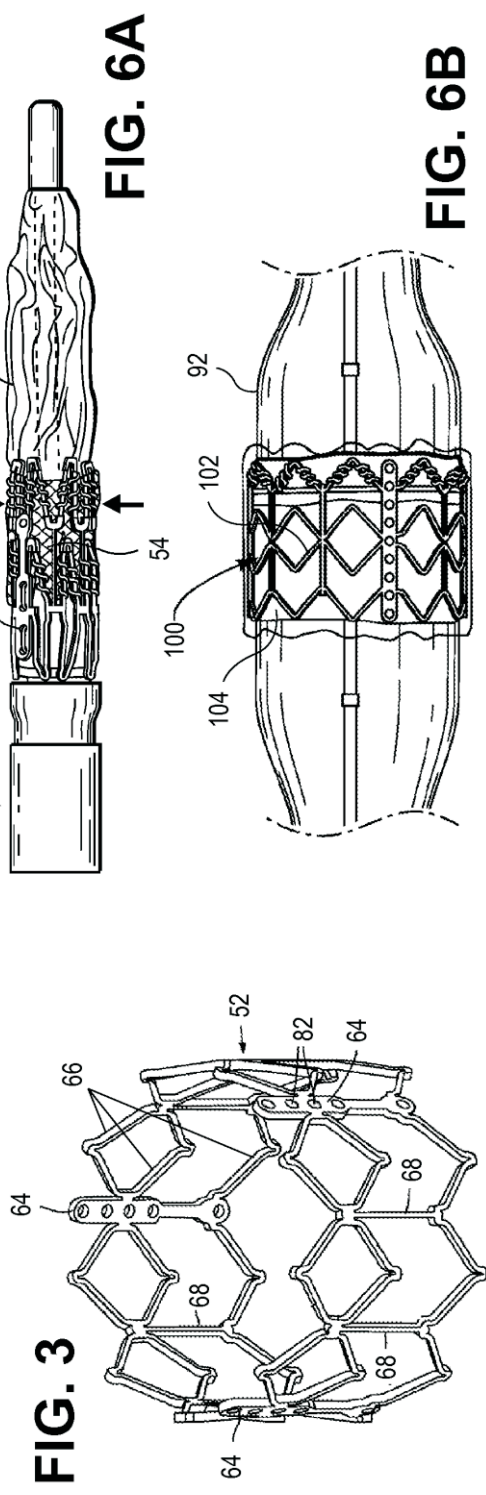
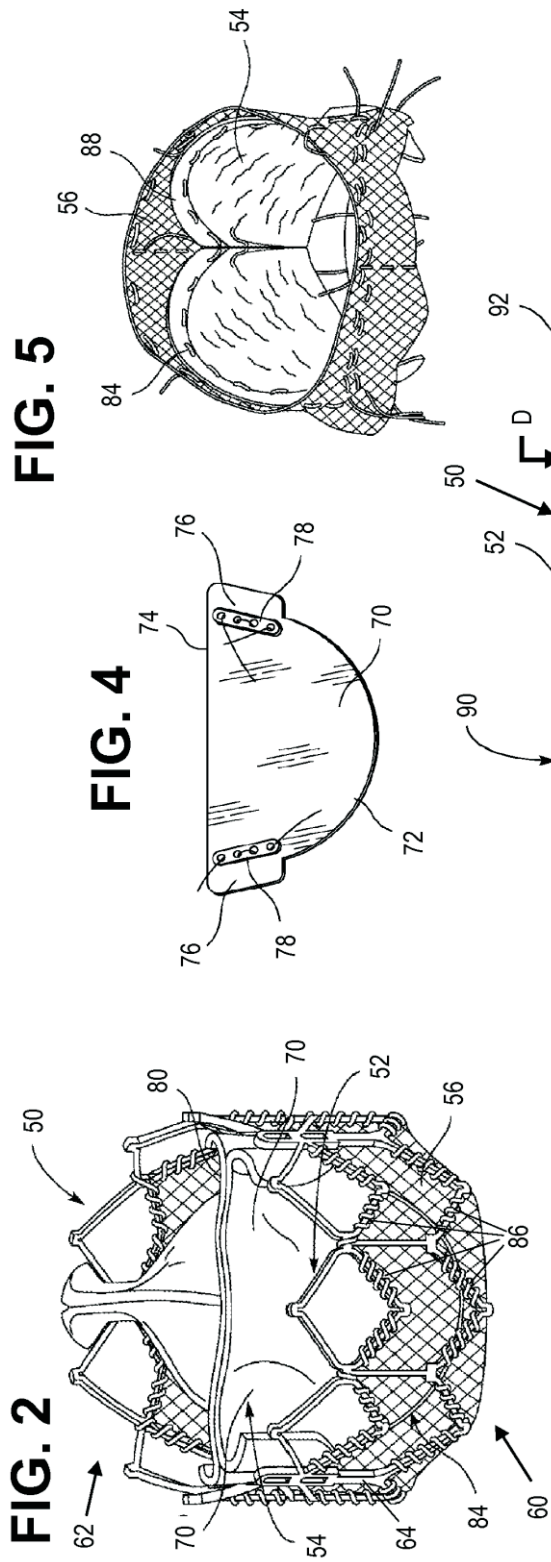


FIG. 1
(Técnica Anterior)



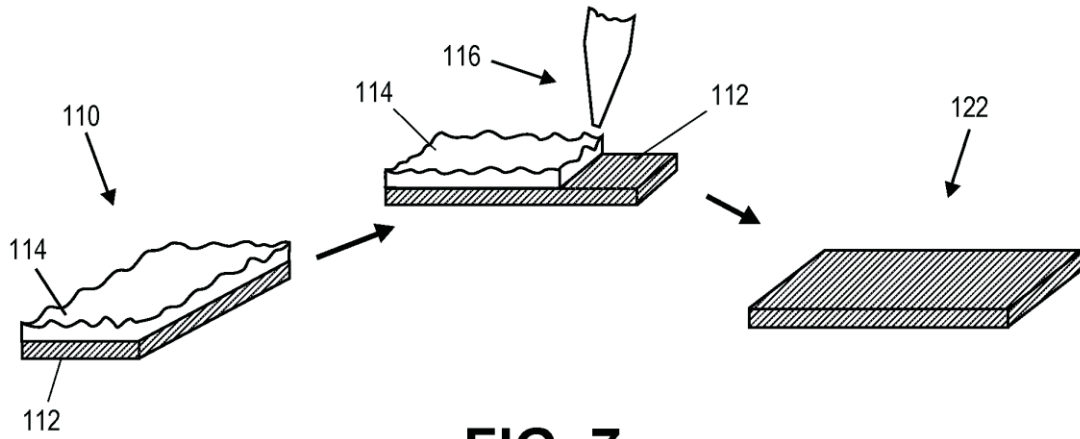


FIG. 7

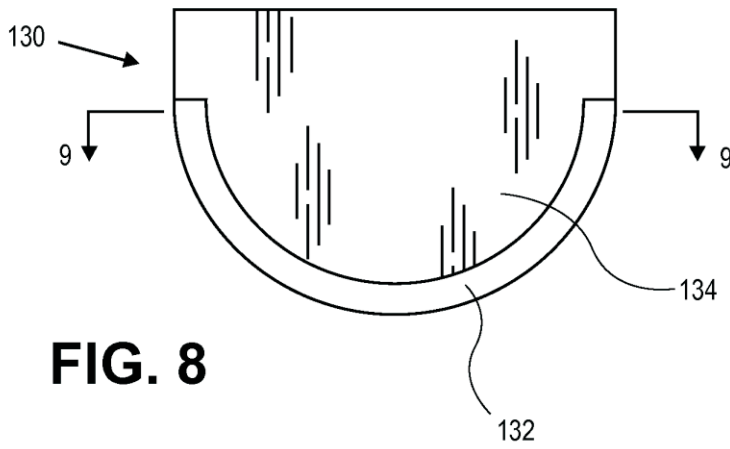


FIG. 8

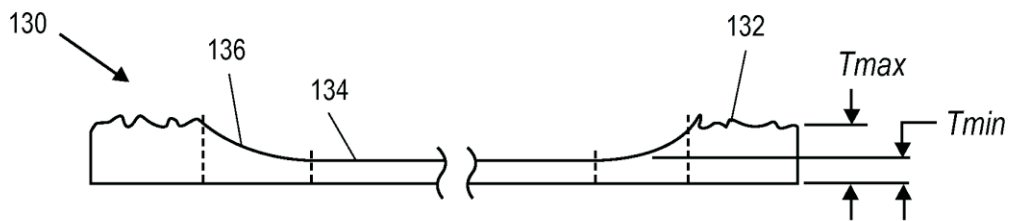


FIG. 9

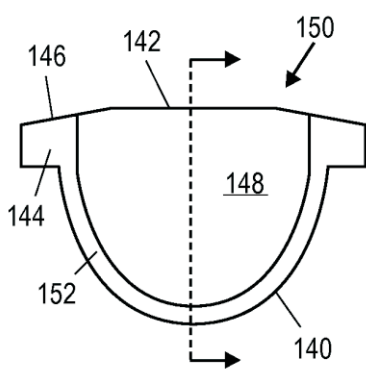


FIG. 10

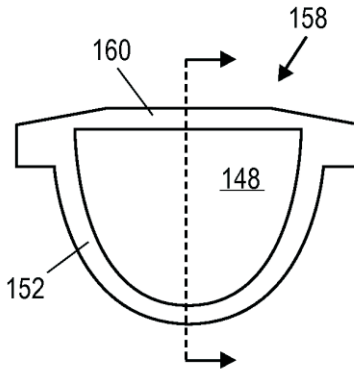


FIG. 11

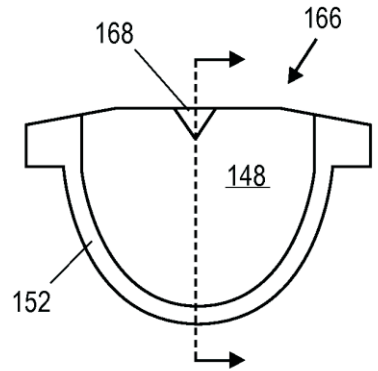


FIG. 12

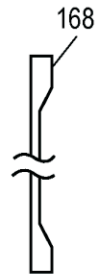
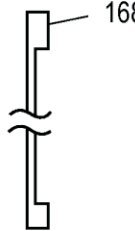
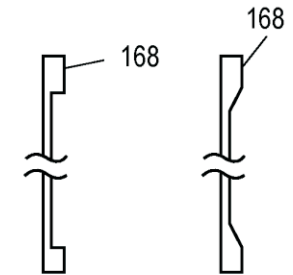
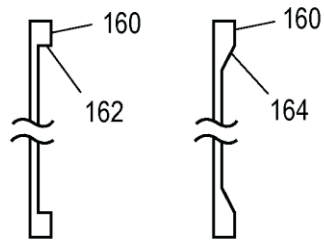
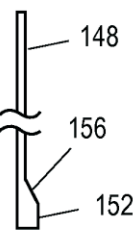
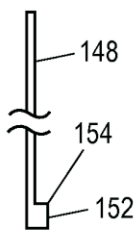


FIG. 10A FIG. 10B FIG. 11A FIG. 11B FIG. 12A FIG. 12B

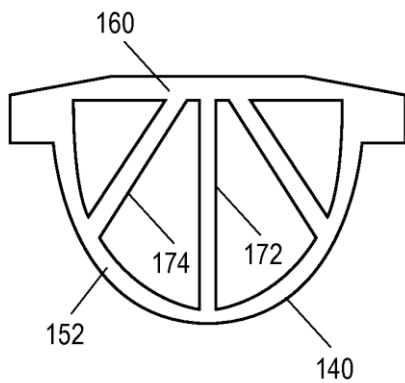


FIG. 13

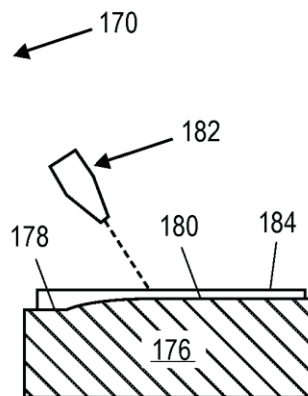


FIG. 14A

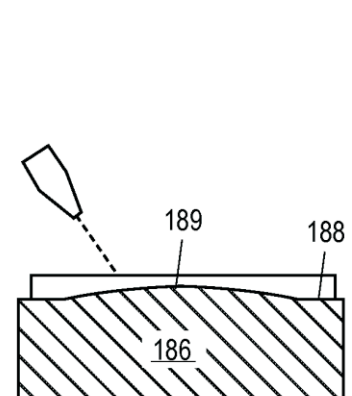


FIG. 14B

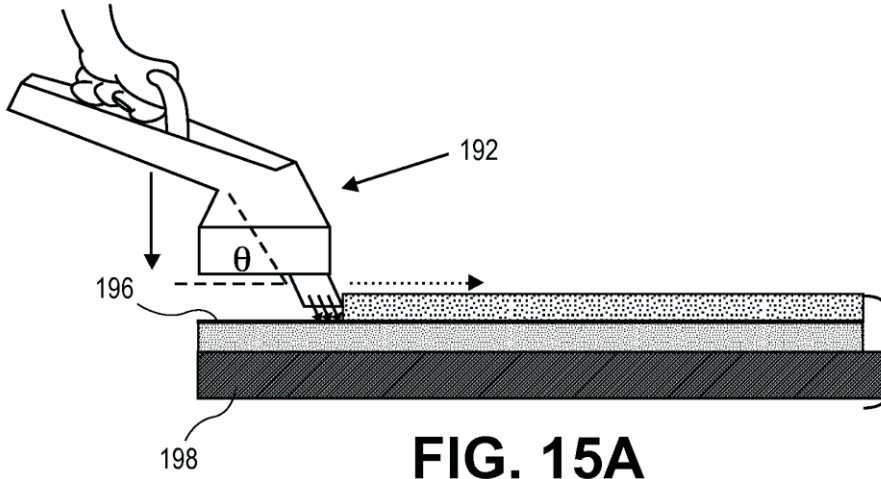


FIG. 15A

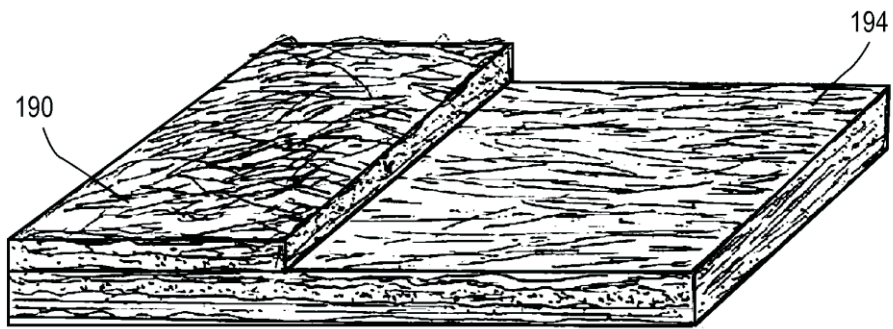


FIG. 15B

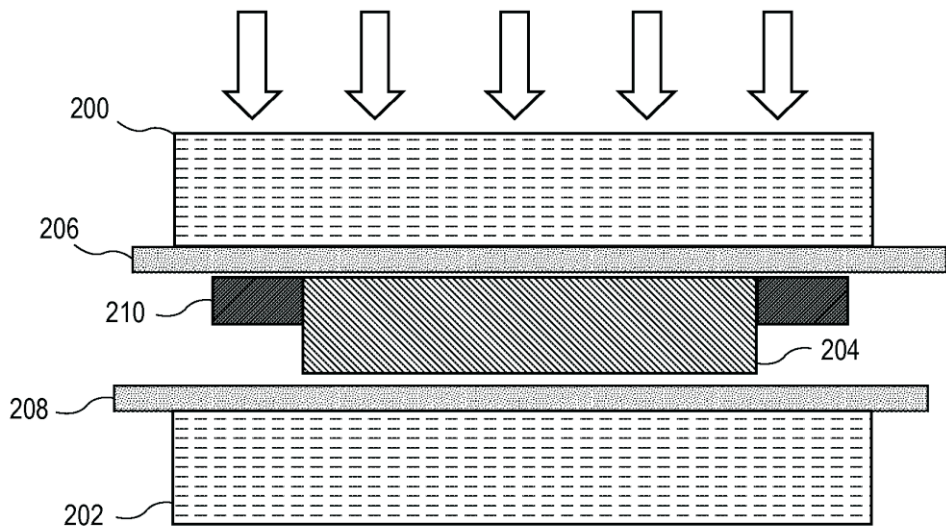


FIG. 16