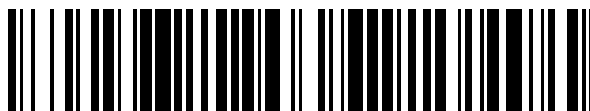


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 738**

51 Int. Cl.:

A61B 19/00 (2006.01)

A61F 2/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08163752 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2033593**

54 Título: **Sistema de entrega controlado por microprocesador de una prótesis de válvula cardíaca**

30 Prioridad:

15.05.2008 US 53570 P

07.09.2007 EP 07115951

07.09.2007 EP 07115960

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

25.02.2013

73 Titular/es:

SORIN BIOMEDICA CARDIO S.R.L. (50.0%)

VIA CRESCENTINO

13040 SALUGGIA (VERCELLI), IT y

**MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION
AND RESEARCH (50.0%)**

72 Inventor/es:

ZIARNO, ANDREW W.;

SURI, RAKESH M. y

MANASSE, ERIC

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 738 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

Sistema de entrega controlado por microprocesador de una prótesis de válvula cardíaca

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional norteamericana número 61/053.570, titulada "Sistema de Entrega Controlado por Microprocesador de Prótesis de Válvula Cardíaca", presentada el 15 de mayo de 2008, y las solicitudes europeas números 07115960.2 y 071151.1 presentadas el 7 de septiembre de 2007

Campo técnico

La presente invención se refiere a instrumentos para la entrega y posicionamiento in situ de dispositivos implantables. En particular, la presente invención se refiere a la entrega in situ de válvulas protésicas cardíacas expandibles utilizando un sistema de entrega controlado por microprocesador.

10 Antecedentes

Recientemente se está produciendo una creciente atención a la posibilidad de utilizar, como una alternativa a las prótesis de válvulas cardíacas tradicionales, válvulas diseñadas para ser implantadas utilizando técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas o de entrega endovascular (las denominadas "válvulas percutáneas"). La implantación de una válvula percutánea (o la implantación usando técnicas de microcirugía torácica) es un acto mucho menos inva-
15 sivo que la operación quirúrgica necesaria para la implantación de prótesis de válvulas cardíacas tradicionales.

Estas válvulas protésicas expandibles incluyen típicamente una estructura de anclaje o armadura, que es capaz de soportar y fijar la prótesis de válvula en la posición de implantación, y los elementos de la válvula protésica, generalmente en forma de valvas o aletas, que están conectadas establemente a la estructura de anclaje y son capaces de regular el flujo de sangre. Una válvula protésica expandible ejemplar se desvela en la Publicación norteamericana
20 2006/0178740 A1.

Una ventaja de estas válvulas de corazón protésicas expandibles es que permiten la implantación usando diversas técnicas mínimamente invasivas o sin sutura. Una aplicación ejemplar no limitante para una prótesis de válvula expandible de este tipo es para el reemplazo de la válvula aórtica. Varias técnicas son conocidas generalmente para la implantación de una prótesis de válvula aórtica de este tipo e incluyen la implantación percutánea (por ejemplo, la entrega transvascular a través de un catéter), disección de la aorta ascendente usando un acceso torácico mínimamente invasivo (por ejemplo, mini - toracotomía), y entrega transapical, en la que se accede al anillo de la válvula aórtica directamente a través de una abertura cerca del vértice del ventrículo izquierdo. Se hace notar que los enfoques de acceso percutáneo y torácico implican la entrega de la prótesis en una dirección opuesta a la del flujo sanguíneo (es decir, retrógrada), mientras que el enfoque transapical implica la entrega de la prótesis en la misma dirección que el flujo sanguíneo (es decir, anterógrada) También se pueden aplicar otras técnicas similares para implantar una prótesis de válvula cardíaca de este tipo en otras localizaciones (por ejemplo, un anillo de la válvula pulmonar).
25
30

Más específicamente, la invención se refiere a un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, que se conoce, por ejemplo por el documento WO 2005/065200 A.

35 Resumen

La presente invención, que tiene las características que se definen en la reivindicación 1 de acuerdo con una realización, es un dispositivo para implantar una prótesis de válvula de corazón expandible, comprendiendo el dispositivo un mecanismo de despliegue que puede desplegar la prótesis y un microprocesador vinculado en comunicación con al menos una porción del mecanismo de despliegue.

40 También se proporciona un ejemplo de un procedimiento de despliegue de una prótesis de válvula de corazón expandible, comprendiendo el procedimiento el despliegue de la prótesis usando un dispositivo de entrega controlado por microprocesador.

De acuerdo con otra realización, la presente invención es un dispositivo para implantar una prótesis de válvula de corazón, comprendiendo el dispositivo un microprocesador y al menos una funcionalidad controlada por el microprocesador.
45

También se desvela un ejemplo de un procedimiento mejorado para la entrega de una prótesis de válvula de corazón implantable. La mejora comprende la superposición de imágenes en tiempo real tomadas de un mecanismo de formación de imagen en imágenes en tres dimensiones tomadas en el pre - operatorio y el posicionamiento de la prótesis en función de su localización en relación con las imágenes.

50 Aunque se desvelan múltiples realizaciones, todavía otras realizaciones de la presente invención serán evidentes a los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada que sigue, que muestra y describe realizaciones ilustrativas de la invención. Como se comprenderá, a la invención se le pueden introducir modificaciones en diversos as-

pectos obvios, todas ellas sin apartarse de la presente invención como se define por las reivindicaciones. En consecuencia, los dibujos y la descripción detallada deben ser considerados como de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

Breve descripción de los dibujos

5 Las figuras 1A y 1B ilustran, en términos generales, un instrumento de entrega de acuerdo con dos realizaciones ejemplares de la presente invención.

La figura 2 es una vista en perspectiva en sección parcial, de una porción distal del instrumento de la figura 1, de acuerdo con una realización de la presente invención.

Las figuras 3A - 3E ilustran una secuencia del despliegue de una válvula de corazón protésica utilizando un enfoque retrógrado, de acuerdo con una realización de la presente invención.

10 Las figuras 4A - 4E ilustran una secuencia del despliegue de una válvula de corazón protésica utilizando un enfoque anterógrado, de acuerdo con otra realización de la presente invención.

Las figuras 5A - 5C ilustran una secuencia del despliegue de una válvula de corazón protésica, de acuerdo con todavía otra realización de la presente invención.

15 Las figuras 6 - 9 ilustran adicionalmente posibles características del instrumento que se ilustra en la presente memoria descriptiva, de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

Las figuras 10A - 10D ilustran una secuencia del despliegue de una válvula de corazón protésica, de acuerdo con otra realización de la presente invención.

La figura 11 es un diagrama esquemático de un sistema de control para controlar el despliegue de una válvula de corazón protésica.

20 Aunque la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, en los dibujos se muestran realizaciones específicas a modo de ejemplo y se describen en detalle a continuación. La intención, sin embargo, no es limitar la invención a las realizaciones particulares descritas. Por el contrario, la invención está destinada a cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que se encuentren en el alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

25 **Descripción detallada**

Las figuras 1a y 1b muestran un instrumento 1 para implantar y desplegar radialmente in situ una válvula cardíaca protésica expandible. Meramente a modo de ejemplo, la válvula cardíaca protésica podría ser del tipo que se describe en la Publicación norteamericana 2006/0178740 A1. Sin embargo, como será evidente a un experto en la técnica, el instrumento 1 se puede usar para entregar una variedad de válvulas cardíacas protésicas y no está limitado a ninguna estructura de válvula protésica particular.

30 Como se muestra en la figura 1, el instrumento 1 incluye una porción portadora 2 para encerrar y transportar el dispositivo protésico y una porción de manipulación 3 que acopla la porción portadora 2 a un mango de control 4, en el que dos miembros actuadores (por ejemplo dos correderas 5, 6) se encuentran situados.

35 La porción de manipulación 3 puede adoptar diversas configuraciones. La figura 1A muestra una configuración en la que la porción 3 está compuesta por una barra sustancialmente rígida con una longitud (por ejemplo, 10 cm), que permitirá el posicionamiento de la porción portadora 2, y de la válvula cardíaca protésica transportada por la misma, en un sitio de la válvula aórtica. Esta configuración está adaptada para su uso, por ejemplo, en los procedimientos de implantación sin sutura y transapical. La figura 1B, por otro lado, muestra una segunda configuración, en la que la porción 3 está compuesta esencialmente por un miembro en forma de catéter flexible alargado, que permite el posicionamiento de la porción portadora 3 y de la válvula cardíaca protésica transportada por la misma, en un sitio de la válvula aórtica por medio de cateterismo transvascular (por ejemplo, que se inicia en la arteria femoral). Esta segunda configuración es también susceptible para ser utilizada en las técnicas de implantación sin sutura o transapicales. En una realización, el miembro en forma de catéter flexible es trenzado o adaptado de otra manera para facilitar la transmisión de par de torsión desde el mango 4 a la porción portadora 2, de tal manera que el operador pueda efectuar el posicionamiento radial de la porción portadora 2 durante el procedimiento de implantación.

45 En una realización, el instrumento 1 está adaptado para su uso con una herramienta de entrega separada. El instrumento 1, por ejemplo, puede ser de un tamaño y forma adecuados para la entrega a través de un lumen de un tubo o trocar durante una técnica de entrega "sin sutura" o transapical. Del mismo modo, el instrumento 1 puede estar adaptado para la entrega a través de un lumen de trabajo de un catéter de entrega o de guía. En esta realización, por ejemplo, el operador puede entregar en primer lugar un catéter de guía a través de la vasculatura del paciente al sitio del implante y a continuación hacer avanzar el instrumento 1 a través del lumen. En otras realizaciones, se utilizan otras técnicas conocidas en la técnica para alcanzar el sitio de implantación desde una localización fuera del cuerpo del paciente.

Como se muestra en la figura 2, la porción portadora 2 incluye dos elementos de despliegue 10, 20, siendo operable cada uno de ellos independientemente para permitir la expansión de al menos una porción radialmente expandible correspondiente del dispositivo de implante. En el caso de la prótesis de válvula cardíaca, indicada en su conjunto como V, que se desvela en la Publicación norteamericana 2006/0178740 A1, se proporcionan dos porciones radialmente expandibles de este tipo situadas, respectivamente, en el extremo de entrada IF y en el extremo de salida OF del flujo de sangre en pulsos a través de la prótesis. Sin embargo, en realizaciones alternativas, la prótesis de válvula cardíaca puede incluir más de dos miembros expandibles y, del mismo modo, la porción portadora 2 puede incluir más de dos elementos de despliegue independientes. La prótesis de válvula puede ser auto expandible (por ejemplo, hecha de un material súper elástico tal como el Nitinol) o puede requerir la expansión por medio de otro dispositivo (por ejemplo, una expansión de balón).

La figura 2 ilustra una realización para su uso con una prótesis de válvula cardíaca auto - expandible. Como se muestra en la figura 2, la prótesis de válvula cardíaca V está dispuesta dentro de la porción portadora 2, de tal manera que cada una de una porción expandible IF y de una porción expandible OF se encuentra dentro de uno de los elementos de despliegue 10, 20. Cada elemento de despliegue 10, 20 puede estar formado como un collarín, casquillo o funda. Cada elemento de despliegue 10, 20 puede limitar las porciones IF, OF en una posición radialmente contraída, contra de la fuerza elástica de su material constituyente. Las porciones IF, OF son capaces de expandirse radialmente, como resultado de sus características de súper elasticidad, sólo cuando se liberan del elemento de despliegue 10, 20. Típicamente, la liberación de las porciones IF, OF se obtiene produciendo un movimiento axial de los elementos de despliegue 10, 20 a lo largo del eje principal X2 de la porción portadora 2. En una realización, el operador (por ejemplo, un médico) provoca este movimiento axial mediante la manipulación de las correderas 5 y 6, que están acopladas a los elementos de despliegue 10, 20.

En una realización alternativa (que se muestra en las figuras 7 - 9), la expansión de las porciones radialmente expandibles IF, OF es producida por una acción de expansión positiva ejercida por los elementos de despliegue 10, 20. En las realizaciones que se muestran en las figuras 7 - 9, los elementos de despliegue 10, 20 están compuestos de balones expandibles en los que las porciones IF, OF están acopladas (por ejemplo, "engastadas") en una posición radialmente contraída. En esta realización, el operador produce la expansión radial de las porciones IF, OF causando la expansión de los balones, usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas.

Las figuras 3 - 5 ilustran técnicas de despliegue ejemplares para la realización en la que las porciones expandibles IF, OF están hechas de un material auto - expandible. En las figuras 3 - 5, sólo la armadura de la prótesis de válvula cardíaca protésica V se muestra esquemáticamente (es decir, las valvas de la válvula no se muestran). Como se muestra, la armadura incluye la porción IF de entrada expandible (entrada de flujo) y la porción OF de salida expandible (salida de flujo), que están conectadas axialmente por formaciones de anclaje P. En una realización, como se describe en la Publicación norteamericana 2006/0178740, las formaciones P están separadas en intervalos de 120° alrededor de la circunferencia de la armadura y están configuradas para sobresalir radialmente de la prótesis V con el fin de penetrar en los senos de Valsalva.

En el caso de una prótesis de válvula cardíaca que se debe desplegar en una posición aórtica, el extremo de entrada de flujo IF de la prótesis V se encuentra en correspondencia con el anillo aórtico, con lo cual está orientado hacia el ventrículo izquierdo. El perfil del anillo aórtico se muestra esquemáticamente por las líneas discontinuas A en las figuras 3 - 5. Por el contrario, el extremo de salida de flujo OF se encuentra en la línea ascendente de la aorta, en una posición inmediatamente distal con respecto a los senos de Valsalva, en los que se extienden las formaciones P.

Las figuras 3 - 5 muestran una porción portadora 2 que tiene dos elementos de despliegue 10, 20, pudiendo "encapsular" cada uno de los mismos a una de las porciones respectivas de entrada de flujo IF y de salida de flujo OF, para impedir que las porciones IF, OF se expandan radialmente. Ambos elementos 10, 20 pueden estar dispuestos para deslizarse longitudinalmente con respecto al eje principal X2 de la porción portadora 2. El movimiento axial de los elementos 10, 20 se obtiene, de acuerdo con realizaciones ejemplares, por medio de las correderas 5, 6 provistas en el mango 4 en el extremo proximal de la porción de manipulación 3 del instrumento 1. Por ejemplo, la corredera 5 puede actuar sobre el elemento de despliegue 20 a través de un cable de control o tendón respectivo 21, mientras que la corredera 6 puede actuar sobre el elemento de despliegue 10 a través de una vaina de control tubular 11 dispuesta de forma deslizante sobre el tendón 21, siendo deslizables ambos elementos 11, 21 a lo largo del eje X2.

En una realización ejemplar, una superficie interna de los elementos 11, 21 comprende un material de fricción baja o lubricante, tal como un material de peso molecular ultra - alto o PTFE (por ejemplo, Teflon®). Un recubrimiento de este tipo permitirá a los elementos 11, 21 moverse o deslizarse con respecto a las porciones IF, OF, de tal manera que las porciones IF, OF son liberadas con el movimiento axial de los elementos 11, 21.

En una realización, la vaina 11 es móvil en una dirección distal a proximal, de manera que la vaina y por lo tanto, el elemento 10, se mueven o se deslizan "hacia atrás" con respecto a la porción portadora 2. De una manera complementaria, el movimiento de deslizamiento del tendón 21 se llevará a cabo en una dirección proximal a distal, de manera que el tendón y por tanto el elemento 20 se mueven o se deslizan "hacia adelante" con respecto a la porción portadora 2. En otra realización, el movimiento de los elementos 10, 20 se obtiene mediante la manipulación de los miembros de actuación rígidos del mango 4.

Las figuras 3 - 5 están simplificadas deliberadamente para mayor claridad de la representación y no tienen en cuenta, por ejemplo, el hecho de que la porción 3 del instrumento puede incluir otros tendones / vainas de control y / o conductos para el inflado de los balones de post expansión (véase la figura 6). Además, el elemento 20 podría ser accionado por medio de una vaina en lugar de un tendón. Además, cualquiera que sea su forma específica de realización, los miembros actuadores 11, 21 de los elementos de despliegue 10, 20 también pueden tener asociados unos medios de bloqueo (que no se muestran, pero que son de un tipo conocido) para evitar la actuación no deseada de los elementos de despliegue 10, 20.

En particular, los elementos de despliegue 10, 20 son actuables de forma totalmente independiente el uno del otro. Esto proporciona al operador una completa libertad en la selección de cuál de las porciones IF, OF va a desplegar en primer lugar de acuerdo con el procedimiento o las condiciones de implantación específicas. Las figuras 3A - 3E, por ejemplo, ilustran el uso del instrumento 1 para un enfoque "retrógrado" (por ejemplo, en el caso de implantación sin sutura o percutánea), al anillo de la válvula, en el que la prótesis de válvula cardíaca V se acerca al anillo de la válvula desde el arco aórtico.

En la figura 3A (como en las figuras 4A y 5A que siguen), la prótesis de válvula cardíaca V se muestra montada en o transportada por la porción portadora 2 del instrumento 1, de tal manera que los elementos de despliegue 10, 20 limitan los extremos anulares IF, OF de la prótesis V en una posición radialmente contraída.

La figura 3B muestra el elemento 10 retraído axialmente con respecto al eje X2 de la porción portadora 2 una distancia suficiente para descubrir y liberar las formaciones P, que entonces se pueden expandir (por ejemplo, debido a su construcción súper elástica) de tal manera que sobresalen más allá del diámetro de los elementos 10, 20. Como se muestra en la figura 3B, se permite que las formaciones P se expandan, mientras que las porciones restantes de la prótesis V se mantienen en una configuración radialmente contraída. En la configuración que se muestra en la figura 3B, el operador puede tomar las acciones necesarias para asegurar la colocación apropiada de la prótesis V en correspondencia con los senos de Valsalva SV. El perfil de los senos de Valsalva se muestra esquemáticamente en la figura 3B por las líneas de trazos SV.

Un posicionamiento apropiado de este tipo incluye tanto el posicionamiento axial (es decir, evitando el despliegue de la prótesis de válvula V demasiado lejos "aguas arriba" o demasiado lejos "aguas abajo" de la posición deseada con el consiguiente efecto negativo de que el extremo de entrada IF no está posicionado correctamente con respecto al anillo A de la válvula) y el posicionamiento radial. Los senos de Valsalva se configuran como una estructura hueca, de tres lóbulos. Como consecuencia, colocar con precisión cada formación P de la prótesis V en un seno de Valsalva respectivo asegurará el correcto posicionamiento u orientación angular de la válvula protésica en su conjunto, lo cual garantizará que las valvas de la válvula protésica estén correctamente orientadas (es decir, que se extiendan en las posiciones angulares del anillo donde las valvas de la válvula natural habían estado situadas antes de la retirada).

En realizaciones ejemplares, el instrumento 1 puede incluir además diversas estructuras o características para ayudar al usuario a obtener la posición axial apropiada en relación con el anillo aórtico y el posicionamiento radial con respecto a los senos de Valsalva. El instrumento 1 (o el catéter de guía o tubo de entrega) puede incluir, por ejemplo, un lumen suficiente para permitir la inyección de fluido de contraste en una localización en el sitio de implantación. Para la realización que se muestra en la figura 3, por ejemplo, este lumen tendría una abertura situada más allá del extremo de entrada IF o de la prótesis V, de tal manera que cualquier fluido de contraste inyectado entonces fluiría en retorno hacia la prótesis V, lo que permite al operador obtener un imagen visual del sitio de implantación, incluyendo una imagen de los senos de Valsalva. De manera similar en otras realizaciones, la prótesis V puede incluir marcadores radiopacos dispuestos en localizaciones adecuadas, para ayudar en este posicionamiento.

En una realización ejemplar (por ejemplo, en el caso de implantación "sin sutura"), la porción portadora 2 y la prótesis V pueden estar dispuestas desde el principio en la configuración que se representa en la figura 3B, es decir, con las formaciones P que sobresalen radialmente con respecto al perfil de la prótesis, mientras que las porciones extremas anulares IF, OF están limitadas en una posición radialmente contraída por los elementos 10, 20. En este caso, el elemento 10 tendrá una longitud suficiente para cubrir solamente la extensión axial de la porción extremas anular OF, ya que no necesita restringir radialmente las formaciones P.

La figura 3C muestra el elemento 20 desplazado distalmente con respecto a la prótesis V por el tendón 21. Como se muestra, el elemento 20 se desplaza una longitud suficiente para descubrir la porción de entrada anular IF, de tal manera que la porción IF se puede expandir radialmente para asumir la posición de anclaje deseada en el anillo A de la válvula. Esta liberación de la porción de entrada IF se lleva a cabo mientras la válvula protésica V está todavía retenida y controlada con precisión por el instrumento 1, de tal manera que el mismo no se moverá o "saltará" con respecto al anillo de la válvula durante la expansión de la porción IF.

También se apreciará que desde la configuración que se muestra en la figura 3C, el operador puede volver a la configuración que se muestra en la figura 3A, con el fin de provocar una contracción radial de las formaciones P y, aunque de forma incompleta, de la porción anular de entrada de flujo IF. Esto permitirá que el operador retire la prótesis V del sitio de implantación si el operador cree que el procedimiento de implantación hasta ahora no ha producido un resultado satisfactorio.

A continuación, el proceso de implantación de una prótesis progresa deslizando el elemento de despliegue 10 de manera que libere la porción anular de salida de flujo. La porción OF se puede expandir radialmente entonces contra la pared aórtica, completando de esta manera la segunda fase de la operación de implantación de la prótesis V.

5 Finalmente, como se muestra en la figura 3E, la porción portadora 2 y el instrumento 1 en su conjunto pueden ser retirados con respecto al sitio de implantación a través del centro de la prótesis V. En una realización, la porción portadora 2 se retira después de que los elementos de despliegue 10, 20 hayan sido devueltos a sus posiciones iniciales, es decir después de haber hecho que los elementos 10, 20 se deslicen en una dirección proximal a distal y distal a proximal, respectivamente. La secuencia de operaciones que se representa en las figuras 3A - 3E se puede lograr con un corazón palpitante y sin interrumpir la circulación natural de la sangre.

10 Las figuras 4A - 4E muestran un procedimiento de implantación de una prótesis V, de acuerdo con otra realización de la presente invención. Este procedimiento es similar al procedimiento que se muestra en las figuras 3A - 3E, pero las figuras 4A - 4E muestran un enfoque "anterógrado", típico de un procedimiento de implantación transapical. En este caso, se hace avanzar la prótesis V (montada en la porción portadora 2) hasta el sitio de implantación (por ejemplo, la válvula aórtica) a través del ventrículo izquierdo. Aunque se hace referencia de nuevo en la presente memoria descriptiva a una válvula protésica para la sustitución de la válvula aórtica, los mismos criterios y principios también se aplicarán a diferentes tipos de válvulas (por ejemplo mitral). Varias técnicas para acceder al sitio de la válvula aórtica a través del ventrículo izquierdo son conocidas en la técnica. Una técnica ejemplar para la entrega transapical se desvela en la Publicación norteamericana 2005/0240200.

20 Las figuras 4A - 4E son sustancialmente idénticas a las figuras 3A - 3E, excepto que la posición asumida por la válvula protésica V está invertida. Por consiguiente, en el caso de la intervención de tipo "anterógrado" de las figuras 4A - 4E, la porción portadora 2 del instrumento 1 con la prótesis V montada en la misma pasa completamente a través del anillo A de la válvula, con el fin de situar la porción de entrada de flujo IF en correspondencia con el anillo de la válvula A.

25 Después de retirar el elemento de despliegue 10 para liberar las Formaciones P (figura 4B), se hace avanzar distalmente el elemento de despliegue 20, con el fin de liberar y permitir que la porción extrema anular de salida de flujo OF se expanda radialmente contra la pared aórtica aguas abajo de los senos de Valsalva (véase la figura 4C). En este punto, el operador se encuentra todavía en posición para asegurar que la prótesis tiene la posición angular correcta necesaria, asegurándose de que cada una de las formaciones P se aplique correctamente a un seno correspondiente. Si las formaciones P no están alineadas correctamente con los senos de Valsalva, el operador puede utilizar el instrumento para aplicar un par de torsión a la prótesis V, lo que provoca una rotación de la prótesis V a la posición angular correcta. En una realización ejemplar, el tendón 21 incluye un tope (que no se muestra) configurado para prohibir el movimiento axial de la porción de entrada de flujo IF. Este tope puede ayudar a prevenir el movimiento axial de la porción de entrada de flujo IF durante el movimiento distal del elemento de despliegue 20, asegurando de esta manera que la porción de salida de flujo sea liberada antes que la porción de entrada de flujo IF.

35 Posteriormente, al retirar completamente el elemento de despliegue 10 en una dirección proximal, el operador libera la porción anular de entrada de flujo IF que por lo tanto es desplegada en correspondencia con el anillo de la válvula aórtica, completando de esta manera el procedimiento de implantación en dos etapas de la válvula protésica V (véase la figura 4D). A continuación, de acuerdo con una realización, el procedimiento avanza llevando hacia atrás los elementos de despliegue 10, 20 hacia su posición inicial con la consiguiente retracción del instrumento 1 de la porción de entrada de flujo IF de la válvula (figura 4E).

45 Las figuras 5A - 5C, que se corresponden en gran medida a la secuencia de las figuras 4A - 4C, muestran que es posible llevar a cabo (también para un procedimiento de tipo "anterógrado"), la secuencia de implantación en dos etapas de las figuras 4A - 4E mediante el despliegue de la porciones terminales IF y OF de la válvula protésica V en el orden inverso. En la técnica de las figuras 5A - 5C, una vez que se alcanza la posición "axial" deseada (tal como se representa en la figura 5A, que es prácticamente idéntica a la figura 4A) con el extremo de entrada de flujo expandible IF en correspondencia con el anillo A de la válvula aórtica, la porción de entrada de flujo IF se expande en primer lugar operando el elemento de despliegue 10 para liberar la porción de entrada de flujo correspondiente IF.

50 El procedimiento de implantación procede a continuación, como se representa esquemáticamente en la figura 5C, con la segunda etapa de este procedimiento en dos etapas, es decir, con el elemento de despliegue 20 avanzado distalmente con respecto a la prótesis V para liberar la porción de salida de flujo expandible OF. La porción de salida de flujo OF de este modo es libre para expandirse contra la pared aórtica en una región aguas abajo de los senos de Valsalva en la que sobresalen las formaciones P.

55 La enseñanza proporcionada en las figuras 5A - 5C también se aplican en el caso de un procedimiento "retrógrado", tal como se muestra en las figuras 3A - 3E. Debido a que los elementos de despliegue 10, 20 están adaptados para ser activados de forma totalmente independiente el uno del otro, el operador es libre de elegir la secuencia de implementación más adecuada (entrada de flujo en primer lugar y, a continuación salida de flujo; salida de flujo en primer lugar y, a continuación entrada de flujo) en función de las condiciones específicas de intervención. Esta secuencia puede ser completamente independiente de que el acceso al sitio de implantación sea del tipo retrógrado o anterógrado.

Las figuras 6 y 7 ilustran esquemáticamente realizaciones en las cuales la porción portadora 2 del instrumento 1 incluye un balón 7 en localizaciones correspondientes a al menos uno o a ambos extremos anulares de la prótesis de válvula cardíaca V. Este balón puede ser de cualquier tipo conocido (por ejemplo, del tipo utilizado actualmente para expandir los stents o dispositivos similares en un lumen del cuerpo, y por lo tanto no requieren que se proporcione una descripción detallada en la presente memoria descriptiva) y está diseñado para uso en la realización de una "post - expansión" de la porción extrema correspondiente IF, OF de la prótesis V, con el fin de forzarlo radialmente contra la pared del lumen de implantación. Por ejemplo, como se muestra en la figura 6, el balón 7 pueden ser expandido selectivamente (inflándolo con medios y criterios bien conocidos) de tal manera que se produzca una expansión radial de la porción expandible asociada al mismo (en este caso la porción extrema OF).

Esta técnica puede ser útil para evitar el movimiento o "salto" de la prótesis V durante la implantación. Por ejemplo, si el operador teme que el despliegue de la porción extrema de entrada de flujo IF en correspondencia con el anillo aórtico A puede dar lugar a un desplazamiento longitudinal no deseado de la prótesis de válvula V en su conjunto, mientras que la porción de entrada de flujo IF está siendo liberada por el elemento 10 y se expande para aplicarse al anillo aórtico A, un balón de post - expansión 7 asociado con el extremo de salida de flujo OF puede ser inflado. De esta manera, mientras el balón de post - expansión 7 se mantiene dilatado, el extremo de salida de flujo OF es forzado y de esta manera anclado con seguridad a la pared del lumen y cualquier desplazamiento no deseado de la válvula protésica V en una dirección axial es evitado. Una vez que la porción de entrada de flujo IF se encuentra posicionada de forma segura en el anillo aórtico A, el balón 7 puede ser desinflado y el instrumento 1 retirado.

Las figuras 7, 8 y 9 ilustran esquemáticamente, sin intención de hacer ninguna distinción específica entre los enfoques "anterógrado" y "retrógrado" y cualquier elección específica con respecto a qué porción extrema, de entrada de flujo IF o de salida de flujo OF se va a desplegar en primer lugar, que el mismo mecanismo de dos etapas para el despliegue de forma independiente de las dos porciones extremas IF, OF que se ilustran en las figuras 3, 4 y 5 que se puede implementar en el caso de prótesis V, incluyendo las porciones extremas IF, OF cuyas expansiones radiales se obtienen por medio de una acción de expansión positiva hacia fuera ejercida por medio de los elementos de implementación 10, 20 que ya están constituidos por balones expandibles. Estos pueden ser balones de cualquier tipo conocido y sustancialmente se corresponden, desde un punto de vista estructural, a los balones de post - expansión (véase por ejemplo, el balón 7 de la figura 6) a los que se ha hecho referencia previamente.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen soluciones "híbridas", en las que una prótesis de válvula cardíaca V incluye una o más porciones auto - expandibles (que tienen elementos asociados de despliegue 10, 20 del tipo ilustrado en las figuras 2 - 5), así como una o más porciones expandibles radialmente por medio de un elemento de despliegue expandible (tal como un balón como se ilustra en las figuras 7 - 9).

En el caso en el que se prefiere la expansión producida por una acción positiva de uno o más balones al uso de unas porciones auto - expandibles, el mismo balón puede ser utilizado tanto como un balón de expansión (figuras 7, 8 y 9), como un balón de post - expansión (figura 6).

Como se ilustra esquemáticamente en las figuras 7 - 9 (la misma solución puede ser adoptada también en el caso de las figuras 2 - 6), es posible proporcionar una vaina tubular 30 que rodea como una túnica de protección el conjunto compuesto por la porción portadora 2 con la válvula protésica V montada en la misma. Esto es con el propósito de facilitar, típicamente en un procedimiento de implantación percutánea, el avance hacia el sitio de implantación a través de las trayectorias tortuosas de la vasculatura del paciente sin riesgos de bloqueos o retorcimientos no deseados. Se apreciará que, con el mismo fin, los elementos de despliegue 10, 20 normalmente exhiben una forma "aerodinámica", exenta de porciones salientes y / o bordes afilados. Este es particularmente el caso del elemento 20 situado en una posición distal, que típicamente exhibe una forma de ojiva.

Las figuras 10A - 10D, que corresponden sustancialmente a las figuras 5A - 5C, ilustran una realización que asocia con una o ambas de las porciones extremas anulares IF, OF de la prótesis V a un miembro de bloqueo "antideslizante" 22. Este miembro pretende principalmente evitar cualquier movimiento de deslizamiento no deseado de la porción extrema (IF y / o OF) con respecto a su elemento de despliegue en el sentido longitudinal de la porción portadora 2. Un miembro de bloqueo de este tipo está asociado preferiblemente con (al menos) la porción extrema anular que debe ser desplegada en segundo lugar en el proceso de despliegue en dos etapas de la válvula protésica V que se ha descrito en la presente memoria descriptiva.

En esta realización ejemplar, el miembro de bloqueo 22 adopta la forma de un cubo colocado en el extremo distal de un miembro tubular 23 que tiene el cable 21 dispuesto de forma deslizante en el mismo. La vaina 11 rodea el miembro tubular 23 y está adaptada para deslizarse sobre el mismo de manera que el miembro de bloqueo 22 pueda mantener en una posición axial fija (por ejemplo, por medio de bridas extremas 220) a la porción anular de salida de flujo OF con la que el miembro de bloqueo está asociado. Se impide de esta manera que la porción extrema anular en cuestión se deslice axialmente con respecto al elemento de despliegue 20, al menos siempre que la porción extrema anular OF esté limitada radialmente por el elemento de despliegue 20.

La disposición que se ha descrito hace posible ajustar la posición de la porción extrema anular bloqueada por el miembro de bloqueo (y la posición de la prótesis de válvula V en su conjunto) tanto axial como angularmente en el sitio de implantación. Esto se aplica más o menos hasta que la porción anular se expanda hasta el punto en el que

se impide el desplazamiento adicional por la aplicación de la porción anular al anillo de la válvula o a la pared aórtica. Además, la presencia del miembro o miembros de bloqueo 22 facilita la posible recuperación de la válvula protésica V en caso de que el procedimiento de implantación deba ser cancelado.

5 En una realización, el movimiento de los elementos 10, 20 está controlado por un sistema de control 100. Como se muestra en la figura 11, de acuerdo con una realización ejemplar, el sistema de control 100 incluye un microprocesador o controlador 104, una fuente de alimentación (por ejemplo, una batería) 108, circuitos de despliegue 112, memoria 116, circuitería de sensores 118, y circuitería de comunicaciones 120. El sistema de control 100 está encerrado en una cápsula o alojamiento herméticamente obturado. En algunas realizaciones, el sistema de control 100 está incrustado en el cuerpo del catéter del sistema de entrega. Puede estar localizado, por ejemplo, en un lumen del catéter. El microprocesador 104 puede ser de cualquier tipo conocido en la técnica y adecuado para su incorporación en el instrumento 1. El microprocesador 104 puede ser, por ejemplo, un procesador de múltiples núcleos como es conocido en la técnica.

15 En una realización, el sistema de control 100 opera para actuar o controlar el mecanismo de despliegue. En esta realización, el sistema de control 100 puede recibir instrucciones o comandos de un operador o de un sistema externo o dispositivo que utiliza la circuitería de comunicaciones 120. Cualquiera de una variedad de técnicas de comunicación conocidas en la técnica se puede emplear, incluyendo, por ejemplo, comunicación inalámbrica (por ejemplo, por radio - frecuencia, inducción y otras similares). Ejemplos de sistemas externos pueden incluir un sistema de pantalla de imagen externa o un equipo de monitorización de anestesia.

20 La circuitería de despliegue 112 puede incluir instrucciones (por ejemplo, software) para el despliegue óptimo de la prótesis de válvula cardíaca desde la porción portadora 2. Por ejemplo, puede proporcionar instrucciones a los microactuadores (por ejemplo, un motor eléctrico) acoplados a los elementos de despliegue 10, 20. Las instrucciones pueden estar configuradas para desplegar la prótesis de válvula cardíaca usando cualquiera de las técnicas que se han descrito más arriba. De acuerdo con una realización ejemplar, el instrumento 1 incluye, además, un sensor acoplado a la circuitería de sensores 118. El sensor es de cualquier tipo generalmente conocido en la técnica para detectar un parámetro fisiológico en la vasculatura. Una amplia variedad de sensores pueden ser incorporados en el instrumento 1, incluyendo, por ejemplo, un sensor de calcio, un sensor de fluorescencia, un sensor de gases en sangre, un sensor de oximetría, y un sensor de caudal cardíaco. El sensor puede ser, por ejemplo, un sensor de presión configurado para detectar la hemodinámica (por ejemplo, presión, velocidad de flujo, y otros similares) en la vasculatura (por ejemplo, la aorta) o en una cámara del corazón. De acuerdo con diversas realizaciones, el sensor proporciona una señal al sistema de control 100, que a su vez procesa esta señal y utiliza la información para optimizar el despliegue de la prótesis de válvula cardíaca.

25 De acuerdo con otras realizaciones, el sistema de control 100 incluye además circuitería de formación de imagen. En esta realización, el instrumento 1 incluye un dispositivo o módulo de formación de imagen configurado para proporcionar una señal indicativa de una posición dentro de la vasculatura o en el corazón. El dispositivo de formación de imagen puede estar configurado, por ejemplo, para detectar la proximidad de un anillo de la válvula (por ejemplo, el anillo de la válvula aórtica). El dispositivo de formación de imagen, de acuerdo con otro ejemplo de realización, también se puede usar para generar cualquiera de las siguientes imágenes visuales: localización de la prótesis en un corazón que late, una porción del dispositivo en relación con estructuras anatómicas en el corazón de un paciente, la prótesis en una etapa de despliegue parcial, y la prótesis en un estado totalmente desplegado. El dispositivo de formación de imagen también puede generar una imagen del anillo, que permite que el sistema de control 100 determine la eficacia o eficiencia del desbridamiento anular o la eliminación de las valvas de la válvula nativa.

35 Cualquiera de una variedad de dispositivos de formación de imagen adecuados puede ser incluido en el instrumento 1, incluyendo, por ejemplo, un módulo de formación de imagen ecocardiográficas o un módulo de tomografía de coherencia óptica. Como es generalmente conocido, estos sistemas son capaces de proporcionar una imagen en un vaso sanguíneo o cámara del corazón que contiene la sangre. El sistema de formación de imagen, de acuerdo con otras realizaciones incluye un sistema de formación de imagen por resonancia magnética (MRI), un sistema estereotáctico, o un chip de emisión de radiaciones. De acuerdo con algunas realizaciones, el módulo de formación de imagen se utiliza para generar una imagen digital, que se comunica entonces al (y opcionalmente es almacenado en) el sistema de control 100. Esta imagen digital puede ser utilizada por el microprocesador para optimizar el despliegue de la prótesis de válvula. La imagen generada por el módulo de formación de imagen puede ser utilizada, por ejemplo, por el sistema de control 100 para optimizar el despliegue de la prótesis de válvula con respecto al anillo de la válvula nativa. En una realización, la circuitería de comunicación 120 es empleada para transmitir la imagen digital a un dispositivo externo (por ejemplo, una pantalla digital). Un operador (por ejemplo, un médico) puede utilizar entonces esta pantalla durante la implantación manual y el despliegue de la prótesis de válvula cardíaca. En la realización que incluye el sistema de formación de imagen MRI, el sistema de MRI puede estar configurado para generar en tiempo real una imagen de la localización de una prótesis de válvula compatible con MRI con respecto al anillo de la válvula. De acuerdo con una realización, por ejemplo, las imágenes en tiempo real generadas por el módulo de formación de imagen se superponen sobre las imágenes tridimensionales (por ejemplo, imágenes generadas en el pre - operatorio). El usuario puede utilizar entonces estas imágenes superpuestas para ayudar a guiar y posicionar la prótesis.

En otra realización, el sistema de formación de imagen toma una imagen tridimensional de una porción interior del árbol arterial de un paciente (por ejemplo, el arco aórtico) y al menos una porción del corazón de un paciente. Estos datos de imágenes se comunican al sistema de control 100. A continuación, el microprocesador procesa los datos de imágenes y determina la posición de la prótesis de válvula con respecto a ciertos puntos anatómicos de referencia. A continuación, el microprocesador genera una señal de accionamiento para controlar el despliegue o posicionamiento axial de la prótesis de válvula, para optimizar la colocación. En una realización ejemplar, el microprocesador actúa el mecanismo de despliegue (utilizando una de las técnicas que se han descrito en detalle más arriba), una vez que el extremo proximal de la válvula está situado proximal al anillo de la válvula aórtica. Esta secuencia se puede realizar en una función iterativa de tal manera que el sistema de formación de imagen alimenta continuamente los datos de imágenes en tiempo reales al sistema de control y el microprocesador optimiza continuamente el despliegue, de tal manera que por último, la prótesis de válvula es desplegada en una localización seleccionada para un rendimiento óptimo.

De acuerdo con la presente invención, el instrumento 1 incluye una bomba en miniatura de un tipo generalmente conocido en la técnica para el bombeo de la sangre a un vaso o cámara del corazón. La bomba puede ser, por ejemplo, cualquier dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo generalmente conocido en la técnica. En esta realización, la bomba está en comunicación con el sistema de control 100. En una realización, el microprocesador recibe una señal de un sensor de presión o de flujo y genera una señal de accionamiento de la bomba sobre la base de esta presión o señal de flujo. En una realización ejemplar, cuando el caudal del flujo disminuye por debajo de un umbral predeterminado, el microprocesador activa la bomba de sangre. El instrumento 1 incluye, en otra realización, un inyector configurado para inyectar o liberar un fármaco o medicamento terapéutico en el torrente sanguíneo. El medicamento puede incluir, por ejemplo, un diluyente de la sangre (por ejemplo, heparina). El inyector puede estar vinculado en comunicación con el microprocesador, de tal manera que el microprocesador pueda activar el inyector como sea apropiado (por ejemplo, sobre la base de una o más señales recibidas desde los uno o más sensores incluidos en el instrumento 1).

De acuerdo con diversas realizaciones, el instrumento 1 incluye, además, un módulo para la eliminación de las valvas de la válvula nativa (es decir, un desbridamiento de las valvas) o para la expansión (por ejemplo, balones). Cualquiera de una variedad de sistemas generalmente conocidos en la técnica, puede ser incluido en el instrumento 1. En una realización adicional, el instrumento 1 incluye también un dispositivo de medición del anillo de la válvula nativa. En una técnica de implantación, el microprocesador controla el sistema de eliminación de valvas sobre la base de los datos de imagen del dispositivo de formación de imagen. Una vez que la retirada de la válvula (o del balón) se ha completado, el dispositivo de medición mide el diámetro del anillo de la válvula y comunica una señal indicativa de este diámetro al sistema de control. El microprocesador utiliza entonces esta información para controlar el despliegue de la prótesis de válvula. Por ejemplo, el microprocesador controla el balón de expansión, de tal manera que expande la prótesis de válvula hasta un diámetro apropiado para el anclaje eficaz en el sitio del anillo de la válvula.

De acuerdo con algunas realizaciones, el instrumento 1 incluye un módulo adaptado para la eliminación de las valvas o inflado y también está adaptado para la entrega de la válvula. Una de tales realizaciones, por ejemplo, incluye un balón de expansión inflable (del tipo bien conocido en la técnica) acoplado operativamente a la porción de manipulación 3 en una posición ya sea proximal o distal a la porción portadora 2. Durante la operación, el usuario posiciona entonces el balón de expansión en o cerca del anillo de la válvula aórtica, de tal manera que el balón de expansión se sitúe generalmente adyacente a las valvas de la válvula nativa. El usuario expande entonces el balón de expansión (por ejemplo, por medio de la inyección de un fluido apropiado) lo suficiente para expandir las valvas de la válvula nativa y comprimir las valvas contra el anillo o la aorta. Alternativamente, en realizaciones que incluyen un sistema de retirada de la válvula, el usuario opera el sistema de retirada de la válvula para lograr la retirada completa o parcial de las valvas de la válvula nativa. A continuación, el usuario hace avanzar o retroceder (de acuerdo con lo que sea apropiado) la porción de manipulación para colocar la porción portadora 2 en la localización apropiada en o cerca del anillo de la válvula aórtica y actúa sobre la porción portadora 2 para entregar la válvula protésica en la localización deseada. En algunas realizaciones, el balón de expansión es suficientemente duradero para permitir la expansión y la compresión de valvas estenóticas de la válvula nativa.

De acuerdo con diversas realizaciones, el sistema de control 100 de la presente invención se utiliza para controlar la operación de un sistema de entrega de la válvula, tal como se desvela en la Publicación de Patente norteamericana 2009/069 887 A1. En otras realizaciones, el sistema de control 100 se utiliza para controlar la operación de un sistema de posicionamiento de la válvula, tal como se desvela en la Publicación de Patente norteamericana 2008/147 160 A1. Y en otras realizaciones, el sistema de control 100 se utiliza para controlar la operación de un sistema de entrega de la válvula tal como se desvela en la Publicación de Patente norteamericana 2009/069 886 A1.

De acuerdo con diversas realizaciones, el sistema de la presente invención se utiliza en conjunto con los diversos sistemas disponibles comercialmente que permite el posicionamiento, la manipulación y el control robótico de catéteres intravasculares. Uno de estos sistemas, por ejemplo, es el Sistema de Catéter Robótico Sensei™ disponible en Hansen Medical con sede en Mountain View, California, EE.UU. Otros sistemas ejemplares están descritos en la Publicación de Patente norteamericana 2006/0276775 A1 y en la Publicación de Patente norteamericana 2007/0250097 A1.

Diversas modificaciones y adiciones se pueden hacer a las realizaciones ejemplares que se han explicado sin apartarse del alcance de la presente invención. En consecuencia, el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que se encuentren en el alcance de las reivindicaciones, junto con todos los equivalentes de las mismas, como se estipula en el Artículo 69 de la CPE y el Protocolo relacionado.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo para implantar una prótesis de válvula de corazón expandible, comprendiendo el dispositivo (1) un mecanismo de despliegue (10, 20) capaz de desplegar la prótesis y un microprocesador (100, 104) vinculado en comunicación con al menos una porción del mecanismo de despliegue (10, 20), **que se caracteriza porque** el dispositivo comprende, además, una bomba vinculada en comunicación al microprocesador y un sensor, y en el que la bomba bombea de manera variable volúmenes de sangre en función de los datos del sensor.
- 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el microprocesador (104) está configurado para controlar la operación del mecanismo de despliegue.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el microprocesador (104) es un microprocesador de múltiples núcleos.
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo (1) comprende, además, un sensor (118) vinculado en comunicación con el microprocesador (104).
- 15 5. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que el sensor (118) está seleccionado del grupo que consiste en un sensor de calcio, un sensor de fluorescencia, un sensor de gases en sangre, un sensor de oximetría, y un sensor de caudal cardíaco.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende, además, un módulo de formación de imagen.
7. El dispositivo de la reivindicación 6, en el que el módulo de formación de imagen es un chip emisor de radiaciones.
- 20 8. El dispositivo de la reivindicación 6, en el que el módulo de formación de imagen está seleccionado del grupo que consiste en un módulo de formación de imagen ecocardiográficas y un módulo de tomografía de coherencia óptica capaz de proporcionar una imagen a través de la sangre.
9. El dispositivo de la reivindicación 6, que comprende, además, circuitos de comunicación (120) configurados para transmitir una imagen captada por el módulo de formación de imagen a un dispositivo externo.
- 25 10. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende, además, un inyector, y en el que el inyector está configurado para ser controlado por el microprocesador.
11. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el mecanismo de despliegue (10, 20) comprende, además, un microactuador.
- 30 12. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el mecanismo de despliegue (10, 20) es capaz de abrir de manera variable la prótesis expandible.
13. El dispositivo de la reivindicación 2, que comprende, además, un mecanismo de retirada o de expansión de una válvula nativa acoplado operativamente al mecanismo de despliegue.

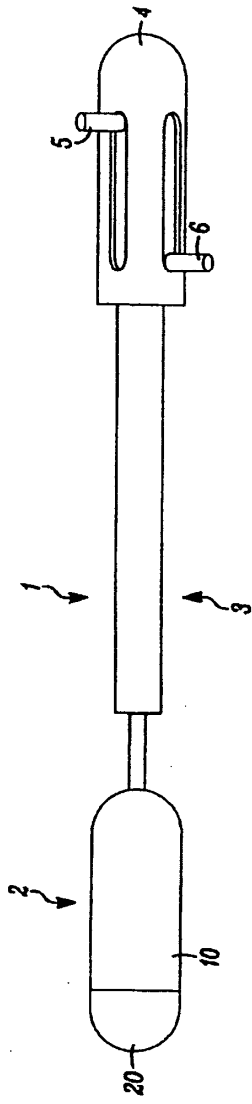


FIG. 1A

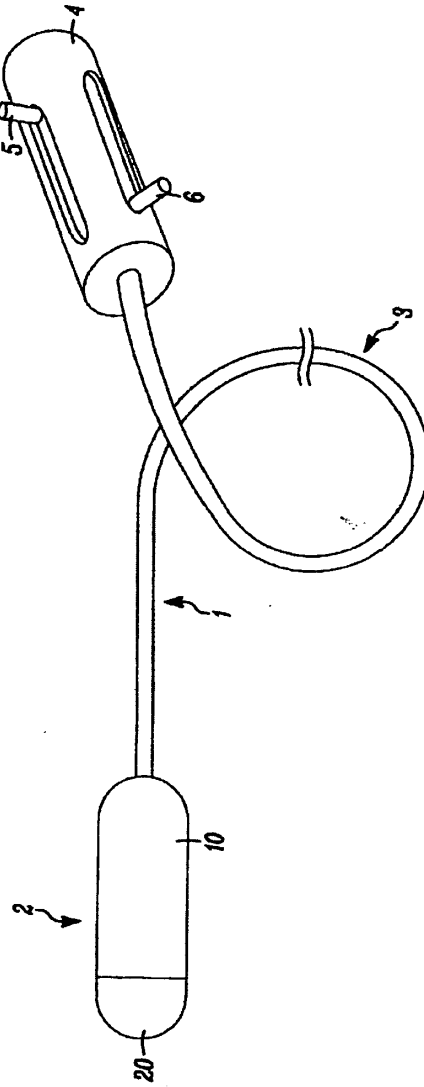


FIG. 1B

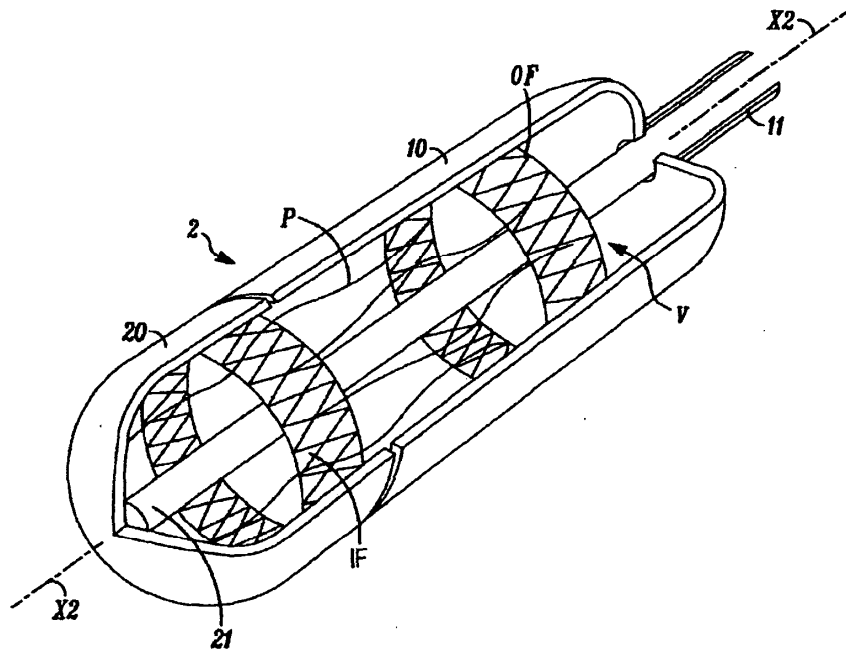
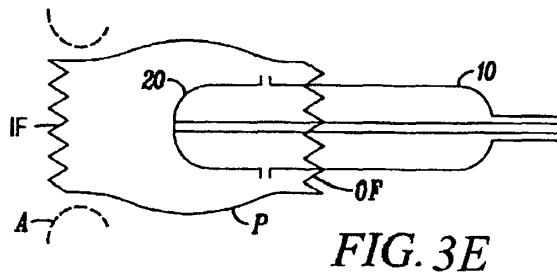
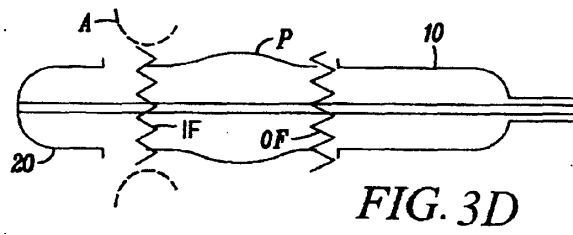
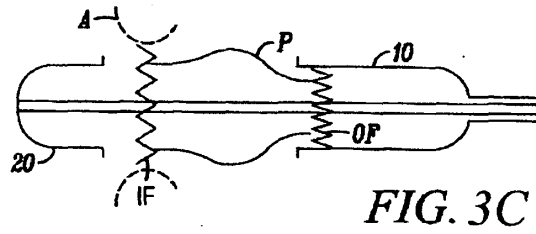
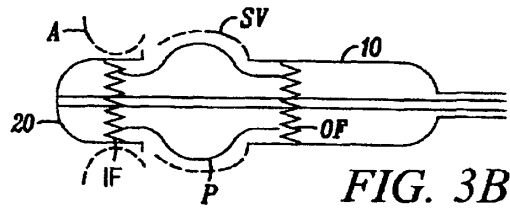
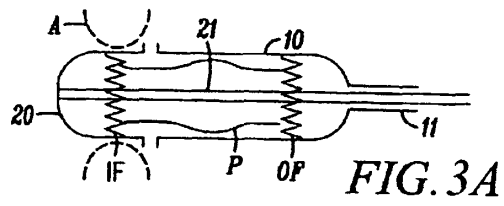
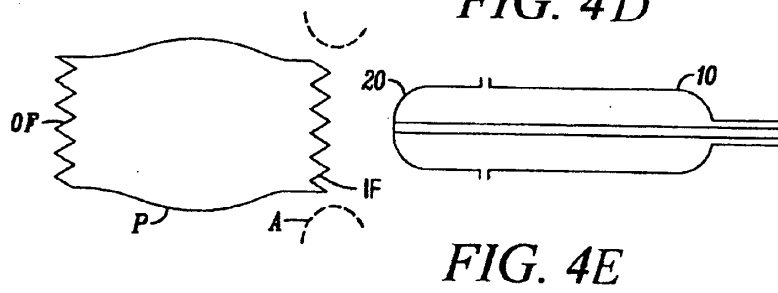
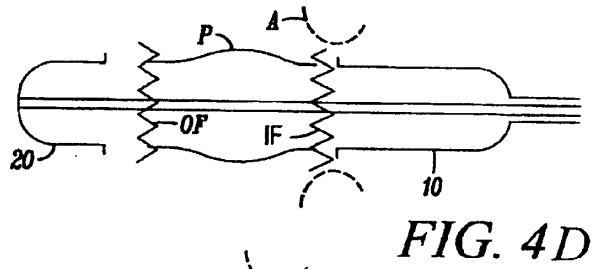
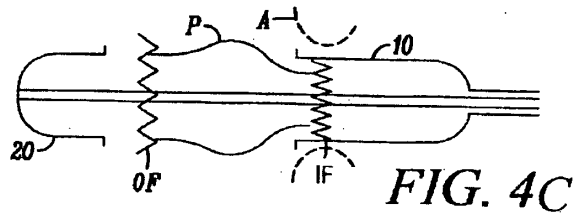
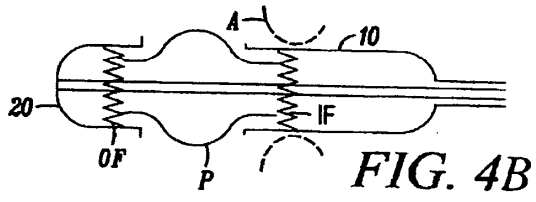
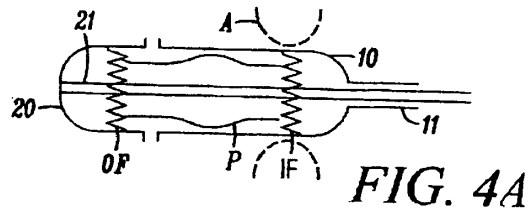


FIG. 2





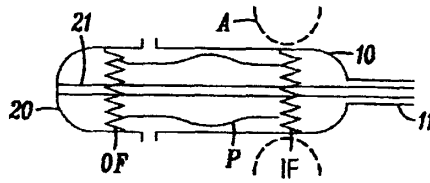


FIG. 5A

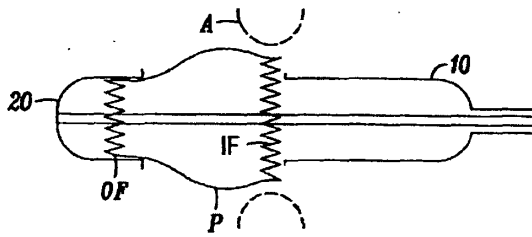


FIG. 5B

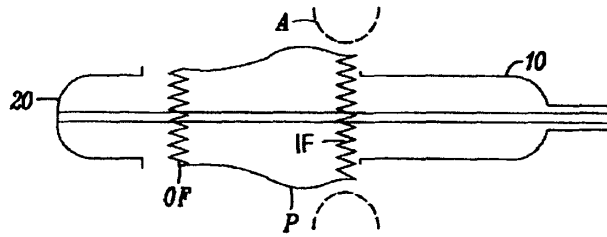


FIG. 5C

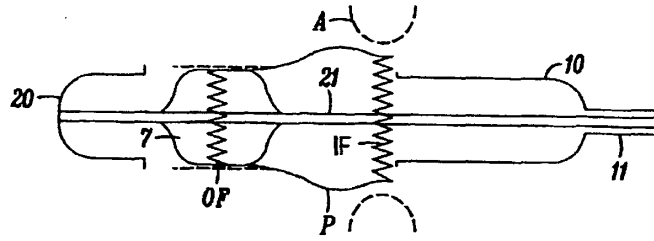


FIG. 6

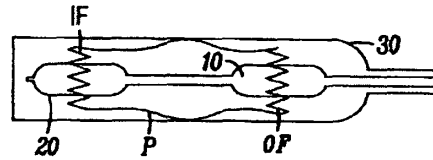


FIG. 7

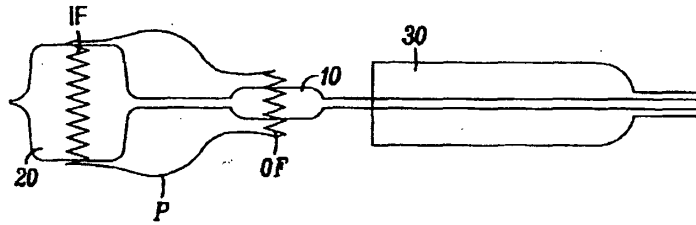


FIG. 8

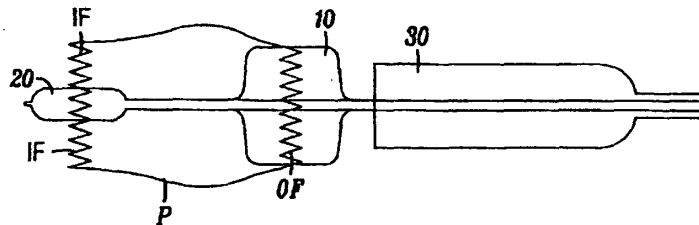
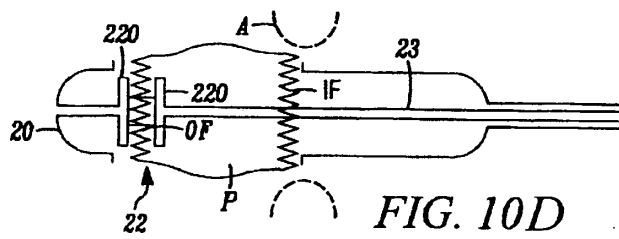
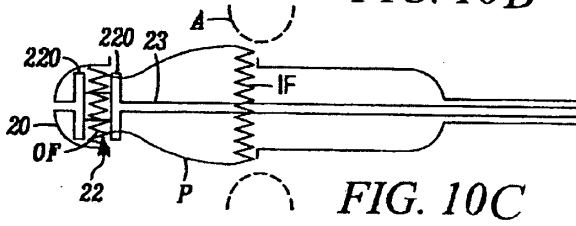
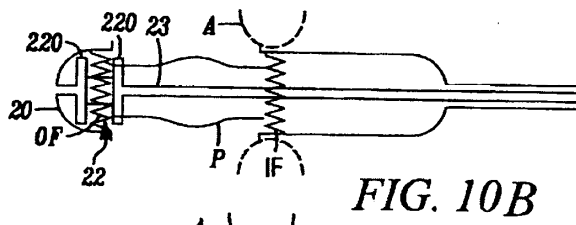
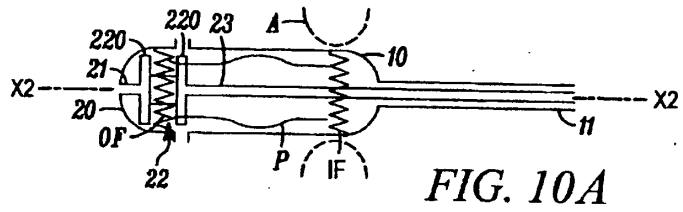


FIG. 9



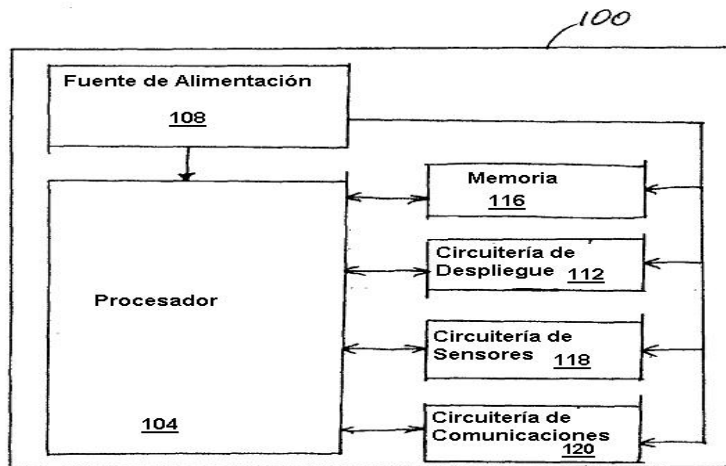


Fig. 11