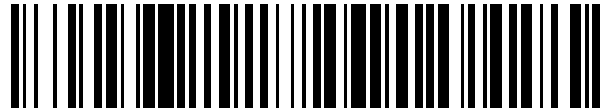


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 131**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/92** (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2001 E 06013314 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1704836**

54 Título: **Endoprótesis vascular de malla porosa con estructura híbrida**

30 Prioridad:

**01.02.2000 US 495827**

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

**01.07.2013**

73 Titular/es:

**ENDOTEX INTERVENTIONAL SYSTEMS, INC.  
(100.0%)  
10231 BUBB ROAD  
CUPERTINO, CA 95014, US**

72 Inventor/es:

**ROURKE, JONATHAN M. y  
YANG, YI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 410 131 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**

Endoprótesis vascular de malla porosa con estructura híbrida.

**CAMPO DE APLICACIÓN DEL INVENTO**

5 El presente invento se refiere en general a las prótesis endoluminales o "endoprótesis vasculares", y más particularmente a endoprótesis vasculares que incluyen una estructura de malla microporosa soportada por una estructura de concreto integral o separada, y a métodos para hacer tales endoprótesis vasculares.

**ANTECEDENTES DEL INVENTO**

10 Las prótesis tubulares o "endoprótesis vasculares" se implantan a menudo dentro de vasos sanguíneos, por ejemplo, dentro de las arterias coronaria y carótida, para tratar la enfermedad de la arteriosclerosis que podría implicar una o más estenosis. Las endoprótesis vasculares generalmente tienen una forma tubular capaz de asumir un estado contraído radialmente para facilitar su introducción en la vasculatura de un paciente, y un estado ensanchado para acoplarse a la pared del vaso en un lugar de tratamiento.

15 Se han sugerido endoprótesis vasculares deformables plásticamente que inicialmente se proveen en su estado contraído, y se colocan sobre un balón en un catéter de angioplastia. En el lugar de tratamiento, se infla el balón para deformar plásticamente la endoprótesis vascular hasta que se expande a su estado ensanchado.

20 Se han sugerido también endoprótesis vasculares autoexpansibles que se cargan elásticamente para asumir un estado ensanchado, pero que se pueden comprimir radialmente a un estado contraído. La endoprótesis vascular se puede fijar a un dispositivo de descarga y constreñirse en el estado contraído durante la descarga, por ejemplo, mediante una vaina superpuesta. En el lugar de tratamiento, la endoprótesis vascular se podría liberar, por ejemplo, mediante la retracción de la vaina, volviendo a asumir automáticamente la endoprótesis vascular su estado ensanchado para acoplarse a la pared del vaso.

Por ejemplo, el documento EP 0.875.218 A2 describe una endoprótesis vascular medicada porosa que se ha formado a partir de alambre sinterizado que es poroso, y tiene un agente terapéutico cargado en los poros.

25 Además de las endoprótesis vasculares tubulares, se han sugerido endoprótesis vasculares de hoja enrollada que incluyen una hoja plana enrollada en una forma espiral o helicoidal que tiene unas secciones longitudinales solapadas interiores y exteriores. Dichas endoprótesis vasculares generalmente tienen una estructura tipo celosía formada en la hoja y una pluralidad de dedos o dientes a lo largo de la sección longitudinal interior para acoplarse con unos orificios practicados en la celosía. Una vez desplegados en un lugar de tratamiento, los dedos se pueden acoplar a orificios de la celosía para enclavar la endoprótesis vascular en el estado ensanchado.

30 Uno de los problemas que se plantean con muchas estructuras de endoprótesis vascular, ya sean expansibles por balón o autoexpansibles, es que sustancialmente dejan al descubierto la pared subyacente del lugar de tratamiento. Por ejemplo, las estructuras de endoprótesis vascular de alambre helicoidal generalmente tienen unos intersticios sustanciales entre vueltas adyacentes del alambre. Las estructuras de endoprótesis vascular multicelulares, que pueden incluir una serie de celdas ranuradas o de forma de zig-zag, crean grandes espacios dentro y/o entre las celdas, particularmente cuando se expanden a su estado ensanchado. La estructura de celosía de las endoprótesis vasculares de hoja en espiral incluye también generalmente unos orificios relativamente grandes.

40 De este modo, a pesar de mantener la pared del lugar de tratamiento generalmente abierta, los orificios o intersticios de estas endoprótesis vasculares podrían exponer sustancialmente el torrente sanguíneo a placas, prolapso de tejido o a otro material embólico fijados a la pared del vaso. Este material embólico podría ser liberado involuntariamente durante o después del despliegue de la endoprótesis vascular, y luego desplazarse aguas abajo donde podría causar un daño sustancial, en particular si llega a la neurovasculatura de un paciente.

45 Una solución propuesta para superar este problema de la contención embólica es cubrir una endoprótesis vascular convencional con un material de tela o tipo polímero. Sin embargo, esta solución ha encontrado un éxito limitado, debido a la propensión a formar falsos lúmenes como consecuencia de una aposición deficiente del recubrimiento y de la pared del vaso..

Por ejemplo, el documento WO 99/07308 describe una endoprótesis vascular recubierta que incluye un estructura tubular de soporte que está encapsulada dentro de un recubrimiento flexible delgado que incluye microporos. El recubrimiento, fabricado de un polímero, se formula y aplica a la estructura de soporte de tal manera que sea expansible con la estructura de soporte.

50 El documento WO 91/16864 muestra una estructura de malla microporosa para soportar una pared de un conducto corporal, que comprende generalmente un cuerpo tubular que tiene un estado contraído para facilitar la descarga al conducto corporal, y un estado ensanchado para engancharse a la pared del conducto corporal, y una pluralidad de orificios en el cuerpo tubular que definen un patrón de malla en el mismo.

De acuerdo con lo anterior, se cree que podría considerarse útil una endoprótesis vascular capaz de soportar la pared de un vaso sanguíneo que se está tratando, que al mismo tiempo minimice la exposición de material embólico al torrente sanguíneo.

SUMARIO DEL INVENTO

5 El presente invento está destinado a una prótesis endoluminal o "endoprótesis vascular" como se muestra en la reivindicación 1. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una estructura de malla microporosa para soportar una pared de un conducto corporal que incluye un conducto corporal incluye un cuerpo generalmente tubular que tiene un estado contraído para facilitar la descarga al conducto corporal, y un estado ensanchado para acoplarse a la pared del conducto corporal, el cuerpo tubular tiene preferiblemente un espesor de pared no mayor de aproximadamente 25 micrómetros (0,001"). Se han provisto una pluralidad de orificios en el cuerpo tubular que definen un patrón de malla en el mismo, teniendo preferiblemente cada orificio una dimensión máxima no mayor de aproximadamente 200 micrómetros (0,008").

15 En una forma preferida, el cuerpo tubular es una hoja enrollada que tiene unas secciones solapadas interior y exterior formada de un material tal como el Nitinol, que presenta unas propiedades de memoria de forma activada por temperatura. Se pueden formar integralmente una pluralidad de concretos en el cuerpo tubular y espaciado a lo largo de una longitud del cuerpo tubular para apoyar el cuerpo tubular contra la pared del conducto corporal, que tiene, por ejemplo, un espesor de alrededor de 100-150 micrómetros (0.004-0.006").

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una prótesis para soportar una pared de un conducto corporal que incluye un elemento tubular, tal como la estructura de malla microporosa descrita arriba y un elemento de soporte separado que incluye una pluralidad de concretos para acoplarse a una superficie interior del elemento tubular. El elemento de soporte preferiblemente está cargado elásticamente a un estado ensanchado a la temperatura corporal para sujetar sustancialmente al elemento tubular contra la pared del conducto corporal en el estado ensanchado. El elemento de soporte podría ser cualquiera de una variedad de estructuras conocidas de endoprótesis vascular, tal como Nitinol, que presenta propiedades de memoria de forma activada por temperatura.

25 Un método para hacer un prótesis para soportar una pared de un conducto corporal que incluye la provisión de una hoja formada a partir de una aleación con memoria de forma, que preferiblemente tenga una temperatura de transición comprendida entre una temperatura sustancialmente ambiental y la temperatura corporal, cuya hoja tenga un espesor de pared no mayor de aproximadamente 25 micrómetros (0,001"). Un patrón de la malla se forma en la hoja que incluye una pluralidad de orificios microporosos, y la hoja se forma en un cuerpo generalmente tubular, por ejemplo, enrollándola en una hoja enrollada que tenga unas secciones solapadas interior y exterior.

30 El cuerpo tubular se podría tratar por calor a una primera temperatura sustancialmente más alta que la temperatura de transición para programar un estado expandido con el fin de acoplar la pared del conducto corporal al material de memoria de forma. El cuerpo tubular se puede luego enfriar hasta una segunda temperatura inferior a la temperatura de transición, y comprimirlo a un estado contraído para facilitar su descarga al conducto corporal.

35 En una forma preferida, la hoja tiene un espesor de pared inicial mayor que alrededor de 25 micrómetros (0,001") y no más de alrededor 150 micrómetros (0,006"). Las porciones de la hoja se quitan para proporcionar una pluralidad de concretos que tienen un espesor similar al espesor de pared inicial que separa partes de pared delgadas que tiene un espesor final de no más de alrededor de 25 micrómetros (0,001"). En otra forma preferida, un elemento de concreto separado puede ser proporcionado para soportar el cuerpo tubular que puede ser enganchado al cuerpo tubular.

40 Un método para soportar una pared de una localización predeterminada dentro de un conducto corporal incorpora una prótesis que incluye un elemento tubular microporoso y un elemento de soporte separado, tal y como se describe anteriormente. Los elementos tubular y de soporte de la prótesis se colocan en estados contraídos sobre una región distal de un dispositivo de descarga, tal como un catéter. La región distal del dispositivo de descarga se hace avanzar endoluminalmente dentro del conducto corporal hasta el lugar predeterminado. El elemento tubular se despliega en el lugar predeterminado, y el elemento de soporte se expande a un estado ensanchado para acoplarse a una superficie interior del elemento tubular, sujetando de ese modo sustancialmente el elemento tubular contra la pared del lugar predeterminado.

45 Preferiblemente, el elemento de soporte se carga elásticamente para expandirse a su estado ensanchado a la temperatura corporal de tal manera que, tras el despliegue del dispositivo de descarga, el elemento de soporte se expanda automáticamente para acoplarse a la superficie interior del elemento tubular. El elemento tubular se podría expandir a un estado ensanchado cuando el elemento de soporte se expande a su estado ensanchado, o alternativamente, el elemento tubular podría estar también cargado elásticamente para expandirse a un estado ensanchado a la temperatura corporal de tal manera que el elemento tubular se expanda automáticamente a su estado ensanchado para conformarse a la pared del lugar predeterminado tras el despliegue del dispositivo de descarga.

55 De este modo, se puede usar una prótesis de acuerdo con el presente invento para tratar una estenosis dentro de un vaso sanguíneo, tal como dentro de las arterias carótida, coronaria o cerebral. El elemento tubular podría retener

- 5 sustancialmente al material simbólico contra la pared del vaso, mientras que el patrón de malla microporosa facilita el crecimiento endotelial, reduciendo de ese modo sustancialmente el riesgo de liberar material embólico al torrente sanguíneo. Asimismo, la provisión por separado de una estructura de malla microporosa y de una estructura separada de soporte puede permitir que la estructura de soporte se deslice a lo largo de la superficie del elemento tubular sin perturbar significativamente la pared enferma del vaso subyacente.
- 10 Adicionalmente, en una realización preferida, la estructura de malla microporosa está cargada elásticamente a su estado ensanchado de tal manera que el cuerpo tubular podría tender a expandirse para acoplarse a la pared del vaso. De ese modo, la estructura de malla microporosa podría entrar en contacto con la pared del vaso en puntos situados entre los concretos, minimizando de ese modo la creación de falsos lúmenes u otros intersticios entre la estructura de malla microporosa y la pared del vaso.
- 15 Por lo tanto en resumen, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona una estructura de malla microporosa para soportar una pared de un conducto corporal, que comprende: un cuerpo generalmente tubular que tiene un estado contraído para facilitar la descarga en el conducto corporal, y una condición extendida para acoplarse a la pared del conducto corporal, el cuerpo tubular está cargado a su condición extendida; y una pluralidad de orificios en el cuerpo tubular que definen un patrón de malla microporosa en el mismo, cada abertura tiene una dimensión máxima de no más de alrededor de 400 micrómetros (0,016").
- Ventajosamente el cuerpo tubular tiene un espesor de pared de no más de alrededor de 25 micrómetros (0,001").
- 20 Ventajosamente el cuerpo tubular comprende una hoja enrollada que tiene unas secciones longitudinales solapadas interiores y exteriores. Preferiblemente las secciones interiores y exteriores definen una costura helicoidal que se extiende hasta una longitud del elemento tubular
- Alternativamente las secciones interiores y exteriores pueden definir una costura longitudinal que se extiende sustancialmente paralela al eje longitudinal del cuerpo tubular.
- 25 Ventajosamente, el cuerpo tubular comprende una aleación de memoria de forma. Preferiblemente, la aleación de memoria de forma es deformable plásticamente a o por debajo de las temperaturas ambientales para facilitar la compresión del cuerpo tubular a su estado contraído. Preferiblemente, la pluralidad de orificios se comprimen al menos en parte cuando el cuerpo se coloca en su estado contraído. Preferiblemente, la aleación de memoria de forma tiene una temperatura de transición entre temperaturas sustancialmente ambientales y la temperatura corporal, por lo que el cuerpo tubular se carga elásticamente cuando se expone a la temperatura corporal.
- 30 Preferiblemente, la pluralidad de orificios se carga elásticamente para volver a un estado de apertura total cuando se exponen a la temperatura corporal.
- Ventajosamente, la estructura de malla microporosa comprende además una pluralidad de concretos formados integralmente en el cuerpo tubular y espaciados a lo largo de una longitud del cuerpo tubular para soportar al cuerpo tubular contra la pared del conducto de paso de cuerpo. Preferiblemente, la pluralidad de concretos tiene un espesor comprendido entre aproximadamente 100 micrómetros (0,004") y alrededor de 150 micrómetros (0,006").
- 35 Ventajosamente, la pluralidad de orificios están separados entre sí sobre una superficie del cuerpo tubular, de tal manera que el material de hoja restante proporciona no más de aproximadamente una cobertura del 20% de la pared del conducto corporal.
- 40 De acuerdo con un segundo aspecto del presente invento, se provee una prótesis para soportar una pared de un conducto corporal, que comprende: un elemento tubular que define una longitud y una circunferencia y que tiene una pluralidad de orificios que definen en el mismo un patrón de malla microporosa, cuyo elemento tubular tiene un estado contraído para facilitar la descarga en el conducto corporal, y un estado ensanchado para acoplarse a la pared del conducto corporal; y un elemento de soporte que comprende una pluralidad de concretos para acoplarse a una superficie interior del elemento tubular, cuyo elemento de soporte es expansible entre un estado contraído y un estado ensanchado.
- 45 Ventajosamente, el elemento de soporte está cargado elásticamente al estado ensanchado a la temperatura corporal para sujetar sustancialmente al elemento tubular contra la pared del conducto corporal.
- Ventajosamente, cada uno de la pluralidad de orificios tiene una dimensión máxima no mayor de aproximadamente 400 micrómetros (0,016").
- Ventajosamente, el elemento de soporte comprende una endoprótesis vascular de hoja enrollada.
- 50 Ventajosamente, el elemento de soporte comprende una aleación de memoria de forma. Preferiblemente, la aleación de memoria de forma comprende Nitinol, que tiene una temperatura de transición comprendida entre una temperatura sustancialmente ambiental y la temperatura corporal.
- Ventajosamente, el elemento de soporte se acopla de forma deslizable al elemento tubular en el estado ensanchado.

Ventajosamente, el elemento de soporte se puede fijar al elemento tubular durante el despliegue. Alternativamente, el elemento de soporte se puede fijar sustancial y permanentemente a la superficie interior del elemento tubular.

Ventajosamente, el elemento de soporte tiene un espesor de pared no mayor de aproximadamente 150 micrómetros (0,006").

- 5 Ventajosamente, el elemento tubular comprende una hoja enrollada que tiene unas secciones solapadas interior y exterior.

10 Ventajosamente, el elemento tubular comprende una aleación de memoria de forma. Preferiblemente, la aleación de memoria de forma tiene una temperatura de transición comprendida entre temperaturas sustancialmente ambientales y la temperatura corporal, por lo que el elemento tubular está cargado elásticamente a su estado ensanchado cuando se expone a la temperatura corporal.

Ventajosamente, el elemento tubular tiene un espesor de pared no mayor de aproximadamente 25 micrómetros (0,001").

Otros objetos y características del presente invento resultarán evidentes a partir de la consideración de la siguiente descripción tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos.

## 15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es una vista en perspectiva de una primera realización preferida de una endoprótesis vascular de dos etapas de acuerdo con la presente invención, que incluye un elemento tubular microporoso y un elemento de soporte.

20 La FIGURA 2 es un detalle de la pared del elemento tubular de la FIGURA 1, mostrando una primera forma preferida de un patrón de malla microporosa en el mismo.

La FIGURA 3 es una vista en corte transversal de una segunda realización preferida de una endoprótesis vascular que incluye un elemento tubular microporoso con un elemento integral de soporte.

La FIGURA 4A es una vista en corte transversal de una región distal de un dispositivo de descarga con una endoprótesis vascular de acuerdo con la presente invención fijada en el mismo.

25 Las FIGURAS 4B a 4D son vistas en corte transversal, que muestran el dispositivo de descarga y la endoprótesis vascular de la FIGURA 4A siendo dirigidos a un lugar de tratamiento dentro de un conducto corporal donde está implantada la endoprótesis vascular.

30 La FIGURA 5 es una vista en corte transversal de una bifurcación entre vasos principal y auxiliar a través de los que está implantada una tercera realización preferida de una endoprótesis vascular de acuerdo con la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

35 Pasando ahora a los dibujos, la FIGURA 1 muestra una primera realización preferida de una endoprótesis vascular 10 de acuerdo con la presente invención. En general, la endoprótesis vascular 10 incluye dos elementos, a saber, un elemento tubular microporoso 12 y un elemento de soporte 14. Ambos elementos 12,14 tienen un estado contraído para facilitar su introducción en un conducto corporal, tal como la vasculatura de un paciente, y un estado ensanchado para acoplarse a la pared de un lugar de tratamiento, tal como una región estenótica de un vaso sanguíneo.

40 El elemento tubular microporoso 12 está formado preferiblemente a partir de una aleación de memoria de forma, tal como Nitinol, que tiene una pluralidad de orificios 16 que definen en el mismo un patrón de malla microporoso. El patrón de malla es "microporoso" en el sentido de que los orificios 16 son suficientemente pequeños para que impidan sustancialmente que las placas u otro material embólico se extiendan a través de los orificios 16. De ese modo, el elemento tubular 12 se podría comportar como un filtro, que permita que se produzca el crecimiento endotelial a través de los orificios 16 mientras que al mismo tiempo proteja sustancialmente al paciente de la liberación de material embólico a través del patrón de malla. Se prefieren orificios 16 que tengan una máxima dimensión abierta de no más de alrededor de 400 micrómetros (0,016") para obtener un patrón eficaz de malla microporoso, siendo más preferidos los orificios que tengan entre alrededor de 80 micrómetros (0,003") y aproximadamente 200 micrómetros (0,008").

50 Pasando a la FIGURA 2, en una forma preferida, el patrón de malla incluye un patrón escalonado de orificios 16 sustancialmente circulares practicados en el material de aleación de memoria de forma. Los orificios 16 están preferiblemente separados entre sí de tal manera que el elemento tubular resultante 12 tiene una cobertura de superficie de no más de alrededor del 20%, es decir, que no más de aproximadamente el 20% del área superficial total de la pared del vaso cubierta por el elemento tubular 12 está directamente acoplado con el material de la endoprótesis vascular. Este porcentaje relativamente bajo de material remanente de la endoprótesis vascular

después de la formación del patrón de malla podría aumentar la flexibilidad del elemento tubular 12, facilitando de ese modo su conformación con la pared de un lugar de tratamiento, así como facilitando la descarga a través de una anatomía tortuosa. Alternativamente, se podrían proveer otras formas de orificios, tales como rombos, triángulos, rectángulos, o formas ovaladas.. Una característica importante de los orificios 16 es que no es probable que se sobre- expandan cuando el elemento tubular 12 se expande a su estado ensanchado, lo cual de no ser así podría aumentar el riesgo de que el material embólico se expusiese o escapase a través de ellos.

Volviendo a la Figura 1, el elemento tubular 12 preferiblemente tiene una configuración de hoja enrollada. El elemento tubular 12 está formado a partir de una hoja plana (no mostrada), que preferiblemente tiene un espesor de pared de no más de alrededor de 25 micrómetros (0.001"). La pluralidad de orificios 16 se forma en la hoja plana, por ejemplo, mediante taladro con láser, por ataque químico, u otros procedimientos conocidos. Los orificios 16 se podrían disponer sustancialmente de un modo uniforme a lo largo de la longitud de la hoja plana, o bien, alternativamente, se podrían variar la separación, forma y/o tamaño de los orificios 16 de una manera determinada a lo largo de la hoja plana para crear propiedades deseadas en el elemento tubular acabado 12, por ejemplo, una flexibilidad transversal, una carga elástica de expansión, una compresibilidad convenientes, que varíen a lo largo de la longitud del elemento tubular resultante 12.

La hoja plana se enrolla luego hasta convertirla en una hoja enrollada que tiene unas secciones solapadas interior y exterior 22, 24. En una forma preferida, las secciones interior y exterior 22, 24 definen una costura longitudinal 26 entre ellas que se extiende en una dirección sustancialmente paralela a un eje longitudinal 28 del elemento tubular 12. Alternativamente, las secciones interior y exterior se podrían solapar de tal manera que definan una costura helicoidal entre ellas que se extienda hasta una longitud del elemento tubular 12 (no mostrado). En esta última alternativa, la hoja plana podría tener una forma generalmente de paralelogramo, en lugar de una forma rectangular.

Preferiblemente, la hoja se forma a partir de una aleación de níquel y titanio ("Nitinol") u otra aleación de memoria de forma, y más preferiblemente de un material que presente propiedades de memoria de forma activadas por temperatura. Por ejemplo, el material podría tener una temperatura de transición entre temperaturas sustancialmente ambientales y la temperatura corporal. De ese modo, en temperaturas sustancialmente ambientales, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 25° Celsius, el material podría ser sustantivamente martensítico, mientras que a la temperatura del cuerpo, por ejemplo en o por encima de 37° Celsius, el material podría ser sustancialmente austenítico.

La hoja enrollada se podría conformar en una forma y tamaño deseados, preferiblemente en un estado ensanchado previsto para acoplarse a un lumen dimensionado de modo predeterminado de un vaso sanguíneo. Por ejemplo, la hoja enrollada se podría conformar en una forma generalmente cilíndrica que tuviese un diámetro de entre alrededor de 2 mm y aproximadamente 14 mm, dependiendo del tamaño del lumen objetivo. La hoja enrollada se podría luego tratar térmicamente a temperaturas sustancialmente mayores que la temperatura corporal, por ejemplo, a una temperatura de alrededor de 600° Celsius o mayores, durante un tiempo predeterminado para programar el tamaño y la forma en la memoria de forma del material.

La hoja enrollada se podría luego enfriar hasta por debajo de su temperatura de transición, por ejemplo, hasta una temperatura de alrededor de 0° Celsius.. A esa temperatura, la hoja enrollada preferiblemente se comprime de modo radial hasta su estado contraído, es decir, comprimida en plano, y también se enfría, para lograr un empaquetado denso. La compresión de la hoja enrollada en plano implica la deformación elástica de la propia hoja, es decir, comprimir el material de la hoja enrollada alrededor de su eje longitudinal, comprimiendo de ese modo la pluralidad de orificios 16 que definen el patrón de malla. En el estado contraído, los orificios 16 podrían de ese modo estar parcialmente cerrados en una dirección alrededor de la circunferencia de la hoja enrollada. Después de empaquetar, la hoja enrollada se podría comprimir en aproximadamente un 300%, o más, es decir que, la dimensión circunferencial de la hoja enrollada en el estado contraído podría ser alrededor de un tercio o menos que en el estado ensanchado. Preferiblemente, la hoja también se sigue enrollando, posiblemente creando múltiples secciones solapadas. Cuando la hoja enrollada se enrolla de esta manera, puede conservar su estado contraído, o bien puede permanecer cargada elásticamente hasta desenrollarse al menos parcialmente.

La hoja enrollada se puede colocar luego en un dispositivo de descarga, tal como un catéter que tenga una vaina superpuesta u otra constricción, según se describe con carácter más particular más adelante. Cuando se introduce el dispositivo de descarga en la vasculatura de un paciente, la hoja enrollada llegará a exponerse a la temperatura corporal, es decir, a una temperatura superior a su temperatura de transición, haciendo que el material vuelva a su fase austenítica. Esto activa la memoria de forma del material Nitilón, cargando elásticamente la hoja enrollada hacia su estado ensanchado. Cuando se despliega desde el dispositivo de descarga, la hoja enrollada podría, al menos parcialmente, expandirse a su estado ensanchado, preferiblemente para conformarse de un modo sustancial a la pared del vaso en el lugar de despliegue.

Aunque el elemento tubular 12 preferiblemente es autoportante, debido al espesor de pared relativamente pequeño de la hoja, es posible que el elemento tubular 12 no sea suficientemente resistente para soportar al vaso enfermo. Por esta razón, el borde inferior longitudinal 18 de la hoja enrollada generalmente podría no incluir dedos o dientes, como sí se proveen en las endoprótesis vasculares convencionales de hoja enrollada. El objeto principal del elemento tubular 12 es conformarse a y cubrir sustancialmente la pared del vaso en un lugar de tratamiento y

retener cualquier material embólico entre el elemento tubular 12 y la pared del vaso. Los dedos de enclavamiento y elementos similares podrían interferir con esta conformabilidad y/o con la posibilidad de la hoja enrollada de desenrollarse durante el despliegue, como podrían hacerlo los orificios irregularmente conformados en el patrón de malla. Por tanto, en general se prefiere que la hoja enrollada tenga una pared sustancialmente lisa, aumentando de ese modo el desarrollo de la hoja enrollada y su correspondencia con una pared de vaso irregular.

Volviendo a la FIGURA 1, el elemento de soporte 14 proporciona generalmente un soporte estructural para sujetar al elemento tubular 12 contra la pared del vaso y mantener abierto el lumen del vaso. El elemento de soporte 14 incluye una pluralidad de contretes 30 separados a lo largo del eje longitudinal 28 para acoplarse a una superficie interior 32 del elemento tubular 12. Los contretes 30 preferiblemente tienen un espesor comprendido entre alrededor de 100 micrómetros (0,004") y aproximadamente 150 micrómetros (0,006"). En una primera forma preferida, el elemento de soporte 14 está cargado elásticamente a su estado ensanchado a la temperatura corporal, de modo similar al material de memoria de forma activada por temperatura descrito anteriormente para el elemento tubular 12, de tal manera que el elemento de soporte 14 puede sujetar sustancialmente al elemento tubular 12 contra la pared de un vaso en su estado ensanchado, según se describe adicionalmente más adelante. Como alternativa, el elemento de soporte 14 podría ser plásticamente deformable desde su estado contraído hasta su estado ensanchado.

La estructura del elemento de soporte 14 podría adoptar una variedad de formas. Las endoprótesis vasculares disponibles comercialmente y/o conocidas podrían ser apropiadas para usarlas como un elemento de soporte para el elemento tubular microporoso 12 descrito anteriormente. Por ejemplo, el elemento de soporte 14 podría ser una endoprótesis vascular de hoja enrollada que tuviese una estructura en celosía (no mostrada), tal como los descritos en las patentes de EE.UU. Estados Unidos números 5.443.500 expedida a Sigwart, o 5.007.926 expedida a Derbyshire. Alternativamente el elemento de soporte 14 podría ser una endoprótesis vascular de alambre helicoidal, tal como las descritas en las patentes de EE.UU. números 4.665.918 expedida a Garza y colaboradores o 4.553.545 expedida a Maass y colaboradores, una endoprótesis vascular de malla de alambre, tal como las descritas en las patentes de EE.UU. números 5.871.538 expedida a Dereume o 5.221.261 expedida a Termin y colaboradores, una endoprótesis vascular ranurada multicelular, tal como las descritas en las patentes de EE.UU. números 4.733.665 o 4.739.762 expedidas a Palmaz, o bien una endoprótesis vascular en zig-zag, tales como las descritas en las patentes de EE.UU. números 4.580.568 expedida a Gianturco, ó 5.843.120 expedida a Israel y colaboradores.. Se podrían usar otras estructuras conocidas de endoprótesis vascular (no mostradas) que, por ejemplo, sustancialmente se acoplen al interior del cuerpo tubular 12 y proporcionen un soporte suficiente para la pared del conducto corporal.

En una forma, el elemento de soporte 14 se podría fijar directamente al elemento tubular 12. Por ejemplo, los contretes 30 del elemento de soporte 14 se podrían fijar sustancialmente de modo permanente y continuo o bien en lugares discretos donde entren en contacto con la superficie interior 32 del elemento tubular 12, por ejemplo, usando un adhesivo o por soldadura. De ese modo, el elemento tubular 12 y el elemento de soporte 14 pueden proveerse como una sola unidad que está fijada en un dispositivo de descarga y se despliegan juntos en un lugar de tratamiento.

Con más preferencia, el elemento de soporte 14 se provee por separado del elemento tubular 12, y los dos elementos 12, 14 se despliegan independientemente uno de otro. De ese modo, la endoprótesis vascular 10 se podría desplegar en un método de dos etapas para soportar una pared de un lugar predeterminado, tal como una estenosis, dentro de un vaso sanguíneo o de otro conducto corporal, por ejemplo, dentro de las arterias renal, iliaca, y femoral, y probablemente dentro de las arterias carótida, cerebral o coronaria. Además, la endoprótesis vascular 10 se podría implantar dentro de un injerto en derivación degenerado dentro de una de esas arterias.

Inicialmente, como se muestra en la FIGURA 4A, los elementos tubular y de soporte 12, 14 se colocan en sus estados contraídos en una región distal de un dispositivo de descarga 40. El dispositivo de descarga 40 incluye preferiblemente un catéter 42 que tiene un extremo proximal (no mostrado) y un extremo distal 44 que tiene un tamaño y una forma adecuados para facilitar su introducción en la vasculatura de un paciente. El dispositivo 40 de descarga incluye también preferiblemente una vaina tubular 46 que se puede hacer avanzar sobre el extremo distal 44 del catéter 42 para constreñir a los elementos tubular y de soporte 12, 14 en sus estados contraídos. En una forma preferida, el elemento tubular 12 está situado concéntricamente sobre el elemento de soporte 14 en el extremo distal del catéter 42. Alternativamente, el elemento tubular 12 y el elemento de soporte 14 se pueden colocar adyacentes entre sí en el extremo distal del catéter (no mostrado)..

Adicionalmente o en vez de la vaina 46, se pueden asociar otras constricciones (no mostradas) con el dispositivo de descarga 40 para sujetar a los elementos tubular y de soporte 12,14 en el extremo distal 44 del catéter 42 y/o para impedir la expansión prematura de los elementos tubular y de soporte 12,14 desde sus estados contraídos. Por ejemplo, se podrían extender uno más elementos de alambre (no mostrados) a través de lúmenes (tampoco mostrados) en el catéter 42 desde el extremo proximal que se puedan conectar de un modo separable a los elementos tubular o de soporte 12, 14. Los elementos de alambre se podrían tender a través de orificios (no mostrados) en los elementos tubular o de soporte 12,14 y subsiguientemente retirarse en el momento del despliegue, de una manera similar a los mostrados y descritos en la patente de EE.UU. número 5.824.053 expedida a Khosravi y colaboradores.

5 El extremo distal 44 del catéter 42 se puede entonces introducir por vía percutánea en un vaso periférico de un paciente (no mostrado), tal como la arteria femoral, y hacerse avanzar endoluminalmente a través de la vasculatura del paciente hasta un lugar de tratamiento predeterminado, tal como una región estenótica u ocluida 50 dentro de un vaso sanguíneo 52 como se muestra en la FIGURA 4B. Se podrían haber realizado previamente una angioplastia, una atrectomía u otra operación similar en el lugar de tratamiento 50 para abrir el lugar de tratamiento 50 o con el fin de preparar de otro modo el lugar 50 para la implantación de la endoprótesis vascular 10

10 Como se muestra en la FIGURA 4C, el elemento tubular 12 se podría colocar a través del lugar de tratamiento 50 y desplegarse, por ejemplo, mediante la retirada de la vaina 46 o de otras constricciones que lo sujeten al dispositivo de descarga 40. Preferiblemente, el elemento tubular 12 es autoexpandible, es decir, está cargado elásticamente para expandirse hacia su estado ensanchado, por ejemplo, mediante la provisión del elemento tubular 12 a partir de un material de memoria de forma, tal como el de Nitinol activado por temperatura descrito anteriormente. De ese modo, cuando el elemento tubular 12 se libera del dispositivo de descarga 40, se expande automáticamente hasta su estado ensanchado para conformarse sustancialmente al tamaño y forma de la pared de lugar del tratamiento 50. Alternativamente, el elemento tubular 12 se podría expandir sólo parcialmente o podría requerir un balón u otro miembro expansible en el catéter o un dispositivo separado (no mostrado) para expandirlo hasta su estado ensanchado.

20 El elemento de soporte 14 se podría liberar simultáneamente con el elemento tubular 12, por ejemplo, cuando la vaina se retira del extremo distal 44 del catéter 42. Alternativamente, el dispositivo de descarga 40 podría incluir constricciones adicionales (no mostradas) que podrían sujetar al elemento de soporte 14 independientemente del elemento tubular 12 para permitir el despliegue sucesivo de los elementos de soporte y tubular 12,14. El elemento de soporte 14 es también preferiblemente autoexpandible, es decir, está cargado elásticamente para expandirse con el fin de acoplarse sustancialmente a la pared del lugar de tratamiento 50 y mantener el lumen del vaso 52 sustancialmente abierto. De ese modo, cuando el elemento de soporte 14 se libera del catéter 42, se puede expandir automáticamente hasta su estado ensanchado para acoplarse a la superficie interior 32 del elemento tubular 12, sujetando de ese modo sustancialmente al elemento tubular 12 contra la pared del vaso 50 en el lugar de tratamiento 50 y manteniendo el lumen del vaso 52 sustancialmente abierto, como se muestra en la FIGURA 4D.

30 Cuando los elementos tubular y de soporte 12,14 son ambos autoexpandibles y se despliegan simultáneamente, el elemento tubular 12 se puede cargar elásticamente para expandirse más rápidamente que el elemento de soporte 12, asegurando de ese modo que el elemento tubular 12 se conforma al tamaño y/o forma del lugar de tratamiento 50 antes de sujetarse sustancialmente mediante el elemento de soporte 14 contra la pared del mismo. Cuando el elemento de soporte 14 es autoexpandible y el elemento tubular 12 no lo es, el elemento tubular 12 se puede expandir hasta su estado ensanchado cuando se despliega el elemento de soporte 14 y expandirse automáticamente hasta su estado ensanchado. Dicho de otro modo, el elemento de soporte 14 puede proporcionar una fuerza dirigida radialmente hacia fuera de intensidad suficiente para expandir el elemento tubular 12, por ejemplo, para causar que un elemento tubular 12 de hoja enrollada se desenrolle y conforme a la sección transversal del vaso 52.

40 Una vez desplegado, el elemento de soporte 14 sujeta sustancialmente al elemento tubular 12 contra la pared del vaso 52, y preferiblemente proporciona un soporte radial suficiente para mantener al lumen del vaso 52 sustancialmente abierto. El elemento tubular 12 retiene sustancialmente cualquier material embólico fijado a la pared del lugar de tratamiento 52 contra la pared del vaso 50. De ese modo, el paciente puede estar sustantivamente protegido de la liberación de material embólico durante o después del despliegue, que de no ser así podría desplazarse aguas abajo y causar potencialmente daños sustanciales, en particular dentro de las arterias que conducen al cerebro. Sin embargo, debido al patrón de malla microporosa, la endoprótesis vascular 10 continúa permitiendo el crecimiento endotelial a través del elemento tubular 12.

45 En general, la fricción puede mantener suficientemente la posición relativa de los elementos tubular y de soporte 12, 14 dentro del vaso. Con más preferencia, el elemento de soporte 14 podría acoplarse deslizablemente a la superficie interior 32 del elemento tubular 12, admitiendo de ese modo cierto ajuste natural de la endoprótesis vascular después del despliegue. Alternativamente, el elemento de soporte 14 se podría fijar al elemento tubular 12 durante el despliegue, por ejemplo, usando un adhesivo en la superficie interior 32 del elemento tubular 12 o del elemento de soporte 14.

50 Volviendo a la FIGURA 3, se muestra una segunda realización preferida de una endoprótesis vascular híbrida 110, que incluye un elemento de soporte 114 que está formado integralmente con un elemento tubular 112. En general, el elemento tubular 112 es similar al elemento tubular separado 12 descrito anteriormente. Sin embargo, en lugar de tener un elemento de soporte separado 14, se pueden formar una pluralidad de contretes 130 directamente a partir del material de hoja del elemento tubular 112. Los contretes 130 podrían ser simplemente miembros de forma anular que se extendiesen sustancialmente alrededor de la circunferencia del elemento tubular 112, o bien se podría formar un diseño de concreto más complicado (no mostrado) para proporcionar propiedades estructurales predeterminadas, tales como un aumento de la flexibilidad transversal, como apreciarán los expertos en la técnica. Los contretes 130 podrían extenderse desde una superficie interior 132 del elemento tubular 112, como se ha mostrado, podrían extenderse desde una superficie exterior (no mostrada), o alternativamente podrían formarse a lo largo de cualquiera de las dos o de ambas superficies interior y exterior.



- 5 En un método preferido para fabricar la endoprótesis vascular híbrida 110, se provee una hoja plana, preferiblemente formada a partir de un material con memoria de forma, tal como el Nitinol activado por temperatura anteriormente citado, que tiene un espesor inicial predeterminado. En una forma preferida, el espesor inicial de la hoja plana es el espesor deseado de los contretes que definen el elemento de soporte 114. Por ejemplo, se podría proveer una hoja plana que tuviese un espesor comprendido entre alrededor de 100 micrómetros (0,004") y aproximadamente 150 micrómetros (0,006").
- 10 Luego se retira selectivamente el material de una superficie de la hoja plana, por ejemplo, usando un procedimiento de ataque químico, para reducir el espesor de regiones predeterminadas 134 de la hoja plana, preferiblemente hasta un espesor deseado del elemento tubular 112, por ejemplo, no más de alrededor de 25 micrómetros (0,001"). De ese modo, después del procedimiento de retirada, permanecen una pluralidad de contretes 130 que tienen un espesor similar al espesor inicial de pared que separan las regiones 134 relativamente de paredes delgadas que definen el elemento tubular 112. Se podría formar un patrón de malla (no mostrado) en las regiones 134 de paredes delgadas, y luego se podría conformar la hoja plana en una hoja enrollada y/o tratarse térmicamente, de modo similar a la realización anteriormente descrita.
- 15 La endoprótesis vascular 110 podría colocarse después en un dispositivo de descarga, similar al de catéter y vaina anteriormente descrito, descargarse en los conductos corporales de un paciente, e implantarse en un lugar predeterminado de tratamiento, de modo similar a los métodos anteriormente descritos.
- 20 Volviendo a la FIGURA 5, se muestra otra realización preferida de una endoprótesis vascular 210 de múltiples etapas de acuerdo con la presente invención que se puede implantar a través de una bifurcación entre un vaso principal 250 y un vaso auxiliar 252, tal como la arteria carótida común (en adelante CCA), la arteria carótida interna (en adelante ICA), y la arteria carótida externa (en adelante ECA). La endoprótesis vascular 210 incluye generalmente un par de elementos tubulares microporosos 212a, 212b y un solo elemento de soporte 214, similarmente a las realizaciones anteriormente descritas.
- 25 Para implantar la endoprótesis vascular 210, se pueden colocar los elementos tubulares 212a, 212b en una parte distal de un dispositivo de descarga, tal como un catéter similar al descrito anteriormente (no mostrado). Preferiblemente, los elementos tubulares 212a, 212b están separados axialmente entre sí en la parte distal por una distancia predeterminada, tal como una distancia que corresponda sustancialmente al tamaño del vaso auxiliar 252, por ejemplo al menos alrededor de 5 milímetros y, con más preferencia, 10 milímetros o más. Alternativamente, los elementos tubulares 212a, 212b se pueden fijar adyacentes entre sí y desplegarse sucesivamente en un lugar de tratamiento. Se podría usar una vaina y/u otras constricciones (no mostradas) para sujetar los elementos tubulares 212a, 212b en el dispositivo de descarga.
- 30 Se podría proveer el elemento de soporte 214 en el dispositivo de descarga debajo de los elementos tubulares 212a, 212b, de modo similar a las realizaciones anteriormente descritas. Alternativamente, se podría fijar el elemento de soporte 214 en el dispositivo de descarga en un punto próximo a los elementos tubulares 212a, 212b para facilitar la descarga sucesiva de los elementos tubulares y de soporte 212, 214. En una alternativa adicional, se podría fijar el elemento de soporte 214 en un dispositivo de descarga separado.
- 35 Con los elementos tubular y de soporte 212, 214 instalados en su sitio, se puede introducir por vía percutánea la parte distal del dispositivo de descarga en un vaso periférico y hacerse avanzar hasta el interior del vaso principal 250 hasta que los elementos tubulares 212a, 212b quedan ahorquillados en el vaso auxiliar 252. Luego se podrían desplegar los elementos tubulares 212a, 212b, por ejemplo, mediante la retirada de la vaina superpuesta, expandiéndose preferiblemente de un modo automático los elementos tubulares 212a, 212b para conformarse a la pared del vaso principal 250 en cualquiera de los dos lados del vaso auxiliar 252. Alternativamente, el elemento tubular distal 212a se podría colocar y desplegar primero en un punto distal (por ejemplo aguas abajo) de la bifurcación, y luego el elemento tubular proximal 212b se podría colocar y desplegar en un punto proximal (por ejemplo aguas arriba) de la bifurcación. El catéter y/o los elementos tubulares 212a, 212b podrían incluir marcadores radioopacos y productos análogos, permitiendo que un médico visualice extremadamente los elementos tubulares 212a, 212b, por ejemplo usando fluoroscopia, para situar a los elementos tubulares 212a, 212b con respecto a la bifurcación antes del despliegue.
- 40 El elemento de soporte 214 se puede desplegar simultáneamente con los elementos tubulares 212a, 212b, o bien se puede constreñir por separado en el dispositivo de descarga y desplegarse subsiguientemente a los elementos tubulares 212a, 212b.. Si se despliega por separado, el elemento de soporte 214 se podría situar dentro del vaso principal 250 hasta que el elemento de soporte 214 abarque al vaso auxiliar 252 con las respectivas regiones de extremo 216a, 216b del elemento de soporte situándose en el interior de los elementos tubulares 212a, 212b. El elemento de soporte 214 se puede expandir hasta acoplarse sustancialmente a los elementos tubulares 212a, 212b y mantener abierto el lumen del vaso principal 250.
- 45 Preferiblemente, la longitud del elemento de soporte 214 corresponde sustancialmente a la longitud de los elementos tubulares 212a, 212b y al espacio comprendido entre ellos. Por ejemplo, si se van a implantar unos elementos tubulares 212a, 212b que tengan una longitud de aproximadamente 15 mm y que estén separados entre sí aproximadamente 10 mm, el elemento de soporte 214 debería tener una longitud de unos 40 mm.

5 Una vez implantada, la endoprótesis vascular 210 soporta sustancialmente el lumen del vaso principal 250, reteniendo los elementos tubulares 212a, 212b sustancialmente el material embólico contra la pared del vaso principal 250. El espacio comprendido entre los elementos tubulares 212a, 212b permite sustancialmente la circulación de la sangre no obstruída a través del vaso auxiliar 252, debido a los orificios relativamente grandes, es decir a la estructura de celda abierta, del elemento de soporte 214. En un método alternativo, la endoprótesis vascular 10 se podría implantar para extenderse desde el vaso sanguíneo principal 250 hasta el vaso auxiliar 252 (no mostrado) en un método similar al descrito, como apreciarán los expertos en la técnica.

10 Aunque el invento es susceptible de diversas modificaciones, y de formas alternativas, se han mostrado ejemplos específicos del mismo en los dibujos y se han descrito con detalle en la presente memoria. Sin embargo, deberá entenderse que el invento no se limita a las formas o métodos particulares descritos, sino que por el contrario, el invento cubre todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que entren dentro del alcance de las reivindicaciones incluidas como apéndice.

**REIVINDICACIONES**

1. Una estructura de malla microporosa para soportar una pared de un conducto corporal, que comprende:  
un elemento generalmente tubular que tiene un estado contraído para facilitar la descarga al interior del conducto corporal, y un estado ensanchado para acoplarse al muro del pasaje corporal, el cuerpo tubular es cargado a su estado ensanchado; y una pluralidad de orificios en el cuerpo tubular que definen un patrón de malla multiporosa en el mismo; en el que cada uno de la pluralidad de orificios tiene una dimensión máxima de no más de alrededor de 400 micrómetros (0,016").
2. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, en la que el cuerpo tubular está cargado al estado ensanchado a la temperatura corporal para sujetar sustancialmente al elemento tubular (12) contra la pared del conducto corporal.
3. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, en la que el cuerpo tubular comprende una hoja enrollada que tiene las secciones interior y exterior solapadas.
4. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, en la que el cuerpo tubular. una aleación de memoria de forma.
5. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 4, en el que la aleación de memoria de forma tiene una temperatura de transición sustancialmente entre las temperaturas ambiente y la temperatura corporal, a través de la cual el cuerpo tubular se carga al estado ensanchado cuando se expone a temperatura corporal.
6. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 4, en la que la aleación de memoria de forma comprende Nitinol, que tiene una temperatura de transición comprendida entre una temperatura sustancialmente ambiental y la temperatura corporal.
7. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, en la que el cuerpo tubular tiene un espesor de pared de no más de 25 micrómetros (0,001").
8. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, comprende además un elemento de soporte que se acopla de forma deslizable al elemento tubular en el estado ensanchado.
9. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, comprende además un elemento de soporte que es enganchable al elemento tubular durante el despliegue.
10. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, comprende además un elemento de soporte que está sustancial y permanentemente enganchado a la superficie interior del elemento tubular.
11. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, además comprende un elemento de soporte que tiene un espesor de no más de alrededor de 150 micrómetros (0,006").
12. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, comprende además un elemento de soporte que comprende una hoja enrollada que tiene secciones interiores y exteriores solapadas.
13. La estructura de malla microporosa de la reivindicación 1, que comprende además un elemento de soporte que comprende una aleación de memoria de forma.
14. La estructura de malla multiporosa de la reivindicación 13, en la que la aleación de memoria de forma tiene una temperatura de transición comprendida sustancialmente entre la temperatura ambiente y la temperatura corporal, a través del cual es cargado elásticamente el elemento tubular a su estado ensanchado cuando se expone a la temperatura corporal

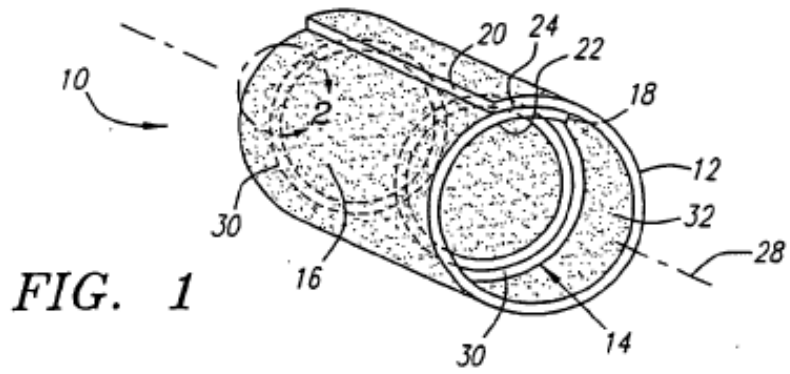


FIG. 1

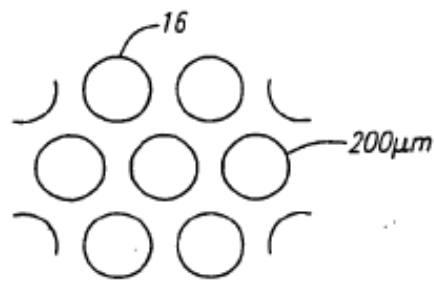


FIG. 2A

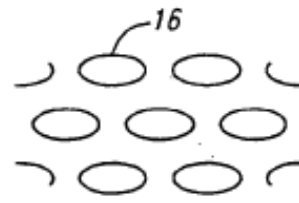


FIG. 2B

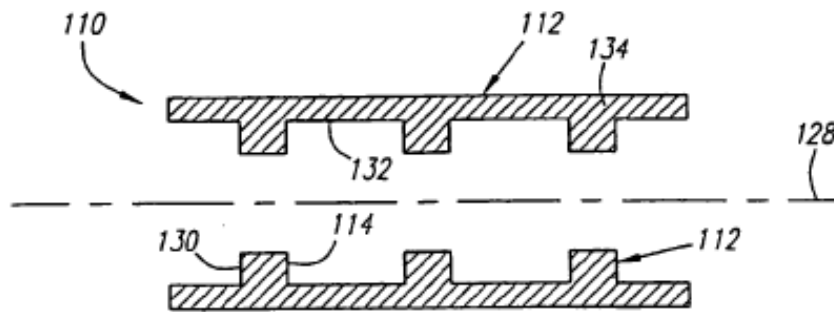


FIG. 3

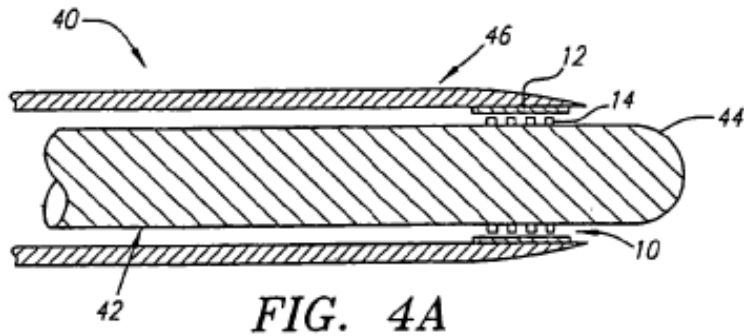


FIG. 4A

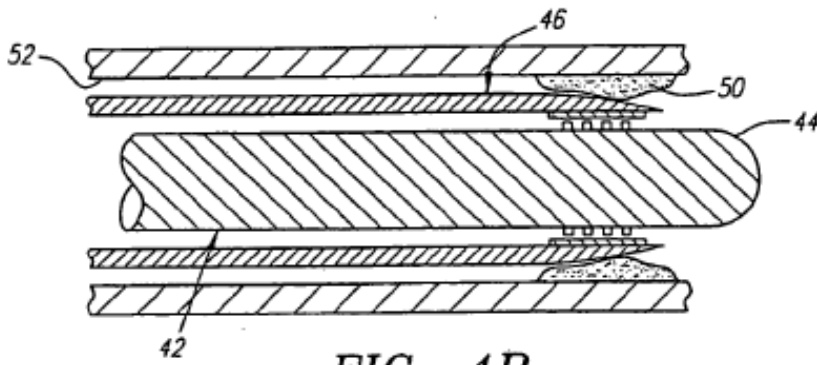


FIG. 4B

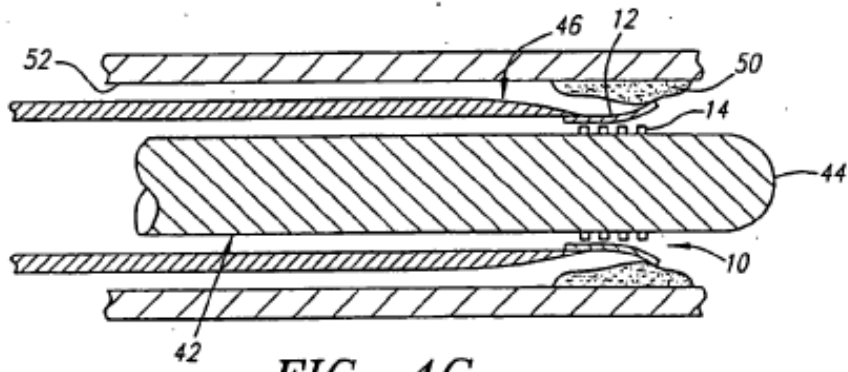


FIG. 4C

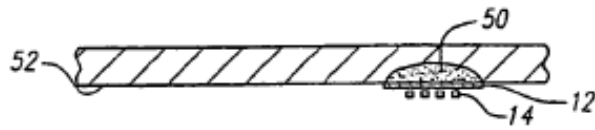
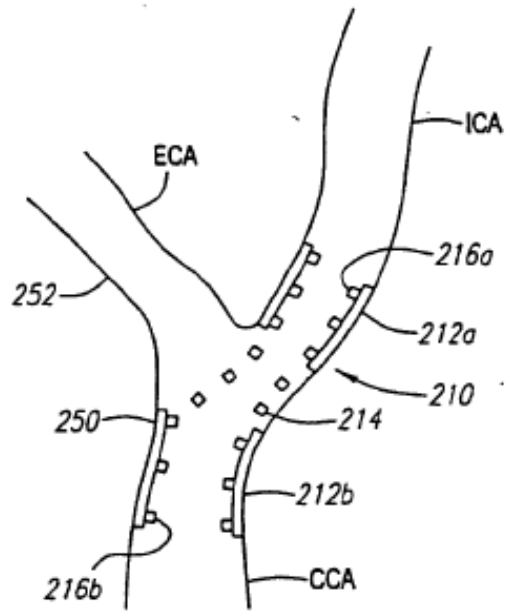


FIG. 4D



*FIG. 5*