

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 519**

51 Int. Cl.:

A61B 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2009 E 11184201 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2404558**

54 Título: **Dispositivos embólicos de bola de trenza y sistemas de colocación**

30 Prioridad:

21.04.2008 US 46594 P
21.04.2008 US 46670 P
28.07.2008 US 83957 P
28.07.2008 US 83961 P
15.01.2009 US 145097 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2014

73 Titular/es:

COVIDIEN LP (100.0%)
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048, US

72 Inventor/es:

BECKING, FRANK P y
ROSQUETA, ARTURO S

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 438 519 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

Dispositivos embólicos de bola de trenza y sistemas de colocación

ANTECEDENTES

5 La tendencia clínica dominante en el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales ha cambiado poco desde que en la década de 1990 se extendió el uso de la espiral vasooclusiva. Ciertamente, los catéteres improvisados y otros dispositivos auxiliares (por ejemplo la endoprótesis vascular) han ayudado a hacer los procedimientos de colocación de espirales más seguros y/o más efectivos. No obstante, la técnica para conseguir un empaquetamiento de la espiral del aneurisma adecuado y apropiado es la más realizada por los médicos más especializados.

10 Donde es posible, puede preferirse la exclusión del aneurisma mediante dispositivos de tipo cubrición (por ejemplo, descritos en la Solicitud de Patente de EEUU N° 12/397.123 al cesionario de ella). Ciertos otros grupos están intentando desviar la idea del empaquetamiento de la espiral del intraaneurisma para conseguir la embolización por medio del despliegue de una endoprótesis vascular rompedora/desviadora del flujo de un extraaneurisma en el vaso principal. Estos dispositivos densamente trenzados y/o dispositivos de trenzas múltiples en capas unas sobre otras
15 están situados en el vaso principal a lo largo del cuello de un aneurisma con el fin de alterar la hemodinámica para efectuar la embolización.

20 Estos dispositivos similares a una endoprótesis vascular de pared son los más adecuados para la colocación a lo largo de aneurismas de la pared lateral. Además, los aneurismas terminales (por ejemplo los aneurismas de bifurcación) son estimados por algunos que son causa de entre aproximadamente el 60% y el 80% de todas las ocurrencias de aneurismas. En un cálculo más optimista sólo aproximadamente el 40% de los aneurismas intracraneales pueden ser tratados mediante el uso de dispositivos mencionados similares a las endoprótesis vasculares.

25 Numerosos otros dispositivos han sido concebidos para tratar los aneurismas terminales. El despliegue complicado y/o impracticable es común en muchos casos. Otros simplemente sirven como complementarios a las espirales o a los agentes embólicos líquidos. En estos últimos ejemplos los procedimientos pueden llegar a ser más complicados y requieren incluso una mayor habilidad del médico que en un procedimiento de espiral normal.

30 Una solución más simple y más prometedora es la propuesta en el documento PCT/US 2007/0076232 por Dieck y otros. Se describe un miembro cónico de trenzado/malla para desviar el flujo de sangre del cuello del aneurisma. Una base del dispositivo se coloca dentro del aneurisma mientras que una parte desviadora del flujo se extiende al interior del vaso principal para dirigir el flujo de sangre hacia las ramas laterales contiguas y alejándolo del aneurisma. El implante puede ser colocado dentro del aneurisma como un dispositivo independiente o ser soportado por un cuerpo de tipo endoprótesis vascular conectado.

35 Los documentos USP Nos 6.168.622 y 6.506.204 de Mazzochi y otros describen otro tipo de interruptor del flujo trenzado colocado al menos parcialmente dentro de un aneurisma. Una parte bulbosa está adaptada para ajustar dentro de la caperuza del aneurisma y está anclada en el exterior por una aleta que cubre el cuello. Dada la forma en la que los aneurismas de bifurcación a menudo incorporan la anatomía del vaso secundario, tal parche interferiría a menudo con y/o la "aleta" libre suscitando importantes problemas de una potencial formación de trombos dentro del vaso principal.

40 El documento WO 2009/105395 A, que es la lo sumo admisible bajo el artículo 54(3)EPC, describe un sistema de stent o de injerto de stent para tratar una anomalía vascular en un lumen. El stent/injerto de stent comprende una estructura tubular flexible que comprende un extremo proximal y un extremo distal y que tienen una configuración fijada por calor. La estructura tubular se fija por calor de forma tal que una porción entre el extremo proximal y distal de la estructura tubular se configura para expandirse en respuesta a una fuerza compresiva axial a un diámetro que es mayor que un diámetro en los extremos proximal y distal de la estructura tubular.

45 El documento US 2007/265656 describe un dispositivo médico plegable que comprende un tejido metálico más exterior que rodea un tejido metálico más interior. Los tejidos metálicos más externo y más interno tienen una pluralidad de hebras metálicas trenzadas con una configuración preestablecida expandida y extremos proximal y distal. Los extremos proximal y distal aseguran la pluralidad de hebras trenzadas que comprenden los tejidos metálicos más externo y más interno por soldadura o mediante abrazaderas. El dispositivo médico es conformado para crear una oclusión de una abertura anormal en un órgano vascular. La configuración preestablecida expandida es deformable a una dimensión se sección transversal menor para la colocación a través de un canal en el cuerpo de un paciente. Los tejidos metálicos más externo y más interno tienen una propiedad de memoria de forma tal que
50 el dispositivo médico tiende a volver a la configuración preestablecida expandida cuando se deja de forzar.

COMPENDIO DE LA INVENCION

55 De acuerdo con la presente invención se proporciona un dispositivo embólico que comprende:

Capas externa e interna formadoras de trenzas, definiendo las capas un volumen abierto y estando adaptadas para comprimirse para la colocación a través de un catéter y expandirse después de liberarse de la fuerza, encontrándose las capas externa e interna en una sección plegada en un extremo del dispositivo;

5 En donde la sección plegada se fija por calor a un radio comprimido y el dispositivo embólico tiene una forma global de bola cuando se deja de forzar.

A continuación se describen e ilustran implantes de bola de trenza de alambre para la oclusión del flujo de sangre en lugares endovasculares, así como los sistemas de colocación y los métodos de realización de las bolas.

Las bolas son útiles para el tratamiento de defectos neurovasculares. Un uso es en la embolización/oclusión de aneurismas intracraneales y otro es en la oclusión del vaso principal (PVO) o su sacrificio.

10 Hablando en términos generales, los implantes vasculares expuestos son dispositivos trenzados que utilizan una combinación de materiales bioestables seleccionados de Acero Inoxidable, Cobalto Cromo, Nitinol, Titanio, Aleaciones de Titanio, Zirconio y Aleaciones de Zirconio, PET (u otro material de sutura) y de adhesivos de grado médico. La densidad del dispositivo es capital en aplicaciones en las que la trenza propiamente dicha tiene como fin afectar al flujo de sangre, que permite la trombosis dentro de un volumen formado por la bola para ocluir un lugar.
 15 De este modo, normalmente se requiere una alta densidad de trenza/malla. Es decir, se puede emplear una trenza que tenga al menos aproximadamente 48 extremos, normalmente colocados a aproximadamente 90 grados o más, en diámetros de aproximadamente 4 a 8 mm. Con diámetros mayores (por ejemplo, de aproximadamente 6 mm a 12 mm o más) se pueden emplear más extremos del alambre (por ejemplo, múltiplos comunes de 64, 72, 96, 128, 144) para formar las bolas. También se pueden emplear unas cantidades de alambres normalmente mayores. Se puede emplear cualquiera de las trenzadoras normales de soporte de 192 y 288 comercialmente disponibles. También se puede emplear la tecnología de trenzado tridimensional (tales servicios los proporciona 3Tex, Inc) para la formación de la matriz de trenzas a partir de la cual se forman las bolas. Además, se puede utilizar cualquier combinación de diámetros de alambre, cantidad de alambre, ángulo de la trenza, y de cruces por pulgada para realizar la trenza con el fin de configurar un dispositivo oclusivo del flujo de sangre considerado apropiado para un determinado lugar vascular.
 20
 25

Se puede emplear un intervalo de tamaños de alambre o una combinación de tamaños de alambre, que típicamente van desde aproximadamente 0,0008 hasta aproximadamente 0,0015 pulgadas (0,02 mm-0,04 mm), y hasta aproximadamente 0,003 pulgadas (0,08 mm) dependiendo del perfil de colocación deseado (que típicamente se desea que sea menor de aproximadamente 0,050 pulgadas (1,3 mm) –al menos para indicaciones neurovasculares– y más generalmente hasta aproximadamente 0,070 pulgadas (1,8 mm) para indicaciones de PVO periférica). Un único tubo de trenza puede tener todos los alambres del mismo diámetro, o puede tener algunos alambres con un diámetro ligeramente más grueso para dar una resistencia adicional a la capa de la trenza. Por ejemplo, la mitad de los alambres de un tubo de 96 alambres (es decir, 48 extremos) pueden tener por ejemplo un diámetro de 0,001” (0,025 mm) y la otra mitad de los alambres pueden tener un diámetro de, por ejemplo, 0,0015” (0,04 mm). En este caso los dos tamaños del alambre podrían típicamente ser entrelazados uniformemente para formar la trenza. Los alambres más gruesos dan una mayor resistencia a la trenza sin aumentar significativamente el perfil de colocación del dispositivo, con los alambres más delgados que ofrecen alguna resistencia mientras se completa la densidad de la matriz de la trenza.
 30
 35

El alambre es preferiblemente de una aleación de NiTi que es superelástica a la temperatura del cuerpo. El metal puede ser una aleación binaria o una aleación ternaria para proporcionar una radioopacidad adicional. Como alternativa se pueden incluir en la trenza unas fibras de platino radioopacas, o el alambre puede comprender un DFT de Nitinol o un núcleo de platino u oro. De otro modo, los bujes, bandas o arrollamientos (preferiblemente de Pt) usados para fijar el alambre de la trenza (en cualquiera o en ambos extremos distal y proximal), y también entre los casquetes en donde sea conveniente) pueden servir como el único elemento o elementos radioopacos.
 40

Para mejorar la resistencia a la corrosión del alambre del implante y/o la resistencia a la biocompatibilidad después de la fijación térmica de la forma los implantes pueden ser grabados en una solución de Ácido Sulfámico “AYA”, pasivada a continuación en una solución de Ácido Nítrico. Alternativa o adicionalmente, el alambre pregrabado y/o pulido puede ser empleado en el trenzado de la matriz del implante. La fijación de la forma de la trenza en la forma del implante puede ser realizada en una estufa/horno, en un baño fluidificado o en una olla con sal. Todo este proceso está dentro de los conocimientos de las personas con una experiencia normal en la técnica.
 45
 50

Especialmente después de la fijación térmica de la forma, el alambre puede ser recubierto con un agente para facilitar un efecto biológico deseado. Por ejemplo, el alambre puede ser recubierto con un agente trombógeno o un agente de endotelización, u otro agente capaz de promover un proceso biológico deseado en el lugar pretendido. Las bolas de trenza pueden también estar parcial o totalmente recubiertas en el exterior (por ejemplo, con un recubrimiento tal como uretano) para aumentar el efecto oclusivo de la bola, siempre que el recubrimiento no haga que el perfil de colocación del dispositivo final no supere los límites permitidos. El recubrimiento con hidrogel ofrece también una opción atractiva, tal como una red de polímero con una base de hidrogel capaz de atrapar los agentes terapéuticos, descrito en el documento USPN 6.905.700 de Won y otros.
 55

Igualmente, mientras que las bolas comprenden ventajosamente una trenza de Nitinol, la trenza puede en lugar de ello comprender un polímero —especialmente un polímero biodegradable de alta resistencia tal como el MX-2 (MAX-Preno), un monofilamento absorbible sintético (90/10 Glicólido/L-Láctido) y/o G-2 (Glicopreno), un monofilamento absorbible sintético (Glicólido (PGA), ε-Caprolatona (PCL), un copolímero de Carbonato de Trimetileno (TMC)) que fija térmicamente su forma (por ejemplo, a 110 grados centígrados en una hora).

La capacidad de colocación de los implantes expuestos en ciertos lugares neurovasculares (por ejemplo, aneurismas intracraneales distales) a menudo requiere que sean compresibles para pasar a través de un catéter dimensionado para navegar por los estrechos y tortuosos vasos del cerebro. Los catéteres neurovasculares normales apropiados para tal uso tienen unos diámetros de lumen de 0,021" (0,5 mm) y 0,027" (0,7 mm). Se pueden preferir los microcatéteres comercialmente disponibles para bolas de cantidades de alambre mayores de 0,027" (0,7 mm) ID (por ejemplo, Cordis Mass Transit Boston Scientific Renegade HI-FLO) o mayores (por ejemplo ID Concentric Merci Distal Access Catheter de 0,044" (1,1 mm)). Para dispositivos adaptados para responder a las indicaciones de PVO en las que cantidades de alambre mayores o diámetros de alambre mayores se emplean para fijar el anclaje, los implantes pueden requerir 5 y/o 6 catéteres de guía Fr para la colocación.

En alguna de las configuraciones descritas los dispositivos pueden comprender una trenza de Nitinol de alta densidad que está plegada/doblada hacia atrás sobre sí misma y fijada térmicamente para proporcionar un cuerpo abierto que tiene dos capas contiguas que forman una matriz incluso más densa para ocluir el flujo de sangre. La sección plegada hacia atrás (invertida o vuelta hacia fuera) puede estar cerrada para definir un extremo distal del dispositivo en el que puede colocarse un elemento radioopaco. En el lado opuesto del implante están sujetos unos filamentos de trenza en un buje que incluye al menos una banda exterior.

Un puerto dentro del buje puede recibir un o unos componentes de un empujador opcional separable. Como alternativa, el implante puede ser desplegado a través de un catéter mediante el uso de un único empujador. Los filamentos de la trenza dentro del buje o los bujes pueden estar soldados entre sí y/o con la banda. Como alternativa, la trenza y el o los bujes pueden estar fijados mediante un adhesivo biocompatible.

En un estado relajado los implantes definen un volumen abierto, preferiblemente redondeado. En un catéter de colocación comprimen para formar un cuerpo sustancialmente cilíndrico. Cuando están desplegados en un lugar de tratamiento se expanden hasta hacer contacto con el tejido circundante y ocluyen el flujo en un espacio de tiempo clínicamente interesante.

El uso de un empujador separable favorece el despliegue de un dispositivo (por ejemplo, en un aneurisma) y la comprobación del ajuste. Desplegado en un aneurisma para ocluir el aneurisma en su cuello, el dispositivo de implante adopta en gran medida la forma del aneurisma, con el buje proximal y el material de la trenza contiguo muy cerca fuera del cuello. Para conseguir tal ajuste, los implantes están dispuestos en un intervalo de tamaños. Éstos pueden avanzar con unos aumentos de diámetro de 0,5 mm a 1 mm. Para el tratamiento del aneurisma en las bifurcaciones puede también ser deseable que la bola (al menos en su configuración colocada) adopte una forma de lágrima para ayudar en una función de tipo divisor/desviador del flujo descrita en Dieck y otros, antes mencionada.

No obstante, si el implante seleccionado no ajustase en la forma deseada, podría simplemente ser retirado al interior del catéter de colocación. Si se consiguiese el ajuste deseado (con el primer implante o con una sustitución) confirmado por visualización de imágenes médicas, el implante es liberado.

Una junta de tipo GDC electroquímicamente liberable puede ser usada para mantener el implante fijado al empujador hasta su liberación. Los detalles con respecto a los sistemas de separación electroquímica adecuados pueden ser apreciados y aplicados al sistema actual descrito en el documento USPN 5.122.136 de Guglielmi y las solicitudes siguientes de él. Otro método de separación eléctricamente activada utiliza una unión por fibra o sutura fusible que conecta el implante con el empujador/guía de colocación. En tal sistema se puede configurar un núcleo polimérico con unas tiras conductoras arrolladas helicoidalmente sujetas al núcleo. Tras la aplicación de una tensión se envía una corriente suficiente a través de las cintas a un puente de alambre que las conecta. El calor generado a lo largo del puente, opcionalmente un alambre de Níquel Cromo, corta la sutura que está sujeta en o va contigua al puente con el fin de liberar el implante. Detalles adicionales de un sistema de separación de la sutura fundida están descritos en las aplicaciones provisionales incorporadas.

Aun así, los sistemas de separación mecánicos pueden ser los más preferidos. Un aspecto de la presente descripción implica unos empujadores en los que al menos un miembro proporciona una interferencia mecánica en/con el puerto del buje del implante para de forma liberable bloquear el implante sobre el empujador. En un método un alambre o cinta que sale de una extensión del empujador con rosca a través del puerto produce tal interferencia hasta que es retirado. En otro ejemplo una pluralidad de alambres/cintas son recibidos a través del puerto. Uno o más (típicamente dos o tres) de estos alambres se extienden a través del cuerpo de un catéter empujador hasta una interfaz de una empuñadura proximal. Un alambre de "anclaje" final recibido a través del puerto puede también extenderse hasta la empuñadura. El alambre del anclaje incluye una cabeza dimensionada para salir del puerto del buje sólo después de que los alambres de "control" hayan sido eliminados de allí. La cabeza está preferiblemente formada por un láser o plasma térmico / de fusión. La empuñadura proporciona una interfaz de

usuario para primero eliminar los alambres de control, y después (opcionalmente) también tirar del alambre de anclaje final.

5 Para ayudar en la recaptura de un implante en caso de que no se libere, un perfil de recaptura liso con una forma de introducción / trompeta puede estar dispuesto entre el buje y el cuerpo principal del implante. En otro método pertinente en un implante de dos capas no está dispuesto tal perfil. Más bien solamente la parte exterior de la capa de la trenza está fijada dentro del buje, y la capa interior "flota". De este modo solamente la capa exterior tiene que ser enderezada con relación al buje para recuperar la bola dentro del catéter/vaina, con la capa interior que corre a lo largo.

10 Con el fin de permitir tal acción la matriz de la trenza tiene que permanecer estable e interbloqueada. En consecuencia, cuando sea posible, se preferirá un modelo de trenza una sobre otra. Además, la trenza debería ser recortada contigua al buje, en donde la trenza fijada al buje es más densa. Así configurada, la trenza exterior sirve como una guía y es de tal densidad para evitar que los extremos sueltos de la capa interior sobresalgan a través de ella. En tanto que un implante de bola de tipo de capa flotante solamente se usaría típicamente para una indicación de aneurisma debido a la reducida resistencia radial, el perfil de recaptura puede ser usado bien en un implante para
15 un aneurisma o bien para un uso en PVO.

Aparte de los elementos de recaptura, cuando se despliegan en un vaso para uso en la oclusión de un vaso principal el implante expuesto tiene una forma de "salchicha". Para tales fines puede ser conveniente que la longitud comprimida de la bola se minimice con relación a su diámetro. Los extremos proximal y/o distal de la bola pueden ser aplanados o más planos (de modo que la bola tenga una forma más parecida a un "donut") para este fin.

20 El sobredimensionamiento del dispositivo con relación al vaso proporciona una fuerza radial adecuada para anclar su posición contra el flujo/presión de la sangre. Para generar más fuerza de anclaje dentro de un vaso para un implante especializado en PVO (es decir, de una longitud desplegada dada), la bola tiene que ser formada con un perfil de modo que tenga una sección recta elíptica. Para ofrecer un anclaje más mejorado del vaso se puede incorporar en la forma un cinturón cilíndrico. Los bordes formados concentrarán los esfuerzos en la pared del vaso
25 en algunos casos para mejorar el anclaje. Aun así, el tamaño del perfil permite que el implante trabaje dentro de un amplio intervalo de tamaños de vasos. Ciertamente, un tamaño puede ajustarse en un amplio intervalo de diámetros de vasos (por ejemplo, una bola de 10 mm apropiada para vasos de 3-5 mm, etc).

30 En uno u otro tipo de implante (es decir, aneurisma o PVO) una construcción ventajosa implica plegar o doblar hacia atrás la trenza durante la fabricación para producir una matriz de dos capas. Se forma un doblez o pliegue central en la trenza, que se usa para definir un extremo del implante.

35 El pliegue puede estar prefijado en la trenza o formado en la sujeción de la trenza para fijar su forma. En el caso anterior la curvatura está prefijada mediante la fijación térmica de la trenza cuando está confinada en una forma tubular muy ajustada (por ejemplo, por un ondulator o al menos parcialmente dentro de un hipotubo). En el último caso la trenza es ligada con una sutura en un punto, una forma se inserta en el extremo abierto del tubo de la trenza y la trenza es estirada, o colocada, sobre la forma con la sección plegada sometida a compresión. Cuando es calentada para fijar el perfil, la sutura arde y desaparece a medida que la fuerza de compresión fija el pliegue en un radio mínimo.

40 El pliegue propiamente dicho se muestra útil en varios casos. En una variante de la invención, la sección plegada proporciona un extremo no traumático del implante. La sección plegada puede ser dejada abierta, o ligada cerrada por una sutura, un bucle de alambre (u otro material). Si no es radioopaca propiamente dicha, la ligadura puede también sujetar una banda marcadora (anudada, pegada u ondulada). Si se proporciona tal marcador puede ventajosamente estar suspendido contiguo al extremo superior/distal de la bola dentro del volumen interior.

45 En uno u otro caso, tras la compresión hasta un perfil de colocación el cuerpo del implante básicamente pivota (más bien que se curva) en el pliegue, y de este modo se minimizan las fuerzas en el catéter/vaina. Esto mejora la capacidad de seguimiento del dispositivo así como la colocación y la capacidad de recapturarlo si se desea el tratamiento con un dispositivo de otro tamaño.

50 En un implante específico en PVO se puede sujetar una banda marcadora entre las capas de la trenza contiguas al pliegue central. La banda es capturada de forma segura y "oculta" sin mostrar bordes u otros elementos. Como tal, el extremo distal del dispositivo ofrece un perfil liso de colocación/seguimiento sin necesidad de por el contrario fijar la banda.

55 Utilizado de cualquiera de tales formas (es decir, abierto, ligado o con una banda), en un extremo de la bola se evitan las juntas y otros elementos que aumentan el perfil de colocación. De este modo el pliegue ofrece unas ventajas constructivas (que incluyen la posibilidad de una fabricación mejorada) así como la reducción de las zonas de fallo en las que los extremos de la trenza de otro modo necesitarían ser asegurados. Además, el material laminado tubular doblado hacia atrás alcanza una excelente densidad a la vez que asegura una compresión uniforme y una capacidad de recuperación de la forma ya que las capas están bien apareadas. Así apareadas, se extienden/acortan en sustancialmente un grado igual cuando salen y vuelven a entrar en el catéter.

- Una variante de la invención se aprovecha de las capas de trenzas apareadas, y simplemente elimina el pliegue por esmerilado o de otro modo recortándolo después de la fijación térmica (y, óptimamente, la fijación del buje de la trenza). Así preparado, el implante se hace más adaptable radialmente como puede ser deseable para el tratamiento del aneurisma. Y sin espacio adicional alguno ocupado por la curvatura en los filamentos la bola puede ser además comprimida para colocación a través de los microcatéteres más pequeños (para una densidad de trenza dada) para conseguir acceder a los lugares de tratamiento más distales.
- Otra variante de la invención puede o puede no ser construida mediante un método de doblado hacia atrás. Para conseguir unas densidades de trenza mayores sin apilar capas adicionales que tengan que ajustar dentro del lumen del microcatéter, en cambio se pueden incorporar en el implante unas estructuras de "casquete" adicionales. Para su colocación, estos elementos se estrechan hacia abajo o se comprimen en serie. Sin embargo, tras la salida del microcatéter, recuperan una posición contigua al cuerpo principal del implante.
- El cuerpo de la bola y las partes de casquete del implante están típicamente construidas a partir de una sección continua de trenza. Las secciones intermedias del marcador pueden estar dispuestas entre los elementos. Un buje que incluye un puerto del sistema de colocación está dispuesto en el extremo proximal del dispositivo.
- Los casquetes proximales de trenza proporcionan unas capas de trenza adicionales al dispositivo en un extremo en el que la oclusión del flujo de sangre es crítica. El extremo proximal de una bola situada en un aneurisma hace contacto con la abertura y el cuello del aneurisma. Para conseguir una mayor oclusión del flujo los casquetes de la trenza pueden ser una trenza de capa única o doble. Se pueden situar uno o más casquetes de trenza en el extremo proximal de la bola (es decir, una bola de trenza puede tener hasta tres casquetes de trenza, y más si fuera posible).
- Los casquetes de trenza no funcionan, y no están adaptados a funcionar, como anclajes para el dispositivo. Un anclaje sujeta firmemente o comprueba el movimiento de un objeto unido a él. Para anclar algo hay que fijar o sujetar, o adherir firmemente un objeto. Los implantes de bolas no están anclados en el aneurisma o vaso principal mediante los casquetes de trenza. Más bien, los casquetes de trenza están diseñados para ser contiguos a la bola dentro de un aneurisma o para rellenar solamente la zona del cuello. En cualquier caso, los casquetes no se aplican sustancialmente en el tejido vascular contiguo a la bola. Sirven como elementos oclusivos que aumentan el potencial embólico de la bola.
- Como se ha mencionado, están dispuestos dos tipos de implantes de bola de trenza con casquete. Los casquetes adaptados a ajustarse solamente en el cuello del aneurisma son típicamente redondos (aunque pueden ser ovalados) y pueden ser ofrecidos en una variedad de tamaños para ajustar con diferentes tamaños de cuello precisamente cuando la parte de bola del implante es ofrecida en diversos tamaños. En otras palabras, a lo largo de una línea completa de implantes, se puede variar cada uno de los parámetros del tamaño del casquete y del tamaño de la bola.
- Los casquetes adaptados para ajustar en un aneurisma contiguo a la parte de bola del implante son mayores y con una forma para conformarse al cuerpo con forma de bola. Su colocación requiere comprimir la parte de bola del implante dentro del aneurisma y desplegar el casquete en él, o desplegar el casquete fuera del aneurisma y empujarlo hacia dentro del aneurisma en un estado desplegado.
- La colocación de los dispositivos con el o los casquetes o discos de relleno del cuello se realiza sustancialmente igual que las bolas sin tal o tales elementos con la excepción de que el catéter de colocación es retirado posteriormente para exponer el o los casquetes, o el catéter es estacionado fuera del cuello del aneurisma (en vez de en el cuello) y el implante es extrusionado de él. Por supuesto que alternativamente puede emplearse alguna combinación de tal actividad.
- En cualquier caso, si se ha conseguido el ajuste deseado, el implante es liberado. De otro modo, se tira del implante al interior del catéter de colocación desde el buje proximal. Los uno o más casquetes se comprimen hasta conseguir el perfil lineal de la vaina de colocación/recuperación, seguido por la parte de la bola.
- En otra variante más de la invención se usa una bola de trenza en conjunción con una endoprótesis vascular. La bola puede ser unida a una endoprótesis vascular, colocada conjuntamente con ella. Alternativamente, se puede disponer un marco o caja en el extremo de una endoprótesis vascular en cuyo interior se coloca una bola de trenza después de que la endoprótesis vascular esté en su sitio. En cualquier caso, la bola y/o el marco pueden ser dimensionados para rellenar sustancialmente todo el aneurisma o solamente rellenar el cuello. En cualquier caso, la endoprótesis vascular servirá como un anclaje para impedir que la bola se vaya. La solución del marco más la bola ofrece ciertas ventajas en cuanto a la posibilidad de colocación gradual, en tanto que la endoprótesis vascular con la bola en la parte superior ofrece una solución sencilla que se puede conseguir en una única colocación. En cada ejemplo la endoprótesis vascular puede ser autoexpansible (por ejemplo, que comprende el Nitinol superelástico) o de pelota expansible (por ejemplo, que comprende acero inoxidable y montada en una pelota de tipo PTCA). A pesar de todo, el implante de bola de trenza empleado puede ser cualquiera de los descritos en el presente relleno o de los mencionados anteriormente.

La presente invención incluye los dispositivos y conjuntos expuestos en los que están incluidos los métodos de uso y fabricación. Se han discutido antes varios aspectos de tal fabricación. Se presenta una discusión más detallada en conexión con las figuras que vienen más adelante.

5 El presente registro reivindica el beneficio de cada una de las Solicitudes de Patente de EEUU con Números de Serie 61/046594 y 61/046670 presentada el 21 de Abril de 2008; 61/083957 y 61/083961 presentada el 28 de Julio de 2008, y 61/145.097 presentada el 15 de Enero de 2009.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras aquí proporcionadas no están necesariamente dibujadas a escala, algunos componentes y elementos están ampliados para más claridad. De éstas: las Figuras 1A y 1B son vistas de la sección lateral que ilustran unas variantes del implante de bola de trenza en lugares de aneurisma de bifurcación y de pared lateral respectivamente, en las que una sección plegada en cada implante proporciona una interfaz de tejido no traumática; la Figura 2 es una vista ampliada del implante representado en la Figura 1B; las Figuras 3A-3B son vistas laterales en perspectiva de una bola de trenza de sección plegada en tamaños progresivamente mayores; las Figuras 4A y 4B son vistas de la sección lateral que ilustran unas variaciones del implante de bola de trenza de la aleta proximal desplegadas dentro de los lugares del aneurisma de bifurcación; la Figura 5A es una vista lateral de una versión de la endoprótesis vascular anclada de un implante de bola de trenza, no de acuerdo con la presente invención; la Figura 5B es una vista lateral de una endoprótesis vascular con una caja para la recepción de un implante de bola de trenza; la Figura 6 es una vista lateral que ilustra un implante de bola de trenza de sección plegada en una aplicación en PVO; la Figura 7 es una vista lateral de la sección del implante de la Figura 6; las Figuras 8A y 8B son unas vistas laterales de la sección de un implante mostrado en las fases de fabricación; la Figura 9 es una vista lateral de la sección de un implante en el que la sección plegada va a ser utilizada en un lado proximal del dispositivo; las Figuras 10A-10D son unas vistas laterales que ilustran las fases de fabricación de un implante de bola de trenza de sección plegada; las Figuras 11A y 11B son unas vistas desde un extremo que ilustran de forma diagramática una técnica para presentar el perfil del pliegue del implante; las Figuras 12A y 12B son unas vistas laterales de la sección que ilustran implantes de bola de trenza de sección plegada con las herramientas asociadas para fijar su forma; las Figuras 13A y 13B son vistas parciales de la sección lateral que ilustran métodos de adherencia alternativos de trenza/banda; la Figura 14 es una vista parcial de la sección lateral que ilustra un método de pegado del buje; la Figura 15 es una vista lateral parcial que muestra un método de recorte del buje; la Figura 16 es una vista lateral de la sección que ilustra otra variante del implante de bola de trenza de sección plegada; las Figuras 17A-17D son vistas laterales que ilustran las fases de fabricación de la realización de la Figura 16; la Figura 18 es una vista lateral de una variante del sistema de colocación apropiado para uso en la presente invención; la Figura 19A es una vista parcial de la sección lateral de un extremo distal de otra variante del sistema de colocación apropiado para uso en la presente invención; la Figura 19B es una vista desde el extremo desde dentro del implante del sistema mostrado en la Figura 19A; las Figuras 20A-20F son vistas parciales en perspectiva de la separación del implante con un sistema construido de acuerdo con el método mostrado en las Figuras 19A y 10B; y la Figura 21 es una vista en perspectiva que proporciona un resumen de un sistema de tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Se contemplan variantes de la invención a partir de las realizaciones representadas. En consecuencia, la representación de aspectos y elementos de la invención en las figuras no se considera que limite el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación se describen diversas realizaciones a modo de ejemplo de la invención. Se hace referencia a estos ejemplos en un sentido no limitativo. Se proporcionan para ilustrar los aspectos más ampliamente aplicables de la presente invención.

45 Volviendo a la Figura 1A, se muestra un primer implante 20 de acuerdo con la presente invención. Está formado a partir de un material tubular de trenza que comprende un material elástico tal como el Nitinol que define un volumen abierto (generalmente redondo, esférico, ovalar, en forma de corazón, etc) en un estado no comprimido/constreñido.

El implante 20 se fija dentro de una bolsa 2 del aneurisma en una bifurcación vascular 4. Se coloca mediante un acceso a través del vaso principal 8 (por ejemplo, la arteria basilar), preferiblemente a través de un microcatéter disponible comercialmente (no mostrado) con un sistema de colocación como se detalla más adelante.

El tamaño del implante puede ser seleccionado para rellenar y extenderse de algún modo fuera del cuello 10 del aneurisma de modo que el extremo proximal 22 del dispositivo ayude a dirigir el flujo de sangre a lo largo de la superficie de la trenza a partir de la que está construido hasta los vasos secundarios 8. Un extremo distal de la bola tiene una forma de caperuza y contiguo a un pliegue 24 en la trenza, lo que da lugar a una construcción en dos capas 26, 28 (capas interna y externa respectivamente) al menos en donde es impactado por el flujo en el cuello 10 del aneurisma. Como se muestra, una o más vueltas de la espiral 30 (por ejemplo, alambre de Pt) o una banda (no mostrada) pueden proporcionar un elemento radioopaco para marcar el lugar del implante.

El pliegue 24 en la trenza se fija en un radio más ajustado en el implante 40 mostrado en la Figura 1B. Aquí, el implante 40 es recibido dentro de un aneurisma 12 de una pared lateral fuera de un vaso 14. Un buje 42 del implante está enfrente de la sangre procedente y dirigida a lo largo de la línea de acceso y colocación vascular.

5 Como se ve más fácilmente en la Figura 2, el implante 40 incluye una ligadura 44 que cierra una abertura 46 definida por el pliegue. Un marcador radioopaco 48 (por ejemplo Pt) está sujeto por la ligadura. Tal marcador no interfiere con la compresión del implante para su colocación. La visibilidad radiográfica del extremo proximal de la bola puede conseguirse debido a la densidad de la trenza que viene conjuntamente, sola, o se puede añadir una banda radioopaca 50 (por ejemplo Pt).

10 La ligadura 44 puede comprender cualquier material biocompatible que incluya Acero Inoxidable, Titanio, Nitinol (posiblemente un alambre que es martensítico a temperatura del cuerpo –comúnmente denominado como “alambre de músculo”), sutura, etc. Una ventaja de utilizar alambre es que puede ser retorcido simplemente para fijar su posición, junto con el marcador. En cualquier caso, el filamento de ligadura debería ser delgado (por ejemplo, aproximadamente 0,0015 pulgadas (0,4 mm) de diámetro o menos) si se desea un pliegue de radio mínimo.

15 Otro elemento notable del implante 40 se refiere al buje 42 contiguo a la zona. Específicamente, un perfil de recaptura 52 ensanchado o con forma de trompeta se fija en la trenza para ayudar en la recaptura del dispositivo en el interior del catéter de colocación a través del cual se avanza el dispositivo. Un puerto de acceso 54 está dispuesto dentro del buje. Este puerto acepta una interfaz del sistema de colocación. La construcción del sistema de colocación así como otros detalles opcionales del implante se proporcionan más adelante.

20 Por supuesto, la Figura 2 muestra una bola en un estado no constreñido. Cuando está fijada dentro de un aneurisma, el implante más bien se adaptará a su forma (por ejemplo, como se muestra en la Figura 1A). Generalmente, el implante estará en cierto modo sobredimensionado para ejercer alguna pequeña carga sobre la pared del aneurisma a fin de ayudar a mantener una posición estable de la bola. No obstante, la bola puede ser deliberadamente subdimensionada, especialmente en una aplicación de pared lateral (por ejemplo, como se muestra en la Figura 1B) en caso de que se desee que cualquier elemento del buje sea capaz de girar con la bola para ser
25 arrastrada con el flujo de sangre.

Dependiendo del ajuste deseado, el implante seleccionado por el médico puede girar hacia fuera para tener exactamente el tamaño apropiado tras la colocación debido a la variabilidad de la morfología del aneurisma y/o a las limitaciones de la formación de imágenes médicas. Es entonces cuando el perfil de recaptura es más útil facilitando la recuperación del implante. El primer implante puede ser desechado en favor de un segundo con un tamaño más apropiado. Las Figuras 3A-3C ilustran unos implantes 60, 62 y 64 en una gradación de tamaños. Naturalmente, el intervalo de dimensionamiento puede ser variado. Igualmente, la forma puede ser variada.

30 En los tres ejemplos proporcionados es importante que se mantenga un tamaño de poros fijo hacia el centro de la bola. Generalmente será deseable minimizar el tamaño general de los poros. Sin embargo, la densidad de la trenza que puede ser conseguida en el trenzado de un tubo dado o el material laminado de la trenza está limitada por su diámetro y tamaño del alambre. En consecuencia, cada una de las tres bolas mostradas está hecha de una trenza que incorpora un número diferente de alambres o “extremos”. Por ejemplo, el primer implante 62 puede ser producido a partir de un material de 72 extremos doblado hacia atrás trenzado sobre un mandril de 6 mm de diámetro, el segundo implante 64 hecho de una trenza de 96 extremos doblada hacia atrás en un mandril de 8 mm, y el tercer implante 64 hecho de una trenza de 144 extremos doblada hacia atrás hecha en un mandril de 10 mm.
35 Como alternativa, los implantes mayores (es decir, aquéllos de aproximadamente 10 mm de diámetro) pueden también estar hechos de una trenza de 96 extremos con el fin de mantener un menor perfil de cruce. Específicamente, se puede conseguir un perfil de cruce del catéter de 0,027 pulgadas (0,7 mm) cuando se usa una trenza de 96 extremos hecha de un cable con un diámetro de 0,001 pulgadas (0,025 mm). Igualmente, en el extremo menor del intervalo (por ejemplo, alrededor de un diámetro de 5 mm) se puede seleccionar en cambio una trenza de
40 64 extremos para conseguir unos perfiles de cruce de 0,021 pulgadas (0,5 mm).

En cualquier caso, los filamentos de la trenza se muestran por pares dentro de este implante –uno de cada capa 26, 28. Mientras que la organización de la trenza es a menudo más aleatoria, la construcción de capa doble/dual –de promedio– da lugar a una mayor densidad que podría ser conseguida con un implante de una sola capa debido a las limitaciones en la densidad de la trenza para un diámetro de principio dado de la trenza.

50 Los implantes 70, 72 mostrados en las Figuras 4A y 4B, respectivamente, pueden también tener una construcción de capa doble. En cuyo caso, compartirían su configuración distal con los implantes previos 20/40/60. Como se muestra, son unos dispositivos de una sola capa en los que el extremo distal adopta la forma de un buje de inserción 74.

55 En uno u otro caso los implantes incluyen unas configuraciones de extremo proximal único. Además de una bola o parte bulbosa 80, cada implante incluye una aleta 76, 78 prevista para mejorar su potencial de interrupción del flujo de la sangre. La aleta 76 incluida en el implante 70 está prevista para un uso intraaneurismático. Para colocarla como se ha mostrado, la bola o la parte bulbosa es primero colocada en el interior de la bolsa 2 del aneurisma. A continuación, esa parte del dispositivo es comprimida mientras todavía está montada en el empujador 100 para

- desplegar la sección de aleta en ella. Después de conseguida la colocación final como se muestra en la Figura 4A, a continuación se liberan el o los miembros de bloqueo del empujador recibidos dentro del buje 42. Finalmente, el empujador es retirado al interior del catéter de colocación 110. Para ayudar en el método de colocación se pueden disponer uno o más elementos radioopacos (tal como una banda 50 en el extremo proximal de la sección 80 de la bola) de modo que el despliegue pueda ser visualizado en cada etapa.
- El implante en la Figura 4B no requiere tal complicación en la colocación. Debido a que la aleta 78 tiene un tamaño seleccionado solamente para rellenar el cuello del aneurisma, puede ser colocada en línea recta. Además, los elementos radioopacos intermedios pueden ser convenientes para confirmar el ajuste y/o despliegue apropiados.
- Como se ha representado, la variante de bola y disco del implante mostrado en la Figura 4B solamente puede ser aplicable a aneurismas de cuello pequeño en comparación con la variante de tipo "bellota" de la Figura 4A. Generalmente, el tamaño del disco no será significativamente mayor que el del diámetro del vaso principal/troncal 6 y o el de la zona de bifurcación 4. De otro modo, el conjunto de vasos interferirá con el despliegue. De este modo, el disco puede estar limitado de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 mm de diámetro.
- En tanto que entendido mejor en el contexto de los pasos de fabricación del implante que se exponen más adelante, la aleta 78 puede ser formada mediante una simple arandela o placa sobre la cual la trenza se fija térmicamente. De otro modo, el útil de conformación puede ser curvo o abombado de modo que la aleta 78 siga mejor el contorno del cuerpo principal del implante.
- La variante de la aleta 76 en la Figura 4A típicamente estará formada por una forma cóncava/convexa de un modo similar. El tamaño de esta aleta puede variar. Como se muestra, su tamaño exterior tiene prácticamente el mismo diámetro de la parte 80 de bola del dispositivo. Puede ser menor y/o cubrir una menor extensión del lado proximal del implante 70. Generalmente, la aleta 70 cubrirá al menos aproximadamente un tercio y tanto como la mitad del cuerpo 80. De este modo, se asegura mejor la adecuada cubrición del cuello cuando se emplea para tratar aneurismas de cuello ancho.
- La Figura 5A es una vista lateral de una versión de una endoprótesis vascular anclada de un implante de bola de trenza. La endoprótesis vascular 120 está dimensionada para ser anclada en el vaso principal en el tratamiento de un aneurisma terminal. De este modo, la parte 122 de la bola puede ser dimensionada solamente para rellenar el cuello del aneurisma en lugar de todo su volumen. Tal método puede ser especialmente útil para aneurismas de formas menos regulares. El dispositivo en la Figura 5B se usa de una forma similar, excepto que un implante de bola de trenza se introduce y está sujeto por un marco o caja 124, después se coloca en su sitio la sección de la endoprótesis vascular.
- El marco puede comprender una pluralidad de alambres individuales 126 fijados a un buje 128 de la endoprótesis vascular en un extremo próximo y a otro buje o plato 130 en el extremo distal. En otra variante, los alambres que forman el marco están cortados a partir del mismo tubo que el de las celdas de la endoprótesis vascular y cualquier buje incluido. Pueden terminar en un extremo distal dentro de un buje, ser recalcados dentro de una banda radioopaca, soldados conjuntamente, fijados con adhesivo, o unidos por cualquier otro medio. En cualquier caso, están típicamente (aunque no necesariamente) unidos para formar un marco cerrado. También, se contempla un marco abierto –especialmente uno en el que los alambres enganchan hacia atrás (es decir, proximalmente) para ayudar a "agarrar" la bola cuando está colocada.
- Estos dispositivos (es decir, los ilustrados en las Figuras 5A y 5B) son colocados mediante técnicas normales, excepto que se pueden incorporar unos elementos "antisalto"/recuperación en la sección de la endoprótesis vascular. A pesar de todo, al menos una fila de celdas 132 de la endoprótesis vascular está dispuesta en la endoprótesis vascular para efectuar un nivel mínimo de anclaje; no obstante, se pueden emplear no menos de cinco o más con o sin cualesquiera elementos especiales antisalto/control de colocación.
- En tanto que las endoprótesis vasculares ventajosamente incluyen tres extensiones de soporte 134 para la bola o la caja de la bola, se pueden emplear más o menos. Sin embargo, el uso de tres ofrece la estructura estable mínima disponible. Y en donde se juntan funcionan muy parecido a una junta universal para ayudar a que la bola/marco montada en el extremo haga con éxito de interfaz con el aneurisma que ha de tratarse.
- La Figura 6 ilustra un uso completamente diferente de los implantes expuestos. Es decir, un implante 140 es desplegado en un vaso (al contrario que el vaso contiguo dentro de un aneurisma) para ocluir el flujo. Como se ha mencionado antes, para uso en PVO el extremo distal de la bola puede incluir un nudo o boquilla 142. En realidad, tal elemento es ventajoso en una construcción ilustrada en la Figura 7.
- En esta vista de la sección lateral la matriz de la trenza se muestra invertida (o vuelta hacia fuera) en el pliegue 24. Una banda 144 está fijada entre las capas interior y exterior de la trenza. La banda cierra el extremo y sirve como marcador (especialmente cuando comprende Pt). Se puede usar un compuesto adhesivo 146 (por ejemplo, LOCTITE 331 o 4014) para rellenar cualquier lumen residual dentro de la abertura del pliegue. Como con los otros implantes (incluidos los de las Figuras 4A y 4B), el implante puede incluir una sección 52 del perfil de recaptura en su extremo proximal, contiguo al buje 42. Igualmente, puede incluir un puerto 54 del buje.

De otro modo, ambos extremos del implante pueden ser cerrados/enchufados con un adhesivo o de otro modo. Sin un puerto de acceso del sistema de colocación el implante puede ser colocado mediante un simple empujador (al contrario que totalmente recuperable y/o reposicionable). Así configurado, de cualquier modo no se requiere un buje proximal. En realidad, la trenza puede simplemente ser recortada y fijada en su perfil para juntarse y/o ser asegurado su perfil mediante soldadura, adhesivo o de otro modo en el extremo proximal.

Otro aspecto opcional de la invención está ilustrado en las Figuras 8A y 8B. Es decir, se forma primero un implante 140 de capa plegada sin tomar medidas para minimizar el radio de curvatura en el pliegue 24 de la trenza. Mientras todavía puede usarse, puede en cambio ser conveniente recortar la capa plegada para producir un implante modificado 140' como se muestra en la Figura 8B. Al hacer esto se elimina volumen, y también en ciertos casos se cambian las propiedades de colocación de los implantes como se desee. El implante se hace más adaptable radialmente y capaz de ajustar un intervalo más amplio de tamaños de aneurismas debido a que los extremos 142 de la trenza pueden pasar uno entre otro más bien que apoyarse en el fondo. De este modo el mismo implante 140' puede rellenar un volumen menor sin necesariamente extenderse desde el cuello del aneurisma como está indicado con línea de puntos en la Figura 8B.

En cualquier caso, debido a que la técnica de construcción original que utiliza un tubo de trenza y lo repliega para producir dos capas, las capas (ahora separadas) están bien apareadas para previsiblemente expandirse y contraerse. Por otra parte, una vez eliminada cualquier curvatura que limita el perfil (por ejemplo, por corte, esmerilado, etc) las capas pueden ser conectadas de nuevo si no se desea el elemento de ajustabilidad antes descrito. Se puede usar localmente una capa 144 de revestimiento de uretano u otro adhesivo (que ventajosamente incluya un polvo radioopaco de Bario o de Tantalio) para llevar a cabo tal acción sin producir un aumento en el perfil de colocación.

Además, el mantenimiento del pliegue en un implante ofrece numerosas ventajas en otras circunstancias – especialmente cuando está formado de tal modo que minimiza el radio/perfil de curvatura del alambre. Es decir, los implantes que incluyen el pliegue pueden ofrecer una mejor integridad del tamaño y de la fuerza radial en circunstancias en las que se desee, eliminar cualesquiera fibras sueltas en un extremo del implante sin un posterior procesamiento (tal como por la aplicación de un polímero), proporcionar una bolsa para un marcador y/o una ligadura para suspender un marcador, etc.

Por otra parte, se ha de reconocer que el extremo plegado del implante no estará necesariamente fijado en el extremo distal del dispositivo. Más bien, la sección plegada 24 puede utilizarse en un extremo próximo como se muestra en la Figura 9. Y la abertura 46 formada por la sección plegada (cuando esté sujeta por un anillo, banda o ligadura 150) proporciona una interfaz del sistema de colocación 110. El extremo opuesto del implante puede tener un buje intercalado (por ejemplo, como está ilustrado en las Figuras 4A y 4B) o terminar en unos extremos recortados 142 muy iguales a los mostrados en la Figura 8B (con o sin un polímero incorporado) o ser configurados de otro modo.

En cualquier caso las Figuras 10A-10D ilustran un método para construir un implante de sección plegada en el que el perfil del pliegue se ha minimizado. Como apreciarán los expertos en la técnica, los elementos del método se pueden aplicar a las diversas configuraciones del implante aquí discutidas.

En estas figuras la Figura 10A muestra una sección de trenza 200 ligada mediante una sutura 202 sobre un mandril 204. La ligadura está desplazada de donde la trenza es cortada de modo que, cuando la trenza está invertida como se muestra en la Figura 10B, la capa exterior 28 se extiende pasada la capa interior 26. Se desarrolla un pliegue suelto 210 y la trenza rodea la forma de perfilado 212 del implante.

En la Figura 10C la trenza es estirada y fijada por un arrollamiento 214 (típicamente un alambre de Pt o de Acero Inoxidable) alrededor de la forma 212 de la bola. Las formas de compresión 216, 218 también se muestran (sujetas por unas piezas de fijación, como está indicado por flechas). La forma 216 del pliegue lateral comprime el pliegue hasta un perfil mínimo durante la fijación térmica (por ejemplo, para una trenza de Nitinol a 550° C durante 5 minutos). En este proceso la ligadura natural 202 (si está hecha de sutura) desaparece quemándose y se elimina cualquier impedimento para conseguir un radio de curvatura cero o casi cero en el pliegue. La forma opuesta 218 puede definir una sección de rebordes agudos (para cuando ese extremo de la bola vaya a ser recortado y usado como el extremo distal, en una bola de "capa flotante" como se describe más adelante, etc) o formar un perfil de recaptura en la trenza.

Después de tal fijación de la forma, un dispositivo de realización 220 está preparado una vez que la forma interna es finalmente retirada como está ilustrado en la Figura 10D. Durante este proceso los extremos de la trenza son obligados a abrirse y típicamente pierden la integridad/aplicación de la trenza. De modo que tal acción no afecta negativamente a la integridad del implante, una "cola" 220 incorporada en la realización 220 sería suficientemente larga (es decir, a menudo aproximadamente 2 cm o más) para impedir cualquier daño debido a los extremos deshilados de la trenza que impactan en el cuerpo 224 previsto del implante.

Si el implante se forma a partir de una trenza que incluye una capa de óxido la realización es a continuación grabada y después pasivizada. No obstante, si el alambre pregrabado se emplea en trenzar y para cualquier conformado por

calor realizado en una cuba con sal, horno en vacío, o mediante otro equipo para minimizar la formación de óxido, la realización puede simplemente ser sometida a una pasivización mediante Ácido Nítrico.

Incluso en un proceso intermedio adicional se hace por pasos. La Figura 10E ilustra una manera en la que una banda 50 puede ser añadida para la formación de un buje. Específicamente, después de ligar la capa exterior 28 con una espiral 226 la banda puede ser roscada a lo largo de esta sección. Sin la capa interior debajo, la sección ligada 228 se ajusta dentro de la banda 50 de modo que la banda puede ser dimensionada para ajustarse sin holgura alrededor de ambas capas de trenza (y de un mandril opcional 230 –cuya utilidad se discute más adelante) cuando se avanza hasta un punto contiguo al cuerpo 224 del implante.

Como un método alternativo a la conformación por compresión, en las Figuras 11A y 11B se presenta el pliegue durante la realización del perfilado para conseguir unas curvaturas de radio mínimo en el alambre de la trenza. Estas figuras ilustran una técnica para prefijar la forma del pliegue del implante. En la Figura 11A las cuñas 240 de un dispositivo ondulator (por ejemplo, disponible a través de Machine Solutions, Inc y otros) reciben la trenza 200 que está doblada hacia atrás para definir una pluralidad de curvaturas. Un mandril 242 está ventajosamente fijado dentro de la trenza. El mandril limita la compresión del tubo de la trenza, que requiere que los radios de curvatura se ajusten sin holgura cuando la abertura 224 formada por las cuñas está cerrada como se indica en la Figura 11B. La forma del pliegue se fija por calor y/o una combinación de tensión y calor. El calor puede ser aplicado por un soplete oxiacetilénico, dentro de un horno o, ventajosamente, haciendo pasar una corriente a través del mandril. En otro método se emplea un plato o pinza portapiezas multielemento de una forma similar a las cuñas del ondulator antes ilustradas.

Así formado, el implante general puede ser conformado ampliamente como se ha descrito en conexión con las Figuras 10A-10D sin el uso de la ligadura por sutura o compresión de 216. En lugar de ello, se puede emplear una ligadura permanente mediante un alambre fino que permanece a lo largo de todo el proceso para cerrar el extremo plegado de la bola. Esta ligadura puede instalarse simplemente invirtiendo hacia atrás la trenza plegada para exponer las curvaturas. Como alternativa, puede ser tratado a través y alrededor de los pliegues de la curvatura con una aguja y ligado.

El pretratamiento del pliegue o el conformado por compresión de él durante la fijación térmica del volumen del implante es ventajoso especialmente en aquellos casos en los que la zona contigua al pliegue va a adoptar la forma de una caperuza. No obstante, cuando se puede aceptar un botón en el diseño del dispositivo dado su uso previsto (por ejemplo, en PVO) las Figuras 12A y 12B ilustran otro método. Específicamente, un hipotubo 250 (u otra forma perfilada que incluye una bolsa) se coloca sobre la trenza en donde la trenza está atrapada entre una banda 50 y/o la banda y el mandril 204, como se muestra. Además, como se muestra en la Figura 12B, un segundo hipotubo 252 (o superficie con forma de bolsa) puede hacer contacto con el punto de inflexión 254 para además estrechar la trenza para la fijación precisa de la forma.

En cuanto a la fijación de la forma restante del implante o de su realización 220, la Figura 12A ilustra el uso de una forma 256 perfilada de trompeta proximal para fijar un perfil de recaptura liso. En la Figura 12B la forma proximal 258 fija un radio muy ajustado o agudo. Tal forma puede ser conveniente para conseguir una mayor fuerza radial en el implante debido a un mayor esfuerzo de curvatura local.

El implante mostrado en la Figura 12B trata de conseguir un mejor anclaje que el de la Figura 12A debido a la otra lengüeta digna de mención ilustrada en los dibujos. Es decir, la forma 260 de la banda cilíndrica fijada en el implante a lo largo de la forma del dispositivo, en otros casos ovular, produce unos bordes 262 que interactúan con el tejido vascular con un esfuerzo local incrementado para mejorar el anclaje.

Ambos implantes comparten también una relación de aspecto aplanado/reducido con relación a los implantes de bola esférica previamente representados. Tal relación de aspecto tiene en cuenta un mayor sobredimensionamiento para anclar los implantes autoexpansibles en el vaso para una longitud resultante del dispositivo. Este hecho es ventajoso dado que la longitud focal de oclusión es a menudo importante en el tratamiento de defectos neurovasculares con el fin de bloquear involuntariamente los vasos contiguos del perforador / secundarios en aplicaciones en PVO.

Cualquiera que sea la forma del implante, cuando se incluye un buje para asegurar los filamentos de la trenza, se debe hacer frente a ciertos problemas de adherencia. El buje tiene que ser sujetado de forma segura a la trenza y puede ser necesario minimizar la longitud del elemento. Las Figuras 13A y 13B son vistas parcialmente seccionadas lateralmente que ilustran unos métodos alternativos de adherencia de la trenza/banda. En la Figura 13A, la banda 50 se fija pasada una línea de corte de la trenza. La pequeña cola resultante 270 proporciona una superficie a través de la cual se puede aplicar un pegamento 272. Una vez endurecido (por ejemplo, por aplicación de UV) el adhesivo es arrastrado en la trenza y forma un borde 274 sobre el cual la banda no puede pasar. Si no se usa un pegamento, entonces la trenza puede ser mezclada con un láser para formar igualmente un elemento de interferencia de la banda. Tal aplicación de láser puede soldar la trenza a una banda interna 276 si se emplea una. El láser puede ser aplicado en una dirección radial alrededor de la trenza, o axialmente a través de la cara recortada de la trenza.

Especialmente cuando se utiliza una energía de láser se puede emplear un método alternativo ilustrado en la Figura 13B. Aquí, aplicando una energía de láser dirigida axialmente a través del borde de la o las bandas y de la cara de la trenza se pueden soldar conjuntamente todas ellas. Incluso si son así soldadas, la cara resultante puede ser sellada con un adhesivo polimérico 272.

5 La Figura 14 ilustra además otro método de fijación del buje. Aquí, la difusión depende de la penetración del pegamento/adhesivo a través de la trenza por debajo de la banda para formar una unión. Se aplica una perla de pegamento 280 a un segmento de trenza expuesto 200 contiguo a la banda 50. Un mandril 230 (por ejemplo, recubierto de PTFE) no adherente puede estar situado dentro de la trenza para definir de forma precisa un lumen dentro de la trenza impregnada de pegamento. El lumen ventajosamente funciona como un puerto del sistema de
10 colocación. Una vez que ha endurecido el adhesivo y se ha retirado el mandril, se ha conseguido una estructura de pared compuesta exactamente dimensionada.

El adhesivo puede aplicarse uniformemente alrededor de la trenza girando el conjunto como se ha indicado. También se pueden utilizar otros métodos. En uno de ellos se puede incluir una pluralidad de ventanas de acceso opcionales 282 en la banda para recibir y extender el adhesivo. El adhesivo es también opcionalmente extendido
15 alejándose de la trenza 200 por una cartulina o una almohadilla de papel absorbente 284 (o retirado por otros medios) de modo que no haya un exceso de adhesivo que se extiende/fluye utilizado para asegurar la cobertura del lumen de la trenza y/o la adhesión de la banda 50 no interfiera con la acción de autoexpansión del cuerpo 224 del implante.

El uso de una banda interna 276 es también opcional. En tanto que ocupa el espacio que conserva el lumen de la trenza y el pegamento solamente, la inclusión de una banda interna en el conjunto 42 del buje puede a veces ser
20 conveniente para la interfaz del sistema de separación.

El uso de un hipotubo adjunto 286 también es opcional. Sin embargo, este tubo ofrece un agarre o empuñadura en los que comprimir para un posterior recorte. Especialmente para tal uso, puede ser conveniente un tubo con pared ancha (por ejemplo, de aproximadamente 0,005" (0,13 mm) o mayor) debido a la estabilidad que pueda ofrecer.
25 Como con la banda que se convierte en parte del implante, el hipotubo 286 puede incluir una o más ventanas de acceso 282 para la aplicación del adhesivo.

Para recortar una realización 220 del implante (sin embargo, está perfilado), la Figura 15 ilustra un método que se coordina bien con el método de adherencia del buje ilustrado en la Figura 14. El hipotubo adjunto específicamente es capturado en un útil 290 montado en una deslizadera 292. El ajuste lateral puede ser dispuesto con el fin de
30 alinear una hoja de sierra 294 (típicamente una rueda recubierta de diamante de 0,004-0,010 pulgadas (0,1 – 0,25 mm)) con un espacio intermedio 296 situado entre la banda y el agarre 286 del hipotubo. Una vez alineado (la línea de corte puede estar en el espacio intermedio, o la banda propiamente dicha puede ser cortada) el implante es recortado. Para ayudar en el manejo, el implante puede estar al menos constreñido en una vaina 298, como se muestra. Un corte/recorte de precisión tiene en cuenta una banda (recortada o instalada inicialmente) tan pequeña
35 como de aproximadamente 0,010 pulgadas (0,25 mm) de altura. Un tamaño más conservador (por ejemplo, aproximadamente 0,020 pulgadas (0,5 mm) de altura) puede, no obstante, ser conveniente para asegurar la captura de la trenza y la robustez del sistema de separación.

Después de hecho el corte, la longitud del buje puede ser reducida más puliendo su cara. Después de la retirada del mandril (también el corte en el procedimiento de recorte) y de la limpieza en un baño ultrasónico, la cara del buje
40 puede ser sellada con un adhesivo.

En la Figura 16 se ilustra otra variante 300 del implante producida mediante el uso de cualquiera de las técnicas de punzonado de cavidades. En las Figuras 17A-17D se presentan unos pasos adicionales únicos para esta
fabricación.

El implante difiere de los discutidos antes en que incluye una capa de trenza que no está asegurada en cada extremo del dispositivo. Más bien, la capa interna 26 "flota". Su presencia aumenta la densidad del implante, pero sus fibras contiguas al buje 42 no están obligadas a curvarse cuando la bola es comprimida en una vaina para su
45 colocación y/o recaptura. Por lo tanto, se requiere una fuerza relativamente menor para la recaptura, incluso cuando la trenza está curvada aproximadamente 90 grados después de salir del buje (es decir, sin el extremo próximo del cuerpo 224 del implante que incluye un perfil de recaptura en el diseño).

Para producir una bola con los extremos 302 interiores de la trenza próximos al buje en donde la densidad de la trenza exterior es la más alta y la más capaz para impedir que cada uno de los filamentos de la capa interior asome a través de la matriz de la trenza se lleva a cabo un elegante conjunto de pasos de fabricación. Específicamente, después de comenzar con una realización 220 del implante como se muestra en la Figura 17A, la capa exterior se tira de la trenza o se empuja afuera del cuerpo previsto 224 del implante como se muestra en la Figura 17B. La capa
50 interior de la trenza es recortada como se muestra en la Figura 17C. Se pueden emplear cortadores de alambre, tijeras u otros medios. Finalmente, la capa exterior es devuelta a su posición original como se muestra en la Figura 17D y el dispositivo de implante es posteriormente procesado.

Tal proceso posterior puede incluir la aplicación de una banda / punzonado, el recorte y/o ligado de la abertura del pliegue cerrada. No obstante, tal ligadura puede ser ventajosamente realizada antes de restaurar la posición de la trenza exterior en tanto que el pliegue 24 está expuesto según la Figura 17B/17C.

5 Cualesquiera que sean las técnicas empleadas en su construcción, los implantes son ventajosamente montados en un empujador separable. El sistema de colocación 310 en la Figura 18 incluye un buje 312 del hipotubo con unas ventanas 314 cortadas. La ventana 312 contigua al buje de la bola es crítica, la otra simplemente ventajosa. Un elemento 316 del núcleo (ventajosamente una cinta de Nitinol) sale de la ventana proximal 312 o corte y vuelve a entrar en la segunda 314. Un reborde/paragolpes 316 unido al hipotubo hace contacto en un extremo próximo del buje 50 para empujar el implante 40. Alternativamente, se puede disponer un manguito exterior (no mostrado) que se extiende a lo largo de la longitud del hipotubo hasta una protección 318 y/o buje 320 del sistema de colocación. Para permitir la retirada del implante en el catéter de colocación (no mostrado), el miembro 316 del núcleo se aplica en la superficie interior del lumen del buje (oculto) para retener el implante.

10 Para permitir la liberación, el miembro del núcleo es extraído al interior del hipotubo 310 que limpia cada una de las ventanas 312, 314 tirando del agarre 322. En este punto el hipotubo puede salir del puerto 54 del buje extrayendo el empujador.

15 Otro sistema de colocación 330 separable está ilustrado en las Figuras 19A y 19B. Es un diseño totalmente coaxial en el que se tira de los alambres de control 332 para liberar la interferencia de una cabeza 334 montada en un alambre de anclaje 336 que de otro modo es incapaz de pasar a través de un puerto del buje o lumen 54. Debido a que se tira directamente de los alambres y solamente la posición de la cabeza del alambre de anclaje asegura la interferencia (claramente ilustrada en la Figura 19B) se requiere un esfuerzo mínimo. También es útil un recubrimiento de EPTFE sobre al menos los alambres de control.

20 Los alambres de control 332 pueden extenderse hasta o pasada la cabeza 334 del alambre de control (el anterior caso ilustrado en la Figura 19A). Otra opción es limitar la longitud del alambre de control a la de cualquier banda interior 276 o a la dimensión total de la altura del buje 42 (como está ilustrado en la Figura 19B). Obsérvese también: la Figura 19A muestra un espacio entre un manguito empujador 338 y el buje 50 del implante. Esta representación es solamente con fines ilustrativos.

25 En cualquier caso, cada lumen del manguito empujador 340 y el lumen/puerto 52 del buje del implante se dimensionan preferiblemente de modo que los alambres (los alambres de control 332 y el alambre de anclaje 336) son recibidos en una disposición de empaquetamiento cerrado. De esta manera el implante y el manguito empujador sirven como una guía que elimina las dificultades de carga asociadas con los alambres que llegan a estar trenzados o entrelazados. También para cargar el sistema, el alambre de anclaje está típicamente tensionado hasta un grado muy ligero (antes de simplemente pegarlo en una empuñadura o usar un muelle de derivación incorporado en el diseño de la empuñadura) para asegurar que cualquier espacio entre el implante y el empujador esté cerrado y permanezca cerrado durante su uso.

30 Las Figuras 20A-20F ilustran una variante del sistema de colocación 330 en uso. El extremo distal del sistema de separación se muestra con la parte 42 del buje de un implante. La Figura 20A muestra el enclavamiento del empujador aplicado. Las Figuras 20B-20D ilustran la retirada secuencial de los alambres de control 332. El alambre de anclaje 336 puede también ser individualmente retirado como se muestra en la Figura 20E. No obstante, en cambio puede ser retirado con el manguito 338 del sistema de separación. En realidad, puede ser adherido al manguito. Además, hay que reconocer que no es necesario tirar de los alambres de control de uno en uno. Pueden ser accionados conjuntamente. En cualquier caso, la separación del implante completo está ilustrada en la Figura 20F.

35 Finalmente, la Figura 21 presenta una visión general de un sistema de tratamiento 340 que incluye un implante 342 y la empuñadura 342. Uno o ambos pueden estar contruidos de acuerdo con las enseñanzas aquí expuestas. La empuñadura 342 mostrada incluye tres perillas de mando. Dos perillas de mando 344 están conectadas a los alambres de control (ocultos a la vista), y la tercera perilla de mando 346 a un alambre de anclaje (oculto a la vista). Un casquete de bloqueo separable 348 puede estar incluido en el diseño de la empuñadura así como una sección 350 de carcasa de protección. El eje 338 del catéter/empujador puede comprender una simple extrusión (por ejemplo, PTFE, FEP, PEEK, etc) o puede ser construido mediante el uso de técnicas convencionales de construcción de catéteres e incluir un revestimiento, un soporte de la trenza y una envoltura exterior (no mostrada). Una vaina de carga 352 está típicamente dispuesta sobre el eje del empujador. Ventajosamente, la vaina de carga es divisible como se muestra en el modelo.

40 Después de retirar el empaquetado estéril (no mostrado) el implante es empujado al interior de la vaina de carga 350. La vaina de carga es recibida dentro del buje del catéter a fin de ser usada para la colocación del implante, y el implante es avanzado dentro del catéter. A continuación, el implante puede ser avanzado hasta y desplegado en un lugar de tratamiento. O puede ser recuperado para intercambiarlo por un implante de otro tamaño, o bien reposicionado si se desea antes de finalizar la separación, como está ilustrado en las Figuras 20A-20F.

5 Los métodos expuestos pueden incluir cada una de las actividades médicas asociadas con el posicionamiento y liberación del implante. De este modo, la metodología implícita al posicionamiento y despliegue de un dispositivo de implante forma parte de la invención. Tal metodología puede incluir la colocación y el implante dentro de un aneurisma en el cerebro, o en un vaso principal señalado como objetivo para una oclusión, u otras aplicaciones. En algunos métodos se consideran las diversas acciones de introducción del implante en un aneurisma o vaso principal.

10 Más particularmente, varios métodos de acuerdo con la presente invención implican la forma en la que el sistema de colocación funciona para alcanzar un lugar de tratamiento, por ejemplo. Otros métodos se refieren a la forma en la que el sistema está preparado para colocar un implante, por ejemplo uniendo la bola de la trenza al sistema de colocación. Cualquier método aquí expuesto puede ser realizado en cualquier orden de los sucesos relatados que sea lógicamente posible, así como en el orden de sucesos relatados o con ligeras modificaciones de los sucesos o en el orden de los sucesos.

15 También, se ha contemplado que cualquier elemento opcional de las variantes de la invención descritas puede ser expuesto y reivindicado independientemente, o en combinación con uno o más de los elementos aquí descritos. La referencia a un elemento singular incluye la posibilidad de que haya una pluralidad de los mismos elementos presentes. Más específicamente, como se ha usado aquí y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “a”, “uno”, “dicho”, y “el” incluyen referencias plurales a menos que se manifieste específicamente de otro modo. En otras palabras, el uso de los artículos considera “al menos uno” del elemento expuesto en la descripción anterior así como las reivindicaciones posteriores. Se ha observado posteriormente que se puede redactar un borrador de las reivindicaciones en el que se excluya cualquier elemento opcional. De este modo, esta exposición tiene como fin servir de base antecedente para el uso de una terminología exclusiva tal como “únicamente”, “solamente” y similares en conexión con la recitación de los elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación “negativa”.

20 Sin el uso de tal terminología exclusiva, el término “que comprende” en las reivindicaciones considera la inclusión de cualquier elemento adicional independientemente de si un número dado de elementos están enumerados en la reivindicación o la adición de un elemento podría ser considerada como que transforma la naturaleza de un elemento expuesto en las reivindicaciones. Excepto que se haya definido específicamente aquí, todos los términos técnicos y científicos aquí usados se dan en un sentido lo más ampliamente entendido a la vez que se mantiene la validez de la reivindicación.

25 El alcance de la presente invención no está limitado a los ejemplos expuestos y/o a la especificación expuesta, sino más bien solamente por el alcance de lo expuesto en la reivindicación. Más bien, debería reconocerse que la “invención” incluye las muchas variantes explícita o implícitamente aquí descritas que incluyen las variantes que serían obvias para aquéllos con una especialización ordinaria en la técnica después de leer la presente especificación. Además, no se pretende que cualquier sección de esta especificación (por ejemplo, la descripción detallada, el resumen, el campo de la invención) tenga un especial significado en la descripción de la invención con respecto a otra de las reivindicaciones. Aunque la anterior invención ha sido descrita en detalle con fines de claridad de entendimiento, se ha considerado que ciertas modificaciones pueden ser realizadas dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo embólico que comprende:
- 5 capas interna (26) y externa (28) formadoras de trenzas, definiendo las capas un volumen abierto y estando adaptadas para comprimir para colocar un catéter y expandirse después de la liberación de la tensión, coincidiendo las capas interna y externa en una sección plegada (24) en un extremo del dispositivo y en el otro extremo del dispositivo, en donde
- el dispositivo embólico (10, 40, 60, 140, 220, 300) tiene una forma global de balón cuando se deja de forzar, caracterizado por que la sección plegada se fija por calor a un radio comprimido.
- 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde las capas interna (26) y externa (28) también coinciden en el otro extremo del dispositivo.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde las capas interna (26) y externa (28) también coinciden en un buje (42) que sostiene al menos la capa trenzada externa en el otro extremo del dispositivo.
4. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde partes del dispositivo adyacentes al buje (42) y al pliegue (24) son redondeadas cuando se expanden completamente.
- 15 5. El dispositivo de la reivindicación 4, en donde una sección central (260) del dispositivo es cilíndrica cuando se expande completamente.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde tanto la capa trenzada interna y externa en el extremo del dispositivo en la sección plegada definen juntas una superficie no traumática con forma de cúpula cuando se expanden.
- 20 7. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende una ligadura de filamento (44) interpuesta entre las capas interna y externa, que sujeta la sección plegada (24) cerrada.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la capa trenzada interna (26) no está sostenida por el buje (42).
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde la capa trenzada interna (26) termina adyacente al buje (42).
- 25 10. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde tanto la capa trenzada interna (26) como la capa trenzada externa (28) están sostenidas por el buje (42).
11. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde el buje (42) comprende una banda interna (276) y una banda externa (50) que captura la trenza (26, 28), definiendo un puerto (54) del buje la banda interna (26).

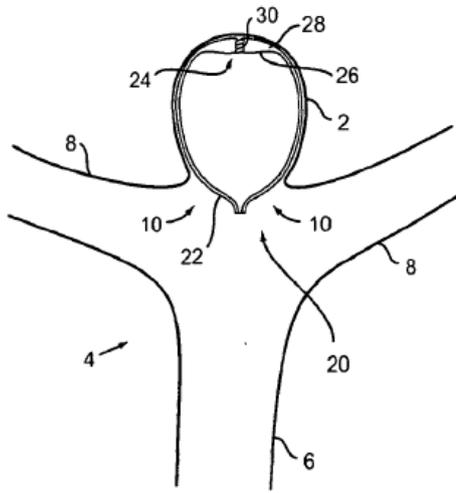


Fig. 1A

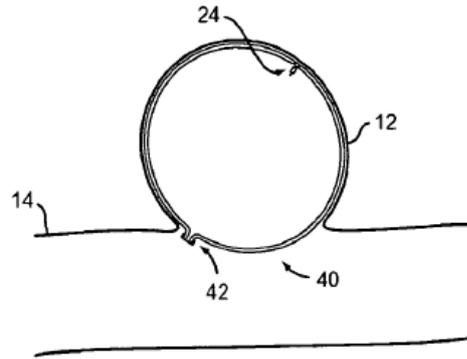


Fig. 1B

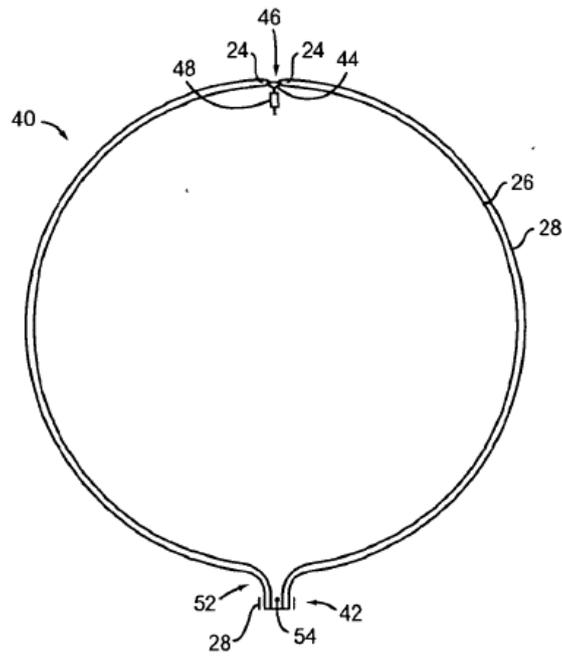


Fig. 2

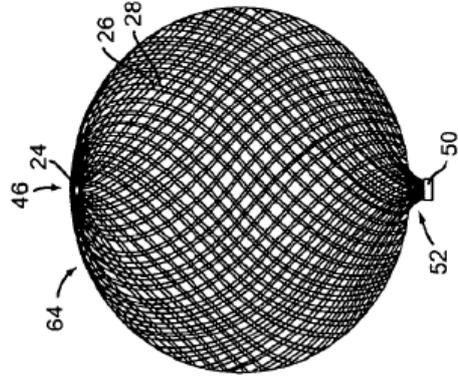


Fig. 3C

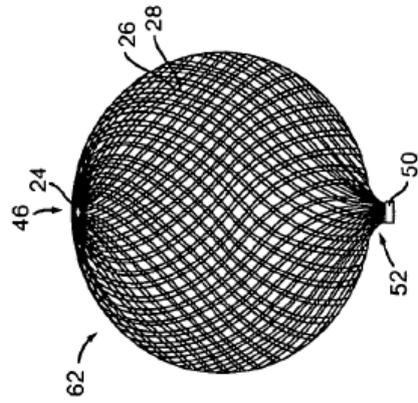


Fig. 3B

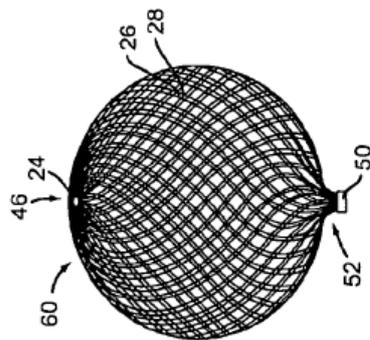


Fig. 3A

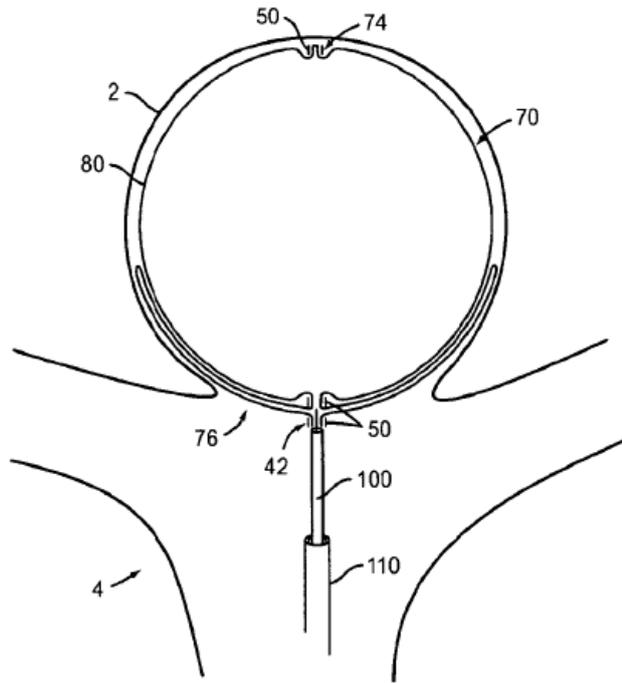


Fig. 4A

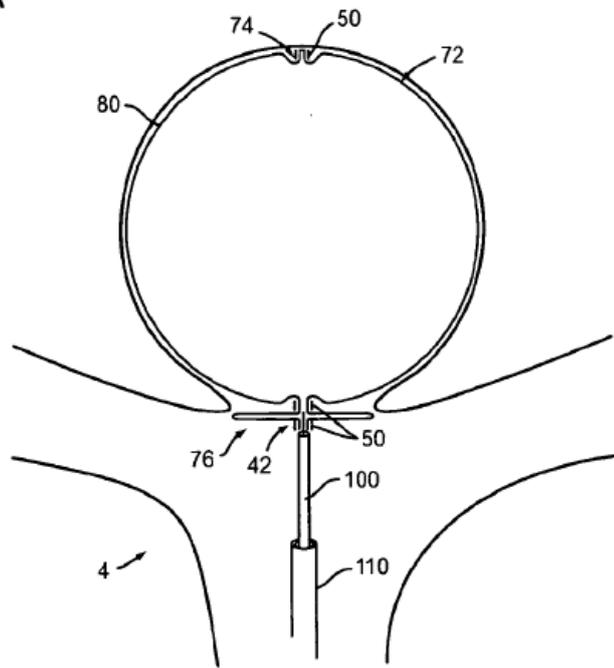


Fig. 4B

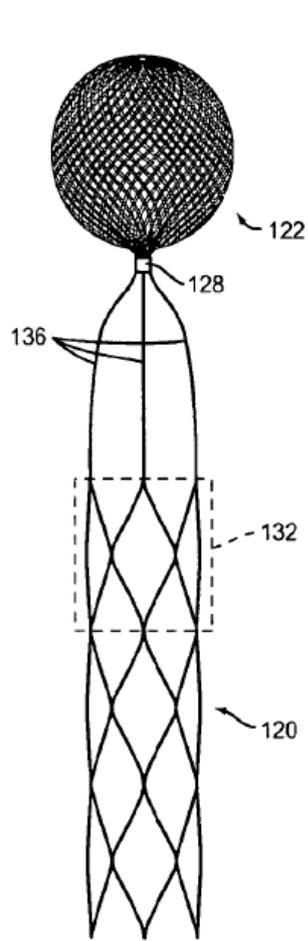


Fig. 5A

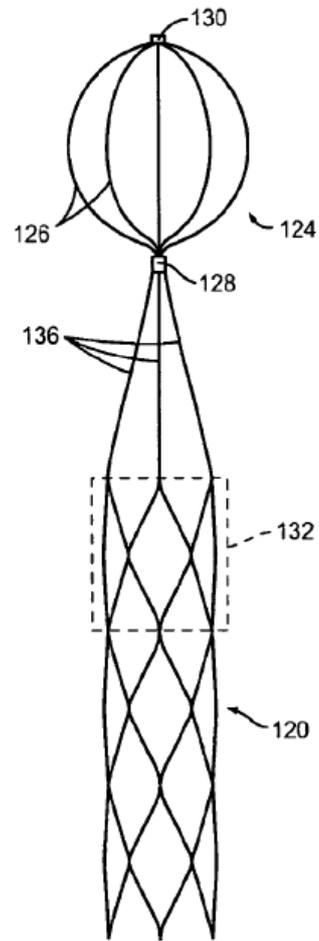


Fig. 5B

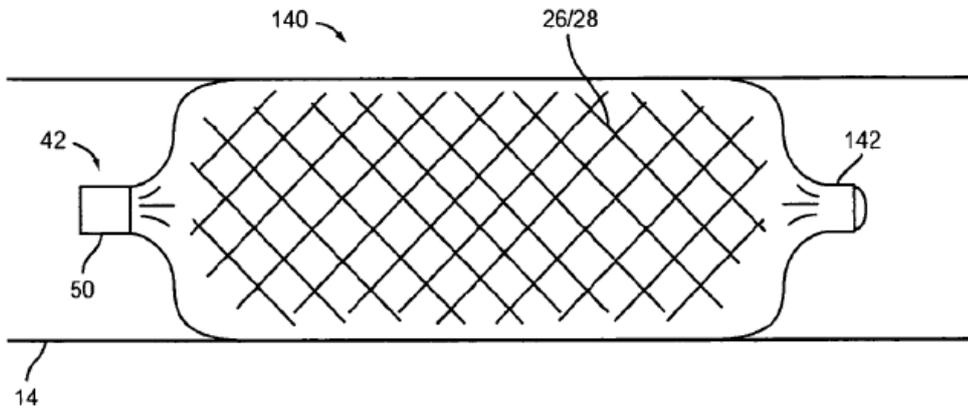


Fig. 6

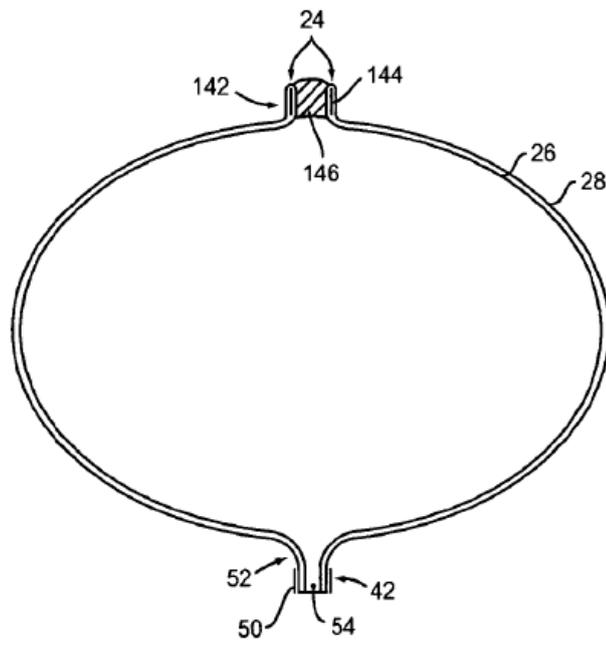


Fig. 7

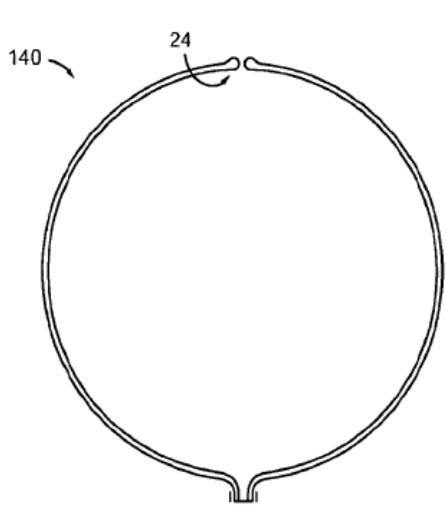


Fig. 8A

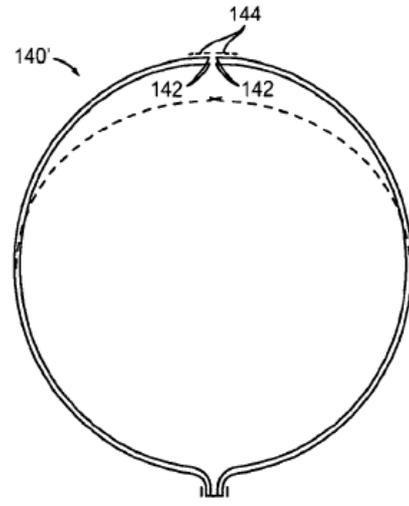


Fig. 8B

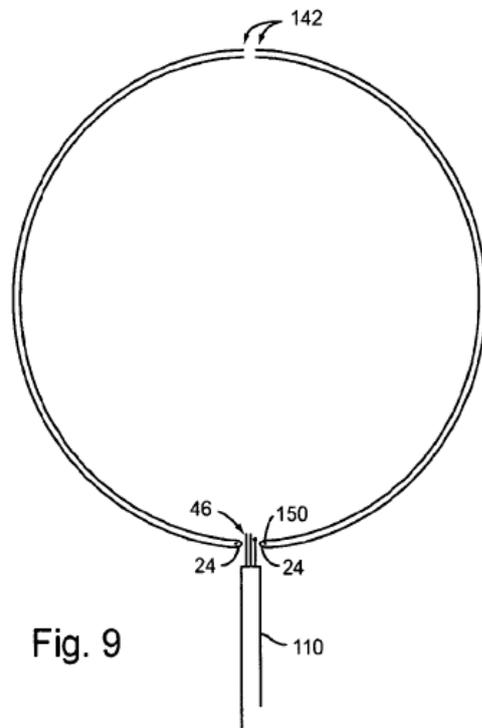


Fig. 9

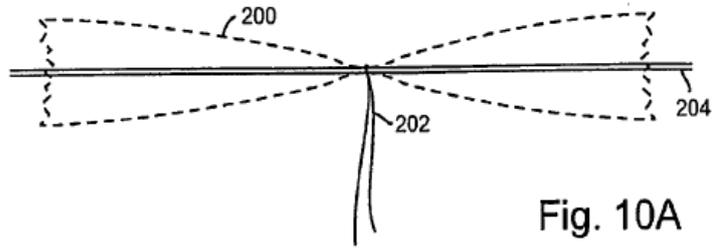


Fig. 10A

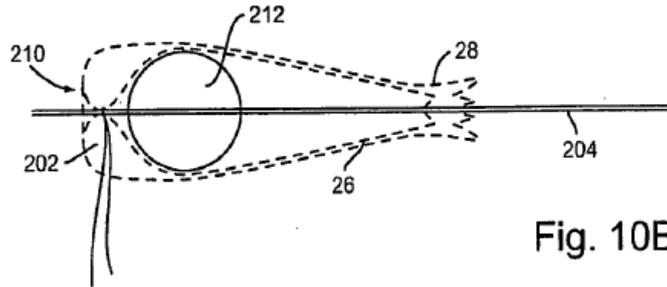


Fig. 10B

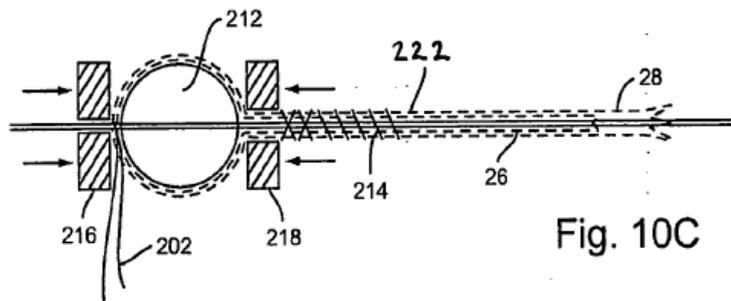


Fig. 10C

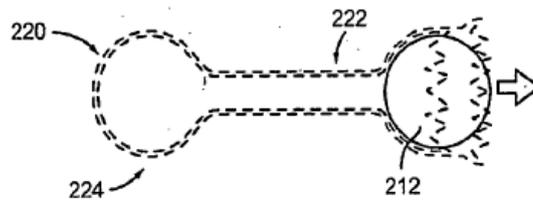


Fig. 10D

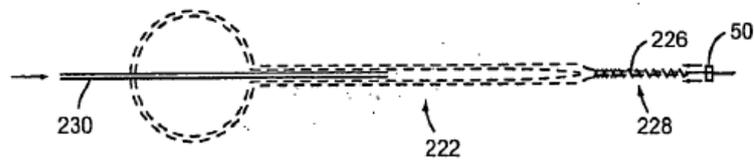


Fig. 10E

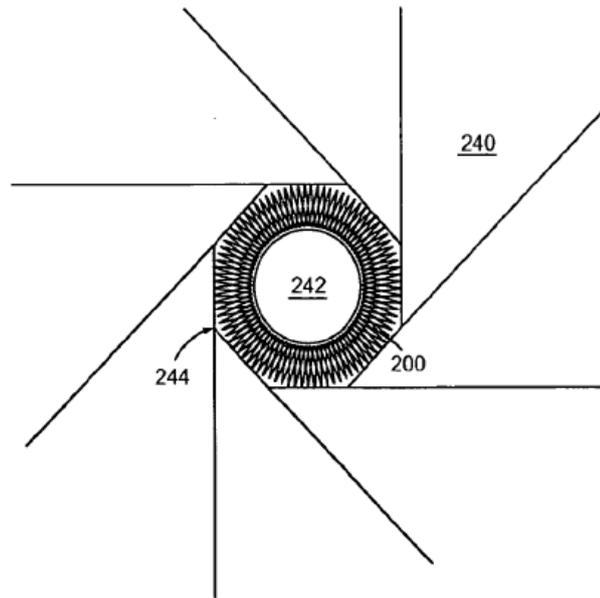


Fig. 11A

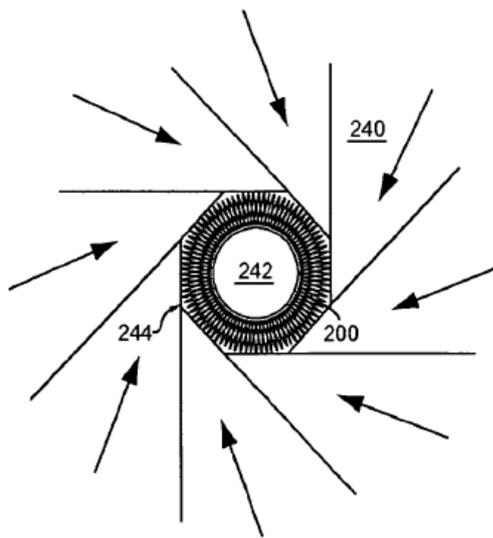


Fig. 11B

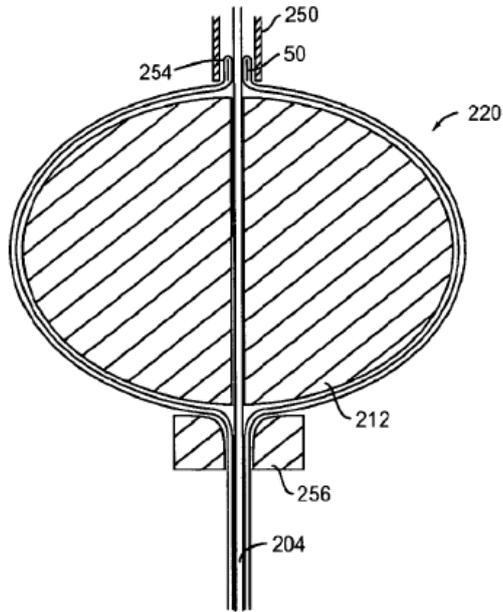


Fig. 12A

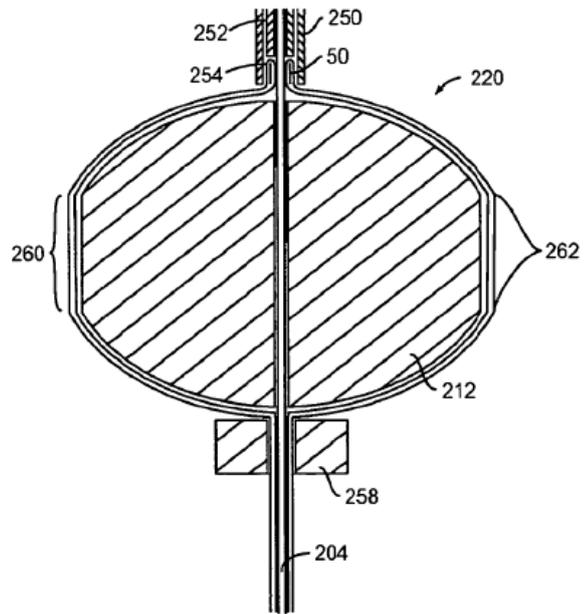


Fig. 12B

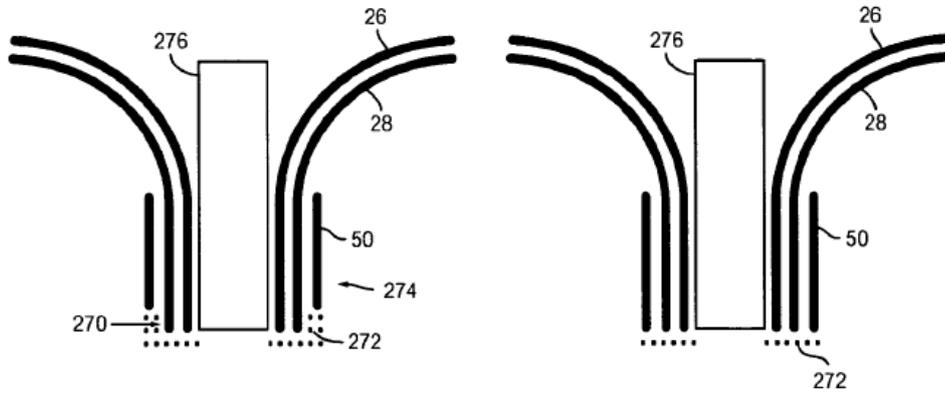


Fig. 13A

Fig. 13B

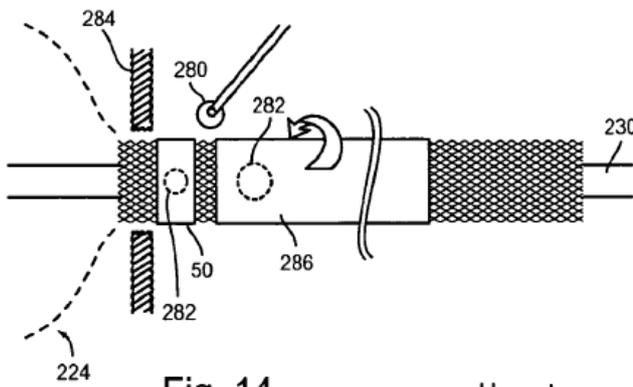


Fig. 14

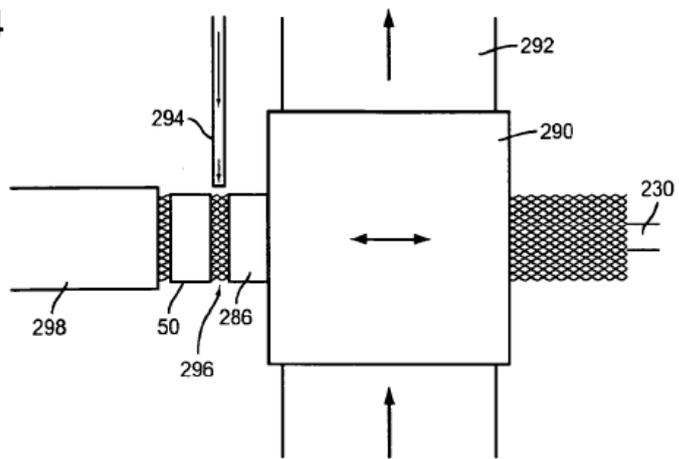


Fig. 15

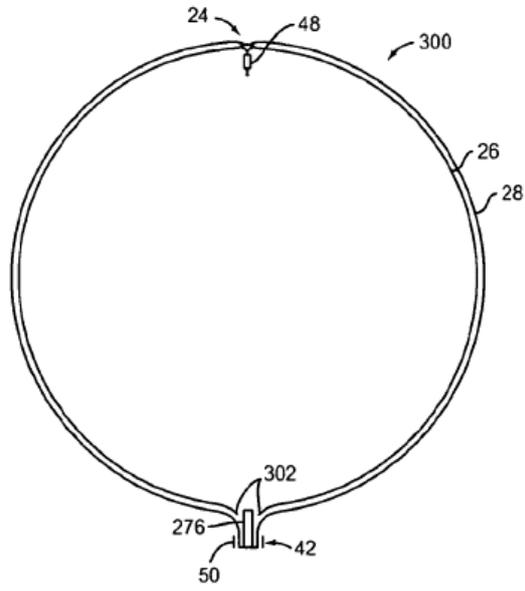


Fig. 16

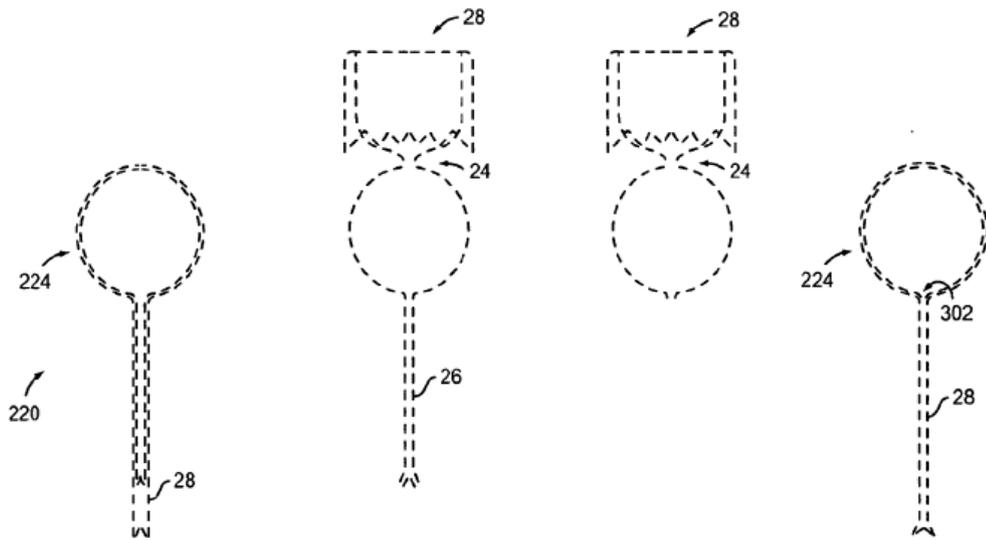


Fig. 17A

Fig. 17B

Fig. 17C

Fig. 17D

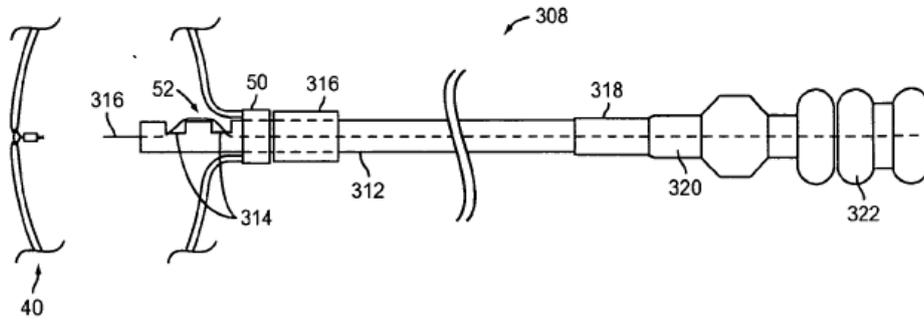


Fig. 18

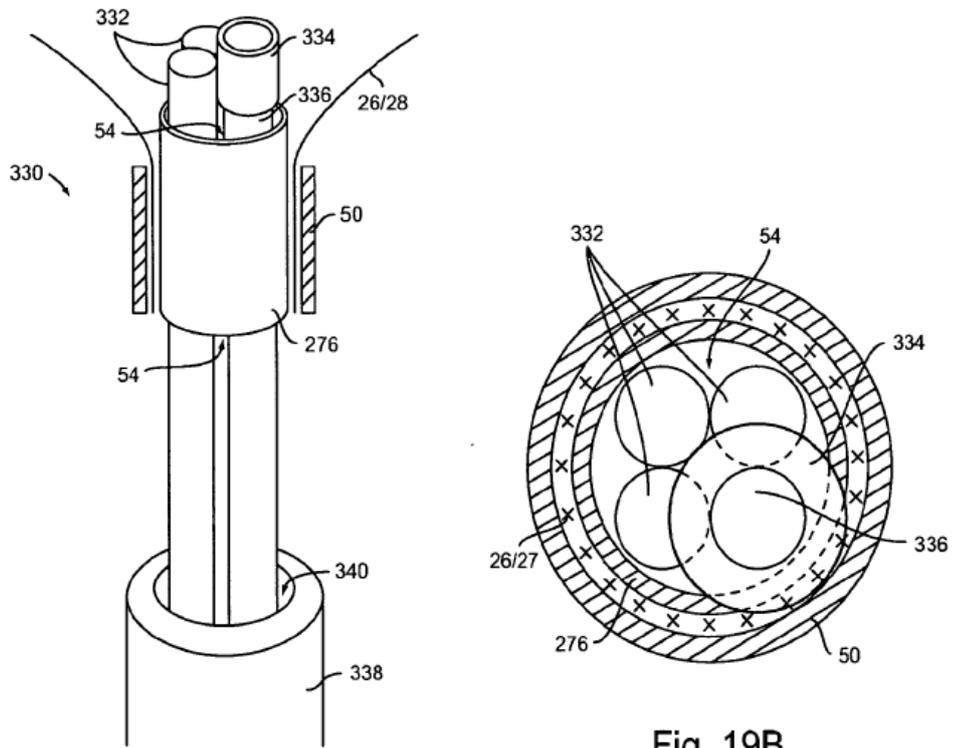


Fig. 19A

Fig. 19B

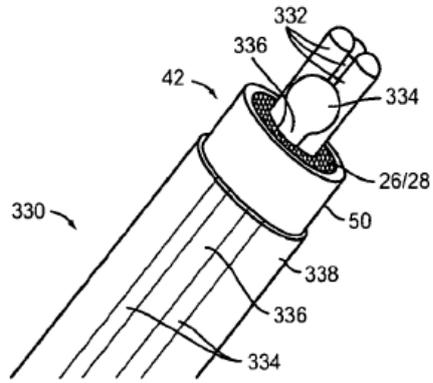


Fig. 20A

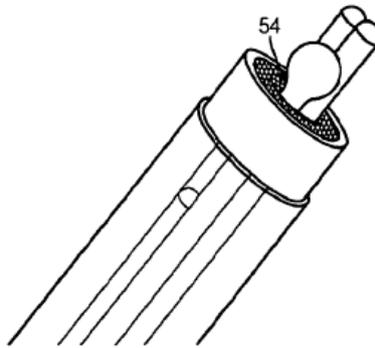


Fig. 20B

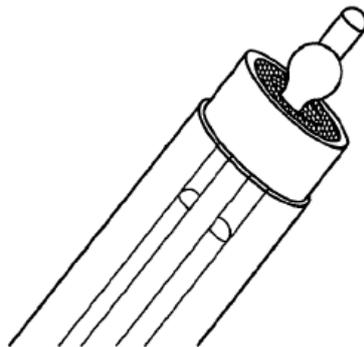


Fig. 20C

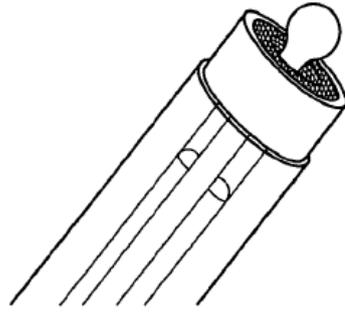


Fig. 20D

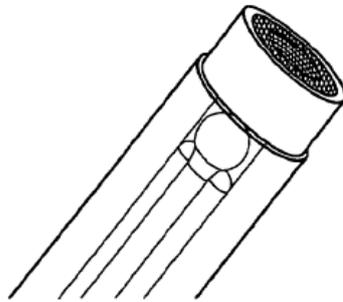


Fig. 20E

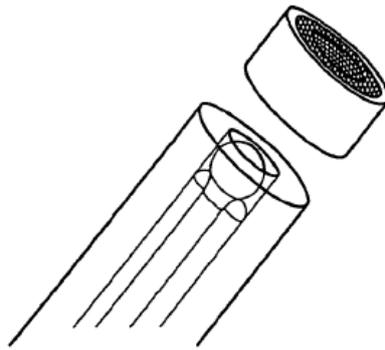


Fig. 20F

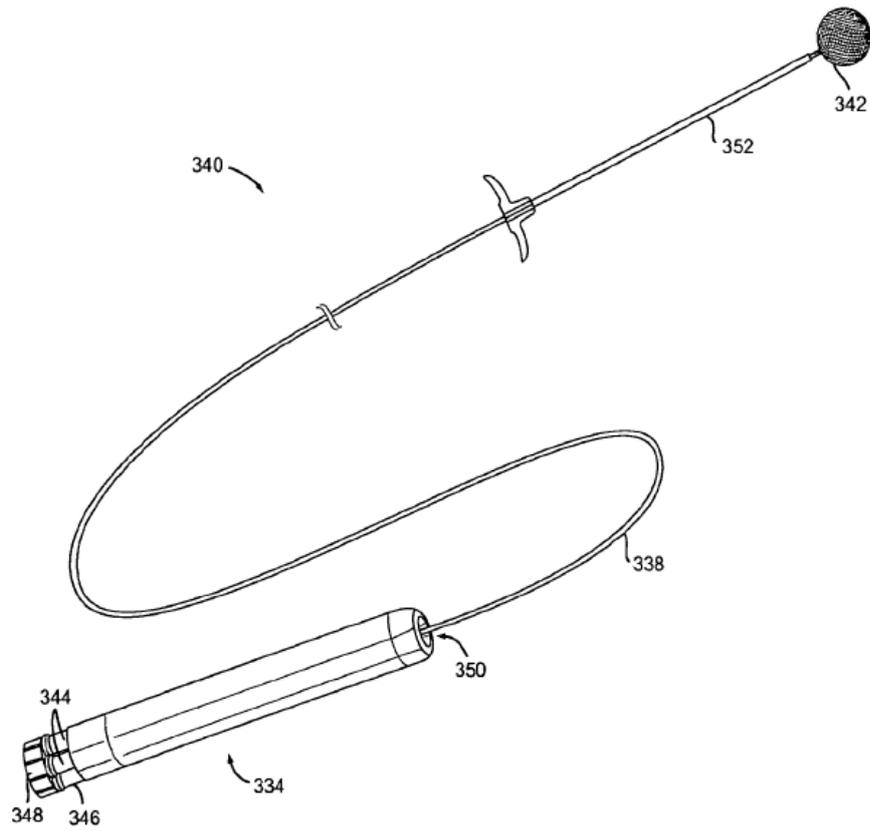


Fig. 21