

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 967**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61M 25/10 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010 E 10774812 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2431066**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de un catéter de balón y catéter de balón**

30 Prioridad:

14.05.2009 JP 2009117317

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

07.05.2014

73 Titular/es:

**TERUMO KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
44-1 Hatagaya 2-chome Shibuya-ku
Tokyo 151-0072, JP**

72 Inventor/es:

**TSUBOOKA, MICHIO;
MATSUNO, TAKAKO y
TADA, YUICHI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 458 967 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

Procedimiento de fabricación de un catéter de balón y catéter de balón.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere generalmente a un catéter de balón y a un procedimiento de fabricación de un catéter de balón.

10 **Exposición de los antecedentes**

Diversos procedimientos médicos, por ejemplo PTA (angioplastia transluminal percutánea) y PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), utilizan un catéter de balón provisto de un balón expandible y contráctil.

15 Dicho catéter de balón se utiliza insertando el catéter de balón en un vaso sanguíneo desde el exterior de un organismo vivo, y, cuando el balón ha alcanzado una parte estenótica del vaso sanguíneo que actúa como sitio diana, el balón se expande para expandir la parte estenótica. Puesto que los vasos sanguíneos en los que se inserta el catéter de balón están generalmente asociados con un acodamiento cerrado, estenosis o similar, el catéter de balón debe mostrar propiedades de baja fricción, trazabilidad, propiedades antirretorcimiento, etc. Para potenciar, a título de ejemplo, las propiedades de baja fricción, el catéter, particularmente el balón, y el cuerpo del catéter, insertados en el vaso sanguíneo, se revisten con un material hidrófilo o similar. Un ejemplo de esto se describe en la patente japonesa abierta al público nº Hei 8-24328.

25 En los catéteres de balón convencionales revestidos con un material hidrófilo, sin embargo, el revestimiento del material hidrófilo es susceptible al pelado. Por ejemplo, debido a que el balón se pliega en una forma de pequeño tamaño tras la etapa de revestimiento, el revestimiento puede sufrir exfoliación, conduciendo a una operabilidad más reducida.

30 La patente US nº 5.693.014 describe en una primera forma de realización de un procedimiento de fabricación la aplicación de dos líquidos de aplicación a un balón expandido (en principio simultáneamente), pero cada líquido sólo se limita localmente a regiones específicas 27, 32 como se muestra en la figura 4 de D1. Tras aplicar los líquidos, el balón se pliega.

35 En una segunda forma de realización en la patente US nº 5.693.014, un balón sin revestir se pliega y entonces se aplica un revestimiento integral a toda la superficie exterior del balón expuesta tras el plegado. Después de la expansión del balón, las áreas sin revestir y las áreas revestidas del balón están expuestas. Las áreas revestidas y sin revestir muestran diferentes coeficientes de fricción. Sin embargo, en esta segunda forma de realización, sólo se utiliza una única etapa de aplicación de un revestimiento.

40 A fin de superar los problemas mencionados anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento según la reivindicación 1 de método independiente. Además, la presente invención proporciona un catéter de balón según el preámbulo de la reivindicación 8 de dispositivo independiente, tal como se conoce desde D1. Las reivindicaciones dependientes se refieren a unas formas de realización ventajosas.

45 **Sumario**

50 El catéter de balón descrito en la presente memoria facilita una reducción en la resistencia al deslizamiento del balón, de manera que la resistencia al deslizamiento sea relativamente baja, y muestra una excelente operabilidad. El procedimiento de fabricación del catéter de balón descrito en la presente memoria hace posible producir un catéter de balón que tiene características deseables.

55 Un procedimiento de fabricación de un catéter de balón implica aplicar un primer líquido de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, a la periferia exterior de un balón que está colocado en un catéter, aplicándose el primer líquido de aplicación mientras que el balón está en un estado expandido, plegar el balón, y aplicar un segundo líquido de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, al balón mientras que el balón está plegado.

60 Además, en el procedimiento de fabricación del catéter de balón, el primer líquido de aplicación y el segundo líquido de aplicación se aplican en diferentes condiciones.

El contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido de aplicación es preferentemente menor que el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido de aplicación.

65 Además, el procedimiento de fabricación del catéter de balón implica preferentemente satisfacer la relación $1 < X2/X1 \leq 100$, en la que $X1$ [% en peso] es el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido de aplicación, y $X2$ [% en peso] es el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido de

aplicación.

5 El procedimiento de fabricación del catéter de balón también puede implicar llevar a cabo la aplicación del primer y segundo líquidos de aplicación mediante inmersión, siendo la velocidad de retirada del balón del primer líquido de aplicación menor que la velocidad de retirada del balón del segundo líquido de aplicación en la segunda etapa de aplicación.

10 El procedimiento de fabricación del catéter de balón también se puede llevar a cabo para satisfacer la relación $1 < V2/V1 \leq 20$, en la que $V1$ [mm/s] es la velocidad de retirada del balón del primer líquido de aplicación, y $V2$ [mm/s] es la velocidad de retirada del balón del segundo líquido de aplicación.

Otro aspecto implica un catéter de balón fabricado mediante el procedimiento de fabricación.

15 El catéter de balón incluye un catéter, y un balón colocado en el catéter, en el que el balón presenta una primera capa de revestimiento hidrófilo sobre una superficie exterior del mismo, y tiene una segunda capa de revestimiento hidrófilo que rodea a la periferia del balón cuando está plegado de tal manera que se envuelva alrededor del catéter.

20 El catéter de balón se configura preferentemente de manera que un plegado del balón, que se encuentra en el estado plegado, solapa con otra parte del balón, y la segunda capa de revestimiento hidrófilo se proporciona así para extenderse a lo largo de una frontera entre el plegado y la otra parte.

Además, el grosor de la primera capa de revestimiento hidrófilo es preferentemente menor que el grosor de la segunda capa de revestimiento hidrófilo.

25 El balón se pliega preferentemente para estar envuelto alrededor de la periferia exterior del catéter.

30 El procedimiento de fabricación del catéter de balón implica preferentemente aplicar el primer líquido de aplicación y el segundo líquido de aplicación mediante un método seleccionado del grupo que consiste en inmersión y pulverización.

El procedimiento de fabricación del catéter de balón incluye preferentemente además limpiar la parte revestida con el primer líquido de aplicación mediante uso de un líquido de limpieza, con el balón expandido, entre la primera etapa de aplicación y la etapa de plegado.

35 Además, el procedimiento de fabricación del catéter de balón según la presente invención, preferentemente, incluye además una etapa de calentamiento para montar el catéter de balón en un elemento para mantener el estado plegado del balón, y someter el balón en este estado a un tratamiento térmico, entre la etapa de plegado y la segunda etapa de aplicación.

40 **Breve descripción de las figuras de los dibujos**

La figura 1 es una vista en perspectiva de un ejemplo de un catéter de balón según la descripción proporcionada, con el balón expandido.

45 La figura 2 es una vista en sección transversal del balón en un estado plegado.

La figura 3 es una vista en sección transversal del balón en un estado expandido.

50 La figura 4 muestra esquemáticamente etapas asociadas con un ejemplo de un procedimiento de fabricación de un catéter de balón según la descripción proporcionada.

Descripción detallada

55 Las figuras 1-3 ilustran un ejemplo de un catéter de balón según la descripción proporcionada, así como el balón usado en el catéter de balón. Las características y aspectos del balón y del catéter de balón ilustrados en las figuras de los dibujos están exagerados para facilitar una comprensión de la descripción proporcionada, y de este modo las dimensiones reales y similares no están exactamente reflejadas en las figuras de los dibujos.

60 El catéter 1 de balón mostrado en la figura 1 como un ejemplo del catéter de balón según la descripción proporcionada incluye un catéter 12 alargado, y un balón 11 colocado en el catéter 12. El catéter 12 incluye un cuerpo 13 del catéter que es flexible, y un manguito 14 conectado a un extremo próximo (extremo de la base) del cuerpo 13 del catéter. De este modo, el catéter 1 de balón comprende el cuerpo 13 del catéter flexible, el manguito 14 conectado al extremo próximo del cuerpo 13 del catéter, y el balón 11 en la porción extrema distante (porción de la punta) del cuerpo 13 del catéter. El balón 11 está unido firmemente a la porción distante del cuerpo 13 del catéter mediante, por ejemplo, fusión (soldadura), adhesión o similar.

La parte intermedia del cuerpo 13 del catéter está provista de una abertura 133 para un alambre de guiado. El cuerpo 13 del catéter está provisto de una primera luz 131 que comunica con la abertura 133 y se abre en el extremo distante del catéter 12.

5 El manguito 14 tiene un puerto 141 que comunica con una segunda luz dentro del cuerpo 13 del catéter. Cuando se inyecta un fluido que expande el balón vía el puerto 141, el fluido se alimenta en el balón 11 a través de la segunda luz proporcionada dentro del cuerpo 13 del catéter. Esto aumenta la presión interna en el balón 11, y de este modo expande el balón 11. Cuando el fluido que expande el balón se extrae del balón vía el puerto 141, el fluido se descarga desde el interior del balón 11, y de este modo el balón 11 se contrae.

10 Cuando el catéter 12 se encuentra en un estado sin uso, el balón 11 se mantiene contraído y plegado de tal manera que esté envuelto alrededor de una periferia exterior del cuerpo 13 del catéter.

15 Además, el catéter 1 de balón está provisto, por lo menos sobre la superficie exterior del balón 11, de una capa de revestimiento hidrófilo compuesta de un material hidrófilo. Particularmente, el catéter 1 de balón en la presente forma de realización presenta, como la capa de revestimiento hidrófilo, una primera capa 151 de revestimiento hidrófilo sobre toda la superficie exterior del balón 11, y una segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo proporcionada para rodear la periferia del balón 11 cuando el balón está en el estado plegado en el que el balón 11 está envuelto alrededor del cuerpo 13 del catéter como se muestra en la figura 2. Presentando así el catéter 1 de balón la primera
20 capa 151 de revestimiento hidrófilo y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo, existe una excelente adhesión entre el balón 11 y la capa de revestimiento hidrófilo (la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo) compuesta del material hidrófilo. Como resultado, el catéter 1 de balón puede ser excelente en durabilidad, y la resistencia al deslizamiento se puede mantener relativamente baja incluso en el caso en el que se ejerza repetidamente resistencia de fricción. Cuando el balón 11 está en el estado plegado, una
25 capa de revestimiento hidrófilo comparativamente gruesa (un laminado de la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo) está expuesta a una parte o partes expuestas a la superficie exterior (es decir, expuesta al exterior), y una capa de revestimiento hidrófilo comparativamente delgada (la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo) está presente en una parte o partes que están plegadas al interior (es decir, no expuestas al exterior). Esto ayuda a asegurar que la resistencia de fricción entre partes del balón 11 (la
30 resistencia de fricción entre partes de la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo) en la parte o partes plegadas al interior es apropiadamente elevada. Esto es, en el balón 11 en el estado plegado, la resistencia de fricción en la parte o partes plegadas al interior es mayor que aquella en la parte o partes expuestas del balón. Como resultado, incluso en el caso en el que se ejerza una fuerza de fricción comparativamente elevada sobre la superficie exterior del balón 11 mantenido en el estado plegado, se evita de forma relativamente segura que el balón 11 se despliegue y pierda la forma.

35 Además, en la presente forma de realización, cuando el balón 11 se encuentra en el estado plegado, el plegado del balón 11 solapa otras partes del balón 11, y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo está provista para extenderse a lo largo de la frontera entre el plegado y la otra parte (véase la figura 2). Esto ayuda a asegurar que, cuando el balón 11 está en el estado plegado, la capa de revestimiento hidrófilo (la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo) proporcionada para rodear la periferia exterior del balón 11 plegado es continua. Como resultado, incluso en el caso en el que se ejerza una fuerza externa comparativamente grande o similar, por ejemplo, se reduce o elimina la posibilidad de exfoliación de la capa de revestimiento hidrófilo, de manera que la capa de revestimiento hidrófilo no es particularmente susceptible al pelado. En otras palabras, el catéter 1 de balón es
45 particularmente bueno en durabilidad y fiabilidad.

El grosor de la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo es preferentemente menor que el grosor de la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo. Esto ayuda a permitir que el catéter 1 de balón sea especialmente excelente en durabilidad. En consecuencia, se puede mantener una resistencia al deslizamiento baja durante un período de
50 tiempo más largo, incluso en el caso en el que se ejerza repetidamente resistencia de fricción sobre el catéter 1 de balón.

Los ejemplos del material hidrófilo (material de revestimiento hidrófilo) que constituye la capa de revestimiento hidrófilo (la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo) incluyen
55 polímeros de celulosa, polímeros de polióxido de etileno, polímeros de anhídrido maleico (por ejemplo, copolímeros de anhídrido maleico tales como copolímero de metil vinil éter-anhídrido maleico), polímeros de acrilamida (por ejemplo, poli(acrilamida), copolímero de bloques de polimetacrilato de glicidilo-dimetilacrilamida (PGMA-DMAA)), náilon soluble en agua, polialcohol vinílico, y polivinilpirrolidona.

60 A propósito, aunque es suficiente que la capa de revestimiento hidrófilo se proporcione por lo menos sobre la superficie exterior del balón 11, resulta preferido que la capa de revestimiento hidrófilo también se proporcione sobre la superficie exterior del cuerpo 13 del catéter.

Se expone a continuación un ejemplo de procedimiento de fabricación del catéter 1 de balón descrito anteriormente según la descripción proporcionada.

Haciendo referencia a la figura 4, el catéter 1 de balón descrito anteriormente se puede fabricar mediante un procedimiento que incluye generalmente: una primera etapa de aplicación (1a) que implica aplicar un primer líquido 2 de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, a la periferia exterior de un balón 11 que está colocado en un catéter 12 y se mantiene en su estado expandido; una etapa de limpieza (1b) que implica limpiar la parte del balón revestida con el primer líquido 2 de aplicación mediante el uso de un líquido 4 de limpieza mientras que el balón 11 está expandido; una etapa de plegado (1c) que implica plegar el balón 11; una etapa de calentamiento (1d) en la que el catéter 1 de balón se monta en un tubo 9 para mantener el estado plegado del balón 11, sometiendo entonces el balón 11 en este estado a un tratamiento térmico; una segunda etapa de aplicación (1e) que implica aplicar un segundo líquido 3 de aplicación, que contiene un material de referencia hidrófilo, al balón 11 mientras que el balón 11 está plegado; y una etapa de contención (1f) que implica contener el balón 11 en el estado plegado en una caja protectora (estuche protector) 8. Cada una de estas etapas se describe a continuación con mayor detalle.

<Primera etapa de aplicación>

Esta etapa puede ser una cualquiera que se lleva a cabo aplicando el primer líquido 2 de aplicación, que contiene el material de revestimiento hidrófilo, al balón 11 que está colocado en el catéter 12 y que se mantiene en un estado expandido. Por ejemplo, la primera etapa de aplicación se puede llevar a cabo mediante un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en sumergir y pulverizar. En la presente forma de realización, entre los procedimientos mencionados anteriormente, se usa la inmersión. Específicamente, en la presente forma de realización, la primera etapa de aplicación se lleva a cabo sumergiendo todo el balón 11, en un estado expandido y montado sobre el catéter, y también sumergiendo por lo menos una parte del cuerpo 13 del catéter, en el primer líquido 2 de aplicación contenido en un tanque 5 como se muestra en 1a de la figura 4. La adopción de este aspecto del procedimiento ayuda a asegurar que, incluso cuando la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo que se debe formar es comparativamente grande en grosor, se puede inhibir o prevenir de manera fiable que se produzca la dispersión no intencionada del grosor de la película, y la productividad del catéter 1 del balón puede resultar particularmente excelente.

El primer líquido 2 de aplicación contiene normalmente un disolvente, además del material de revestimiento hidrófilo (material hidrófilo). Utilizando esto, las condiciones tales como la viscosidad del primer líquido 2 de aplicación se regulan hacia valores preferibles.

Los ejemplos del disolvente usado en el primer líquido 2 de aplicación incluyen tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), y alcohol isopropílico (IPA).

El contenido del material de revestimiento hidrófilo (material hidrófilo) en el primer líquido 2 de aplicación no está particularmente limitado, pero es preferentemente 0,1 a 10% en peso, más preferentemente 0,1 a 5% en peso. Esto contribuye a que la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo tenga un grosor comparativamente pequeño, a la vez que inhibe o evita que ocurra de forma segura la dispersión no intencionada del grosor de la película. Además, cuando el contenido del material de revestimiento hidrófilo (material hidrófilo) en el primer líquido 2 de aplicación está en el intervalo mencionado anteriormente, la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo se puede formar para que tenga poca rugosidad (pocos salientes y rebajes) sobre su superficie exterior. Como resultado, en el estado plegado del balón 11, el área de contacto entre las partes de la superficie del balón 11 plegado interiormente (la superficie en la que se proporciona la capa de revestimiento hidrófilo) es reducida, y de este modo se puede evitar de forma relativamente segura la adhesión (bloqueo) indeseable o similar. El balón final no es así tan susceptible a problemas potenciales en el momento de expansión del balón 11. Esto es, se evita la posibilidad de que las partes del balón se peguen entre sí de manera que se inhibiese o evitase que el balón se expandiese en la manera deseada.

Cuando se usa la inmersión para aplicar el material de revestimiento hidrófilo al balón, después de que el balón (y por lo menos una parte del cuerpo 13 del catéter) se sumerge en el primer líquido 2 de aplicación en el tanque 5, el balón revestido se retira entonces del líquido 2 en el tanque 5. La velocidad de retirada del balón 11 del primer líquido 2 de aplicación es preferentemente 1 a 20 mm/s, más preferentemente 1,67 a 16,7 mm/s. Esta velocidad ayuda a asegurar que la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo con un grosor comparativamente grande se forme en el balón, mientras que se evita de forma relativamente segura que se produzca la dispersión no intencionada del grosor de la película. Cuando la velocidad de retirada del balón 11 se encuentra en el intervalo mencionado anteriormente, la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo se puede formar para que presente la menor rugosidad (menores salientes y rebajes) sobre su superficie como se menciona anteriormente. En consecuencia, en el estado plegado del balón 11, el área de contacto entre partes de la superficie del balón 11 plegado al interior (la superficie en la que se proporciona la capa de revestimiento hidrófilo) se reduce, y se puede evitar o prevenir de forma bastante fiable la generación de adhesión (bloqueo) indeseable o similar. En consecuencia, como se menciona anteriormente, en el catéter 11 de balón obtenido finalmente, se puede evitar o prevenir de forma más fiable la generación de problemas en el momento de la expansión del balón 11 o similares.

<Etapa de limpieza>

Tras la primera etapa de aplicación, con el balón 11 mantenido en un estado expandido, la parte revestida con el primer líquido 2 de aplicación se limpia mediante el uso del líquido 4 de limpieza mostrado generalmente en 1b en la figura 4. Esto ayuda a asegurar que, por ejemplo, se reduzca la dispersión no intencionada del grosor de la película de revestimiento formada a partir del primer líquido 2 de aplicación aplicado sobre el balón 11, y que se pueda potenciar apropiadamente la lisura.

Esta limpieza del balón se puede llevar a cabo mediante el uso de un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en la inmersión en el líquido de limpieza y la pulverización del líquido de limpieza. En la presente forma de realización, se adopta la inmersión. Específicamente, en la presente forma de realización, esta etapa se lleva a cabo sumergiendo la parte revestida con el primer líquido 2 de aplicación (toda la parte del balón 11 y por lo menos una parte del cuerpo 13 del catéter) en el líquido de limpieza mientras que se mantiene el balón 11 en el estado expandido como se muestra en (1b) en la figura 4. La adopción de dicho procedimiento hace posible obtener de forma relativamente asegurada los resultados beneficiosos mencionados anteriormente.

<Etapa de plegado>

A continuación, el balón 11 se pliega de manera que se envuelva alrededor de la periferia exterior del cuerpo 13 del catéter como se ilustra generalmente en 1c de la figura 4. En la configuración mostrada en el dibujo, las partes que están plegadas son tres partes. Pero las partes que están plegadas pueden ser dos partes, o pueden ser cuatro o más partes.

<Etapa de calentamiento>

A continuación, el cuerpo 13 del catéter con el balón 11 en él se monta en un tubo 9 para mantener el estado plegado del balón 11, y el balón 11 en este estado se somete a tratamiento térmico como se representa en 1d de la figura 4. Esto ayuda a asegurar que se estabiliza la forma y otros aspectos o atributos de la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo formada a partir del primer líquido 2 de aplicación. Esto también ayuda a asegurar que, por ejemplo, la adhesión de la primera capa 151 de revestimiento hidrófila al balón 11 sea bastante buena. Además, el hecho de llevar a cabo esta etapa ayuda a impartir una tendencia de plegado al balón 11, con lo que se puede evitar de forma relativamente segura que el balón se despliegue de forma no intencionada en el momento de insertar el catéter 1 de balón finalmente obtenido en un vaso sanguíneo o durante procedimientos de fabricación subsiguientes del catéter 1 de balón (por ejemplo, durante una segunda etapa de aplicación a describir más tarde).

<Segunda etapa de aplicación>

A continuación, se retira el tubo 9, y, mientras se mantiene el balón 11 en el estado en el que está plegado, se lleva a cabo la aplicación del segundo líquido 3 de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo como se muestra en 1e en la figura 4.

De este modo, se lleva a cabo tanto la primera etapa de aplicación en la que se aplica el primer líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo a la periferia exterior del balón mantenido en el estado expandido, como la segunda etapa de aplicación en la que se lleva a cabo la aplicación del segundo líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo con el balón mantenido en el estado plegado. Esto ayuda a asegurar que la adhesión entre el revestimiento hidrófilo y el balón sea excelente, y el catéter de balón muestra una durabilidad bastante excelente, de manera que, incluso en el caso en el que se ejerza repetidamente resistencia de fricción, la resistencia al deslizamiento se puede mantener relativamente baja.

En un caso en el que la aplicación del líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo se lleva a cabo sólo con el balón expandido, o en el caso en el que la aplicación del líquido de aplicación se lleva a cabo sólo con el balón plegado, los efectos excelentes mencionados anteriormente no se pueden obtener.

Particularmente en el caso en el que la aplicación del líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo se lleve a cabo sólo con el balón plegado, la adhesión entre el balón y la capa de revestimiento hidrófilo es insuficiente, de manera que es posible que se produzcan problemas tales como exfoliación de una parte de la capa de revestimiento hidrófilo al expandir el balón. En el caso en el que la aplicación del líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo se lleve a cabo sólo con el balón plegado, el catéter de balón obtenido tendría un problema por cuanto, cuando se ejerce una fuerza de fricción comparativamente grande sobre la superficie exterior del balón en el estado plegado, es más probable que se produzcan problemas tales como el despliegue del balón o que el balón pierda la forma que en el caso cuando también se lleva a cabo la primera etapa de aplicación.

Además, en el caso en el que la aplicación del líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo se realice solamente con el balón expandido, la capa de revestimiento hidrófilo se puede pelar en el momento del plegado del balón. Además, es probable que se produzca la adhesión (bloqueo) indeseable o similar

en el estado plegado del balón, dando como resultado la posibilidad de una operatividad degradada en el momento de expandir el balón, y se puede producir la deformación no intencionada del balón cuando el balón se expande. Se puede pensar que los problemas señalados anteriormente se pueden resolver reduciendo la cantidad del material de revestimiento hidrófilo aplicada al balón. Pero, en ese caso, no sería posible obtener de forma suficiente el efecto de provisión de la capa de revestimiento hidrófilo.

La segunda etapa de aplicación se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en inmersión y pulverización. Entre los métodos mencionados anteriormente, en la presente forma de realización se adopta la inmersión. De este modo, en la presente forma de realización, la segunda etapa de aplicación se lleva a cabo sumergiendo toda la parte del balón 11 en el estado plegado y por lo menos una parte del cuerpo 13 del catéter en el segundo líquido 3 de aplicación contenido en un tanque 6 (véase (1e) de la figura 4). Con tal método adoptado, se asegura que se evite de forma segura que se produzca la dispersión no intencionada del grosor de la película con respecto a la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo obtenida, y la productividad del catéter 1 de balón se puede hacer particularmente excelente.

El segundo líquido 3 de aplicación contiene normalmente un disolvente, además del material de revestimiento hidrófilo (material hidrófilo). Mediante esto, las condiciones tales como viscosidad del segundo líquido 3 de aplicación se controlan a valores adecuados. Como el disolvente para constituir el segundo líquido 3 de aplicación, se puede usar disolventes tales como los mencionados anteriormente como ejemplos del disolvente que constituye la primera aplicación. En este caso, el disolvente que constituye el primer líquido 2 de aplicación y el disolvente que constituye el segundo líquido 3 de aplicación pueden no tener necesariamente la misma composición.

La presente etapa (segunda etapa de aplicación) se realiza preferentemente en diferentes condiciones de aquellas para la primera etapa de aplicación mencionada anteriormente. Esto ayuda a asegurar que, en el estado en el que el balón 11 del catéter 1 de balón finalmente obtenido está plegado, las condiciones de las capas de revestimiento hidrófilo (por ejemplo, grosor, rugosidad de la superficie, etc.) con respecto a la parte plegada al interior y la parte expuesta a la periferia exterior, de la superficie exterior del balón 11, se pueden controlar respectivamente a valores adecuados.

Los ejemplos de esas condiciones (condiciones de aplicación) adoptadas para la presente etapa (segunda etapa de aplicación) que se ajustan de forma diferente a las condiciones adoptadas para la primera etapa de aplicación mencionada anteriormente incluyen la composición del líquido de aplicación (la composición del material de revestimiento hidrófilo, la composición del disolvente, el contenido del material de revestimiento hidrófilo, etc.), la velocidad de retirada desde el líquido de aplicación, y la temperatura de tratamiento. Además, la presente etapa (segunda etapa de aplicación) se puede llevar a cabo mediante un método de aplicación diferente de aquel en la primera etapa de aplicación mencionada anteriormente. Por ejemplo, la primera etapa de aplicación o la segunda etapa de aplicación se pueden llevar a cabo mediante inmersión, y la otra etapa de aplicación se puede llevar a cabo mediante pulverización.

En la presente forma de realización expuesta a título de ejemplo, el segundo líquido 3 de aplicación presenta preferentemente un mayor contenido del material de revestimiento hidrófilo que el primer líquido 2 de aplicación. Esto ayuda a asegurar que, en el estado en el que el balón 11 del catéter 1 de balón finalmente obtenido está plegado, la lisura de la capa de revestimiento hidrófilo proporcionada en esa parte de la superficie exterior del balón 11 que está expuesta a la periferia exterior se puede hacer fiablemente mayor que la lisura de la capa de revestimiento hidrófilo proporcionada en esa parte de la superficie exterior que está plegada al interior. Como resultado, se puede reducir la resistencia al deslizamiento en el momento de insertar el catéter 1 de balón en un vaso sanguíneo, y tal estado se puede mantener de forma adecuada. Además, la operabilidad en el momento de expandir el balón 11 del catéter 1 de balón al estado expandido es bastante excelente.

Resulta preferido que el procedimiento de fabricación del catéter de balón a implementar satisfaga la relación $1 < X2/X1 \leq 100$, más preferentemente, satisfaga la relación $1,5 \leq X2/X \leq 50$, en la que $X1$ [% en peso] es el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido 2 de aplicación, y $X2$ es el contenido [% en peso] del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido 3 de aplicación. Esto ayuda a contribuir a que los efectos mencionados anteriormente se muestren de forma más visible.

El contenido del material de revestimiento hidrófilo (material hidrófilo) en el segundo líquido 3 de aplicación no está particularmente limitado. Un contenido preferido es 0,1 a 10% en peso, más preferentemente 1 a 6% en peso. Cuando el balón 11 del catéter 1 de balón está plegado, esto ayuda a asegurar que el grosor de la película de la capa de revestimiento hidrófilo en esa parte de la superficie exterior del balón 11 que está expuesta a la periferia exterior (la suma del grosor de película de la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo y del grosor de película de la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo) sea suficientemente grande, y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo puede presentar una excelente lisura de la superficie.

Además, la velocidad de retirada del balón 11 del segundo líquido 3 de aplicación en la segunda etapa de aplicación se ajusta preferentemente mayor que la velocidad de retirada del balón 11 del primer líquido 2 de aplicación en la primera etapa de aplicación. Esto es, el balón 11 es retirado del segundo líquido 3 de aplicación en la segunda etapa

de aplicación más rápidamente de lo que el balón 11 es retirado del primer líquido 3 de aplicación en la primera etapa de aplicación. En virtud de esto, con el balón 11 del catéter 1 de balón finalmente obtenido plegado, la lisura de la capa de revestimiento hidrófilo proporcionada en esa parte de la superficie exterior del balón 11 que está expuesta a la periferia exterior se puede hacer seguramente mayor que la lisura de la capa de revestimiento hidrófilo proporcionada en esa parte de la superficie exterior que está plegada al interior. Como resultado, se puede reducir la resistencia al deslizamiento en el momento de insertar el catéter 1 de balón en un vaso sanguíneo, y ese estado se puede mantener de forma adecuada. Además, la operatividad en el momento de expandir el balón 11 del catéter 1 de balón al estado expandido es bastante excelente.

El procedimiento de fabricación del catéter de balón también se implementa preferentemente para satisfacer la relación $1 < V2/V1 \leq 20$, más preferentemente para satisfacer la relación $1,05 \leq V2/V1 \leq 10$, en la que $V1$ [mm/s] es la velocidad de retirada del balón 11 del primer líquido de aplicación, y $V2$ [mm/s] es la velocidad de retirada del balón 11 del segundo líquido de aplicación. Esto contribuye a que los efectos mencionados anteriormente se muestren de forma más perceptible.

La velocidad de retirada del balón 11 del segundo líquido 3 de aplicación es preferentemente 1 a 20 mm/s, más preferentemente 5 a 19 mm/s. En el estado en el que el balón 11 del catéter 1 de balón está plegado, esto ayuda a asegurar que el grosor de la película de la capa de revestimiento hidrófilo (la suma del grosor de la película de la primera capa 151 de revestimiento hidrófilo y del grosor de la película de la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo) proporcionada en esa parte de la superficie exterior del balón 11 que está expuesta a la periferia exterior sea suficientemente grande, y la segunda capa 152 de revestimiento hidrófilo muestra una lisura superficial particularmente excelente.

Después de la presente etapa (segunda etapa de aplicación), se puede llevar a cabo un tratamiento de secado (por ejemplo, un tratamiento de secado al aire), por ejemplo, para eliminar el disolvente o similar presente en el balón 11 o similar, antes de la etapa de retención que se describirá más abajo.

<Etapa de retención>

A continuación, el balón 11 en el estado plegado es retenido o colocado en una caja protectora (estuche protector) 8 (1f). Como resultado de esto, se obtiene el catéter 1 de balón deseado.

Aunque en una forma de realización del balón, se han descrito anteriormente el catéter de balón y el procedimiento de fabricación, la invención no está limitada a dicha forma de realización.

Por ejemplo, la configuración de cada uno de los componentes del catéter de balón se puede sustituir por una configuración arbitraria que pueda mostrar la misma función o similar. Y se pueden añadir otras características y/o aspectos.

Además, aunque la primera etapa de aplicación y la segunda etapa de aplicación se han descrito para que cada una se pueda llevar a cabo una sola vez en la forma de realización anterior, la primera etapa de aplicación y/o la segunda etapa de aplicación se pueden llevar a cabo dos o más veces. Por ejemplo, se puede adoptar un procedimiento en el que la primera etapa de aplicación se lleva a cabo una pluralidad de veces, después se realiza la etapa de plegado, y después se lleva a cabo posteriormente la segunda etapa de aplicación una pluralidad de veces. Además, se puede repetir una pluralidad de veces una serie de etapas que incluyen la primera etapa de aplicación, la etapa de plegado y la segunda etapa de aplicación.

La descripción expuesta anteriormente explica que la primera etapa de aplicación y la segunda etapa de aplicación se llevan a cabo en condiciones diferentes. Pero la primera etapa de aplicación y la segunda etapa de aplicación se pueden llevar a cabo en las mismas condiciones. Además, la descripción anterior explica que el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido de aplicación usado en la primera etapa de aplicación es menor que el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido de aplicación usado en la segunda etapa de aplicación, y la velocidad de retirada del balón del primer líquido de aplicación en la primera etapa de aplicación es menor que la velocidad de retirada del balón del segundo líquido de aplicación en la segunda etapa de aplicación. Sin embargo, la combinación de las condiciones para la primera etapa de aplicación con las condiciones para la segunda etapa de aplicación no está restringida a la combinación mencionada anteriormente. En este caso, se obtiene un efecto o efectos según la combinación de las condiciones.

Ejemplos

Se describen a continuación ejemplos específicos de la presente invención.

[1] Fabricación de catéter de balón

(Ejemplo 1)

5 En primer lugar, se preparó un balón formado de un elastómero de poliamida. El balón se unió a una parte de la punta (distante) de un cuerpo del catéter formado de un elastómero de poliamida mediante fusión (soldadura), y se conectó un manguito al extremo de la base (extremo próximo) del cuerpo del catéter.

10 A continuación, con el balón expandido, se llevó a cabo la inmersión (inmersión) de toda la parte del balón y una parte del cuerpo del catéter en un primer líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo, para aplicar de ese modo el primer líquido de aplicación a estas partes (primera etapa de aplicación). El primer líquido de aplicación usado aquí estaba compuesto de un copolímero de dimetilacrilamida (DMAA)-metacrilato de glicerol (GMA) como el material de revestimiento hidrófilo, y tetrahidrofurano (THF) como disolvente. El contenido X1 del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido de aplicación fue 1,5% en peso. Además, la velocidad V1 de retirada del balón del primer líquido de aplicación fue 13,3 mm/s.

15 A continuación, con el balón expandido, toda la parte del balón y una parte del cuerpo del catéter se sumergió en agua usada como líquido de limpieza, y se limpiaron (etapa de limpieza) las partes revestidas con el primer líquido de aplicación.

20 Después, las partes a las que se aplicaron el primer líquido de aplicación y el líquido de limpieza se secaron al aire, y el balón se envolvió alrededor de la periferia exterior del cuerpo del catéter (etapa de plegado).

25 A continuación, se montó un tubo realizado en plástico sobre la periferia exterior del balón así plegado, para mantener el estado plegado del balón, y, en este estado, el balón plegado en el tubo se sometió a un tratamiento térmico (etapa de calentamiento).

30 A continuación, el tubo se retiró, y, en ese estado (el estado en el que el balón se plegó), se llevó a cabo la inmersión (inmersión) de toda la parte del balón y una parte del cuerpo del catéter en un segundo líquido de aplicación que contiene un material de revestimiento hidrófilo, para aplicar de ese modo el segundo líquido de aplicación a estas partes (segunda etapa de aplicación). El segundo líquido de aplicación usado entonces estaba compuesto de copolímero de dimetilacrilamida (DMAA)-metacrilato de glicerol (GMA) como el material de revestimiento hidrófilo, y tetrahidrofurano (THF) como disolvente. El contenido X2 del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido de aplicación fue 1,5% en peso. Además, la velocidad V2 de retirada del balón del segundo líquido de aplicación fue 13,3 mm/s.

35 Después, las partes a las que se aplicó el segundo líquido de aplicación se secaron al aire, y el balón en el estado plegado se introdujo en o se colocó en una caja protectora (estuche protector) realizada en plástico, para obtener de ese modo el catéter de balón deseado (etapa de retención).

(Ejemplo 2)

40 Se fabricó un catéter de balón de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó como segundo líquido de aplicación en la segunda etapa de aplicación un líquido de aplicación que tiene un contenido X2 del material de revestimiento hidrófilo de 3,0% en peso, y la velocidad V2 de retirada del balón del segundo líquido de aplicación fue 15,0 mm/s.

(Ejemplo 1 Comparativo)

50 Se fabricó un catéter de balón de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se omitió la segunda etapa de aplicación. Específicamente, en este ejemplo comparativo, la aplicación del material de revestimiento hidrófilo se llevó a cabo sólo con el balón expandido, y la aplicación del material de revestimiento hidrófilo no se realizó con el balón plegado.

(Ejemplo 2 Comparativo)

55 Se fabricó un catéter de balón de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción que se omitió la primera etapa de aplicación, la etapa de limpieza y la etapa de calentamiento. Específicamente, en este ejemplo comparativo, la aplicación del material de revestimiento hidrófilo se llevó a cabo sólo con el balón plegado, y la aplicación del material de revestimiento hidrófilo no se llevó a cabo con el balón expandido.

60 [2] Evaluación

Para cada uno de los catéteres de balón obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos anteriores, se evaluó la capacidad de deslizamiento de la siguiente manera.

65 En primer lugar, el balón de cada uno de los catéteres de balón obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos se sumergió en agua.

A continuación, se taladró un orificio en una válvula de silicona (obtenida de Dow Corning Corporation; grosor 1 mm), y se hizo pasar a su través un alambre de acero inoxidable.

5 A continuación, el catéter de balón se insertó a lo largo del acero inoxidable en el cuerpo de la válvula, comenzando desde el lado distante del catéter de balón, y el catéter de balón se colocó de manera que el límite entre una parte ahusada y una parte recta del balón hiciera contacto con el cuerpo de la válvula.

10 En este estado, se llevó a cabo un ensayo de deslizamiento en las condiciones de una velocidad de 500 mm/min. y un recorrido de 10 mm.

15 El ensayo de deslizamiento se llevó a cabo mediante un procedimiento en el que se realizaron 50 movimientos de vaivén para un conjunto, la operación de deslizamiento mencionada anteriormente se repitió durante cinco conjuntos, y se midió en un autógrafo la carga que actúa sobre el catéter de balón durante el deslizamiento. El cuerpo de la válvula de silicona se sustituyó al terminar cada ensayo.

[2-1] Resistencia al deslizamiento en el deslizamiento del primer tiempo en el primer conjunto

20 Para cada catéter de balón obtenido en los ejemplos y los ejemplos comparativos anteriores, se determinó la resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) en el momento del deslizamiento del primer tiempo en el primer conjunto, y se llevó a cabo su evaluación según el siguiente criterio.

A: La resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) es menor que 10 gf

25 B: La resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) es no menor que 10 gf y menor que 12 gf

C: La resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) es no menor que 12 gf y menor que 14 gf

30 D: La resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) no es menor que 14 gf

[2-2] Incremento en la resistencia al deslizamiento

35 Para cada uno de los catéteres de balón obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos anteriores, se determinó la diferencia entre la resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) en el momento del deslizamiento del tiempo final en el quinto conjunto y la resistencia al deslizamiento (la carga que actúa sobre el catéter de balón) en el momento del deslizamiento del primer tiempo en el primer conjunto (el incremento en la resistencia al deslizamiento), y se llevó a cabo su evaluación según el siguiente criterio.

A: El incremento en la resistencia al deslizamiento es menor que 7 gf

B: El incremento en la resistencia al deslizamiento es no menor que 7 gf y menor que 15 gf

C: El incremento en la resistencia al deslizamiento es no menor que 15 gf y menor que 40 gf

40 D: El incremento en la resistencia al deslizamiento no es menor que 40 gf

45 Los resultados de las evaluaciones anteriores se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Resistencia al deslizamiento en el deslizamiento del primer momento en el primer conjunto	Incremento en la resistencia al deslizamiento
Ejemplo 1	A	A
Ejemplo 2	A	A
Ejemplo 1 Comparativo	A	D
Ejemplo 2 Comparativo	B	D

50 Los resultados en la Tabla 1 muestran que en cada uno de los ejemplos que utilizan el catéter de balón y el procedimiento de fabricación descrito en la presente memoria, la resistencia del balón al deslizamiento se mantuvo baja incluso cuando se ejerció una resistencia de fricción repetidamente, indicando que el catéter de balón muestra una excelente durabilidad. Por el contrario, en los ejemplos comparativos, la resistencia al deslizamiento aumentó enormemente cuando se ejerció repetidamente una resistencia de fricción, indicando que el catéter de balón posee una mala durabilidad.

55 El procedimiento de fabricación de un catéter de balón según la descripción proporcionada incluye: aplicar un primer líquido de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, a la superficie exterior de un balón que está

5 colocado en un catéter y se mantiene en un estado expandido; plegar el balón; y aplicar un segundo líquido de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, al balón con el balón plegado. Por lo tanto, es posible proporcionar un procedimiento de fabricación del catéter de balón mediante el cual la resistencia al deslizamiento en el balón se mantenga baja y se pueda fabricar de forma adecuada un catéter de balón que resulta excelente en cuanto a su operabilidad.

10 La descripción detallada anterior describe características, aspectos y características del catéter de balón y del procedimiento de fabricación del catéter de balón como se describe en la presente memoria. Sin embargo, la invención no está limitada a la forma de realización precisa y las variaciones descritas anteriormente e ilustradas en las figuras de los dibujos. Se podrían introducir diversos cambios, modificaciones y equivalentes por un experto en la materia sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Se pretende expresamente que la totalidad de dichos cambios, modificaciones y equivalentes comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones estén comprendidos por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de un catéter de balón (1), que comprende las etapas siguientes:

5 aplicar un primer líquido de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, a una periferia exterior de un balón (11) que está dispuesto sobre un catéter (12), aplicándose el primer líquido (2) de aplicación mientras el balón (11) se encuentra en un estado expandido;

10 plegar el balón (11); y caracterizado porque presenta la etapa que consiste en

aplicar un segundo líquido (3) de aplicación, que contiene un material de revestimiento hidrófilo, al balón mientras el balón (11) está plegado.

15 2. Procedimiento de fabricación del catéter de balón (1) según la reivindicación 1, en el que la aplicación del primer líquido (2) de aplicación y la aplicación del segundo líquido (3) de aplicación se llevan a cabo en condiciones diferentes.

20 3. Procedimiento de fabricación del catéter de balón (1) según la reivindicación 1, en el que un contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido (2) de aplicación es inferior al contenido del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido (3) de aplicación.

25 4. Procedimiento de fabricación del catéter de balón (1) según la reivindicación 3, en el que el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido (2) de aplicación con respecto al contenido del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido (3) de aplicación satisface la relación $1 < X2/X1 \leq 100$, en la que $X1$ [% en peso] es el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el primer líquido de aplicación y $X2$ [% en peso] es el contenido del material de revestimiento hidrófilo en el segundo líquido de aplicación.

30 5. Procedimiento de fabricación del catéter de balón (1) según la reivindicación 1, en el que el primer líquido (2) de aplicación y el segundo líquido (3) de aplicación se aplican ambos mediante inmersión;

que comprende además las etapas de retirar el balón (11) del primer líquido de aplicación después de aplicar el primer líquido (2) de aplicación mediante inmersión;

35 retirar el balón (11) del segundo líquido (3) de aplicación después de aplicar el segundo líquido (3) de aplicación mediante inmersión; y

en el que una velocidad de retirada del balón del primer líquido (2) de aplicación es inferior a la velocidad de retirada del balón (11) del segundo líquido (3) de aplicación.

40 6. Procedimiento de fabricación del catéter de balón (1) según la reivindicación 5, en el que la velocidad de retirada del balón (11) del primer líquido (2) de aplicación con respecto a la velocidad de retirada del balón (11) del segundo líquido (3) de aplicación satisface la relación $1 < V2/V1 \leq 20$, en la que $V1$ [mm/s] es la velocidad de retirada del balón (11) del primer líquido (2) de aplicación y $V2$ [mm/s] es la velocidad de retirada del balón (11) del segundo líquido (3) de aplicación.

45 7. Catéter de balón (1), que comprende:

un catéter (12);

50 un balón (11) dispuesto sobre el catéter (12) y plegado sobre el catéter (12), de manera que el balón (11) está envuelto alrededor del catéter;

una primera capa de revestimiento hidrófilo (151) sobre una superficie exterior del balón (11); caracterizado porque presenta

55 una segunda capa de revestimiento hidrófilo (152) que rodea a la periferia exterior del balón (11) en el estado plegado de tal manera que se envuelva alrededor del catéter (12).

60 8. Catéter de balón según la reivindicación 7, en el que un plegado del balón (12) plegado solapa otra parte del balón, y la segunda capa de revestimiento hidrófilo (152) se extiende a lo largo de un límite entre el plegado y la otra parte.

65 9. Catéter de balón según la reivindicación 7, en el que el grosor de la primera capa de revestimiento hidrófilo (151) es menor que el grosor de la segunda capa de revestimiento hidrófilo (152).

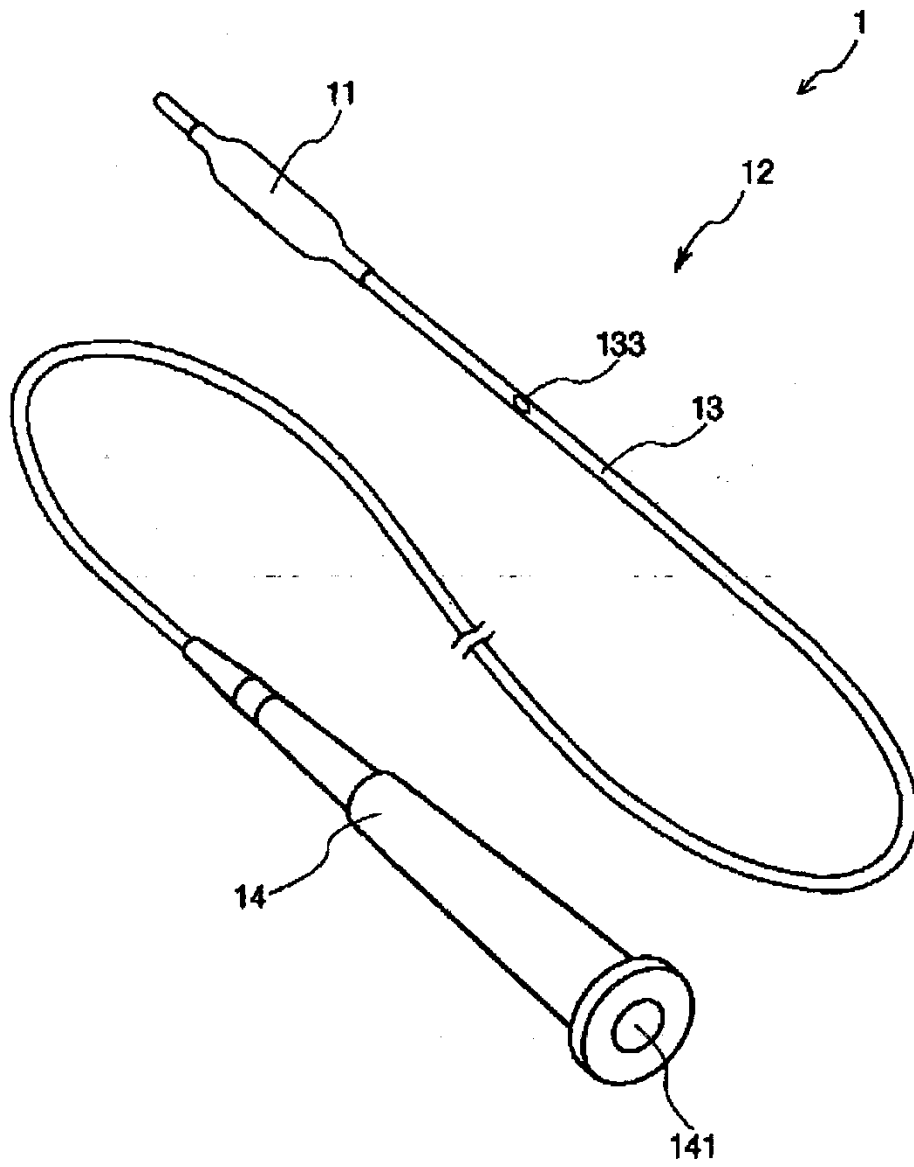


FIG. 1

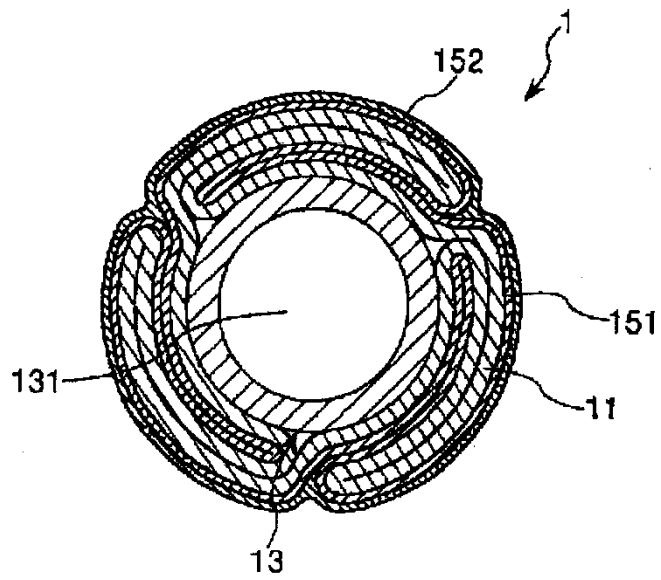


FIG. 2

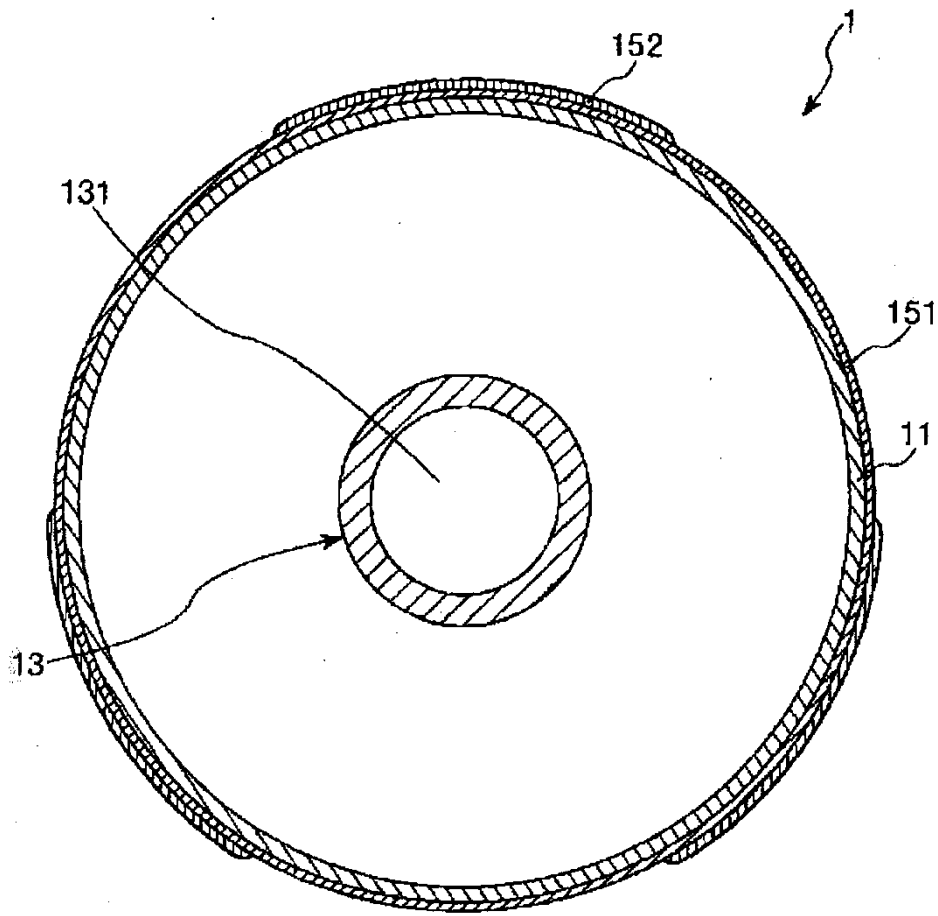


FIG. 3

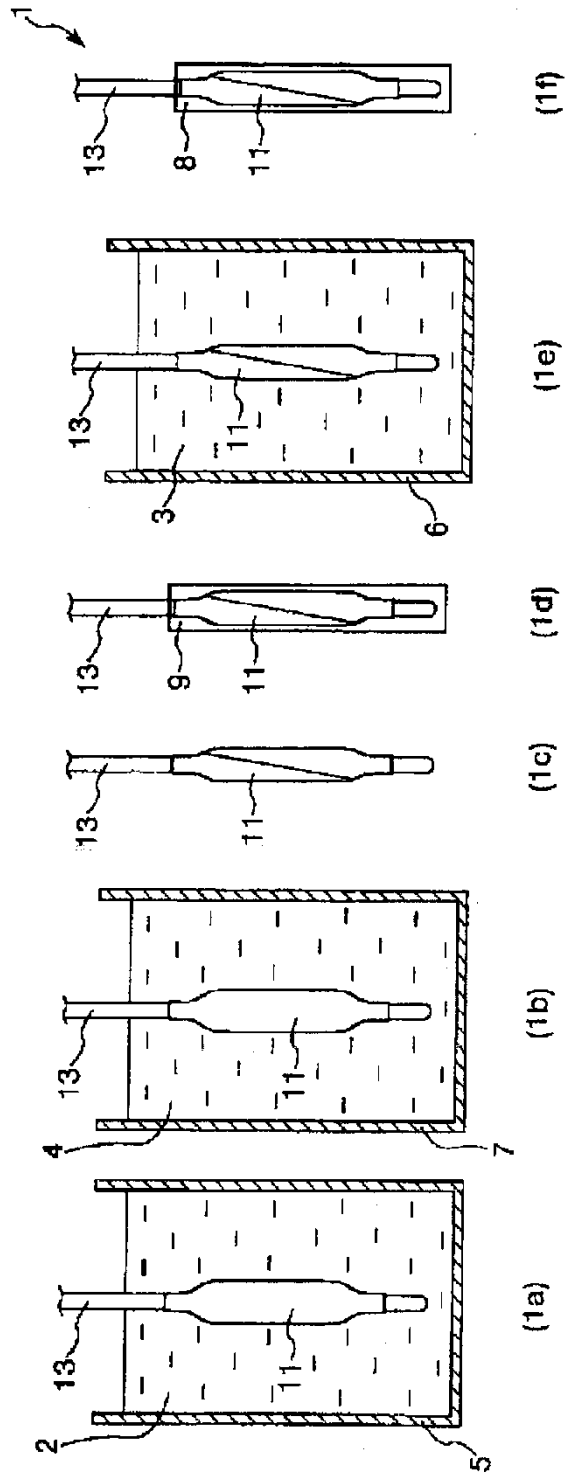


FIG. 4