

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 696**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11767584 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2621577**

54 Título: **Métodos para mejorar el rendimiento de una disposición de agujeros de catéter**

30 Prioridad:

29.09.2011 US 201113248483
01.10.2010 US 388646 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
21.08.2015

73 Titular/es:

BECTON DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

72 Inventor/es:

ADAMS, CHAD M.;
BURKHOLZ, JONATHAN KARL y
MCKINNON, AUSTIN JASON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 543 696 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

Métodos para mejorar el rendimiento de una disposición de agujeros de catéter

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada generalmente con sistemas y componentes de infusión vascular, incluidos los conjuntos de catéter y los dispositivos utilizados con los conjuntos de catéter. En particular, la presente invención está relacionada con métodos para mejorar el rendimiento de una disposición de agujeros de catéter para proporcionar mejores caudales de infusión, menores presiones de sistema y reducidas velocidades de chorro de salida de catéter.

Los dispositivos de acceso vascular se utilizan para comunicar fluidos con la anatomía de un paciente. Por ejemplo, los dispositivos de acceso vascular, tales como los catéteres, se utilizan comúnmente para infundir fluidos, tal como una solución salina, diversos medicamentos y/o nutrición parenteral total, en un paciente, para extraer sangre de un paciente y/o para monitorizar diversos parámetros del sistema vascular del paciente.

Diversas circunstancias clínicas, incluido un traumatismo masivo, procedimientos quirúrgicos importantes, quemaduras masivas, y ciertos estados de enfermedad, tales como la pancreatitis y la cetoacidosis diabética, pueden producir un profundo agotamiento del volumen circulatorio. Este agotamiento puede ser causado por la pérdida real de sangre o por un desequilibrio de fluidos internos. En estos entornos clínicos, frecuentemente es necesario infundir sangre y/u otro fluido rápidamente en un paciente para prevenir consecuencias graves.

Adicionalmente, puede ser deseable la capacidad de inyectar grandes cantidades de fluido de manera rápida para otros ciertos procedimientos diagnósticos y médicos. Por ejemplo, algunos procedimientos de imaginología de diagnóstico utilizan una mejora por medios de contraste para mejorar la obvedad de la lesión en un esfuerzo por aumentar un diagnóstico temprano. Estos procedimientos necesitan que una bomba especial "inyector eléctrico" inyecte intravenosamente unos medios de contraste viscosos con caudales muy altos, lo que estabiliza un bolo de contraste o pequeño tapón de medios de contraste en la corriente sanguínea del paciente, lo que tiene como resultado una mejor calidad de imagen.

Los procedimientos de inyección eléctrica generan altas presiones dentro del sistema de infusión, requiriendo de ese modo unos especiales dispositivos de acceso vascular, juegos de prolongación, juegos de transferencia de medios, jeringas de bomba y jeringas de medios de contraste en bruto o previamente rellenas. A medida que se aumenta la concentración (y de ese modo la viscosidad) y la tasa de inyección de los medios de contraste, la densidad de bolo también aumenta, lo que tiene como resultado una mejor calidad de imagen por atenuación de tomografía computarizada (TC). Por lo tanto, una tendencia actual en la sanidad es el aumento de la densidad de bolo de los medios de contraste por el aumento de la concentración de los medios de contraste y la tasa a la que se infunden los medios en el paciente, todo lo cual en última instancia aumenta los requisitos de presión de sistema.

Las tasas de infusión intravenosa pueden definirse ya sea como rutina, generalmente hasta 999 centímetros cúbicos por hora (cm^3/h), o rápida, generalmente entre aproximadamente 999 cm^3/h y 90000 cm^3/h (1,5 litros por minuto) o más. Para algunos procedimientos diagnósticos que utilizan medios de contraste, se necesita una tasa de inyección de aproximadamente 1 a 10 ml/segundo para garantizar suficiente concentración de bolo.

Las inyecciones eléctricas de medios viscosos a esta tasa de inyección producen una significativa contrapresión dentro del sistema de infusión que comúnmente tiene como resultado el fallo de los componentes de sistema de infusión.

Tradicionalmente, una terapia de infusión rápida conlleva el uso de un catéter intravenoso conectado a una bomba peristáltica y una fuente de fluido. A un paciente se le infunde cuando una parte de extremidad es insertada en el sistema vascular del paciente y la bomba fuerza a un fluido a través del catéter y adentro de una vena del paciente. Las terapias actuales de infusión rápida utilizan un catéter y una extremidad de catéter con unas geometrías idénticas a las utilizadas con las tasas tradicionales de infusión de rutina. Estas geometrías incluyen una extremidad de catéter en disminución de tal manera que el fluido acelera a medida que se mueve a través de la extremidad de catéter y sale dentro del sistema vascular de un paciente. Esta aceleración el fluido infundido no es deseable por varias razones.

Por ejemplo, el catéter en disminución tiene como resultado una mayor contrapresión para el resto del conjunto de catéter. Este efecto no es deseable debido a las limitaciones de la capacidad de bombeo de la bomba de infusión así como la limitada integridad estructural de los componentes y subcomponentes del sistema de infusión. Por ejemplo, si la contrapresión se vuelve demasiado grande, el rendimiento de la bomba puede disminuir y ciertos sellos o conexiones dentro del sistema de infusión pueden fallar. Adicionalmente, la aceleración de fluido en la extremidad de catéter tiene como resultado una fuerza de retroceso que puede hacer que la extremidad de catéter se desplace dentro de la vena del paciente, desplazando de ese modo el catéter y/o dañando la vena de paciente y/o el lugar de

inyección. La aceleración de fluido también aumenta la velocidad de chorro de la sustancia de infusión en la extremidad del catéter. En algunos procedimientos, el chorro de fluido puede perforar la pared de la vena del paciente, llevando de ese modo a una extravasación o infiltración. Esto no solo es incómodo y doloroso para el paciente, sino que la infiltración también puede impedir que el paciente reciba la terapia necesaria.

Por consiguiente, el problema de aumento de velocidad de una sustancia de infusión durante procedimientos de infusión rápida sigue sin resolver. De este modo, la presente descripción presenta unos sistemas y métodos para reducir la velocidad de salida de una sustancia de infusión mientras se mantiene una mayor tasa de infusión, como es deseable durante los procedimientos de infusión rápida.

El documento US 3.828.767 y el documento CA 1 323 537 describen un catéter periférico que comprende un cuerpo tubular con unos agujeros de difusión a través de la pared del cuerpo tubular.

El documento WO 99/37341 describe una cánula formada por un material de refuerzo revestido que se enrolla alrededor de una luz de dicha cánula.

Un método según lo definido en el preámbulo de la reivindicación 1 se conoce a partir del documento WO 93/23105, que es la técnica anterior más cercana.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

Los sistemas y los métodos de la presente descripción han sido desarrollados en respuesta a los problemas y las necesidades en la técnica que aún no han sido resueltos totalmente por los sistemas y los métodos de infusión disponibles en la actualidad. De este modo, estos sistemas y métodos han sido desarrollados para procedimientos de infusión rápida más seguros y más eficientes.

Un aspecto de la presente invención proporciona un dispositivo de acceso vascular mejorado para el uso en combinación con un sistema de infusión vascular capaz de administrar rápidamente una sustancia de infusión en el sistema vascular de un paciente. El dispositivo de acceso vascular generalmente incluye un catéter intravenoso configurado para acceder al sistema vascular de un paciente. El catéter intravenoso se acopla al sistema de infusión vascular a través de una sección de tubo intravenoso. El material del catéter intravenoso puede incluir un polímero o material metálico compatible con los procedimientos de infusión.

La parte de extremidad del catéter intravenoso está modificada para incluir una pluralidad de agujeros de difusión. La parte de extremidad generalmente comprende un perfil en disminución, en donde las superficies exterior e interior de la extremidad son en disminución hacia el extremo distal del catéter. La superficie exterior en disminución proporciona una transición suave entre el diámetro estrecho de la abertura de extremidad de catéter y el diámetro más grande del tubo de catéter. De este modo, a medida que se introduce la extremidad del catéter en la vena de un paciente, la superficie exterior en disminución facilita la inserción del catéter a través del agujero de acceso. La superficie interior en disminución se proporciona generalmente para contactar apretada con la superficie exterior de la aguja introductora alojada dentro de la luz del catéter. La aguja introductora se proporciona para crear una abertura en la vena del paciente a través de la que se inserta la extremidad de catéter. La superficie interior en disminución garantiza un sellado apretado entre la superficie interior del catéter y la superficie exterior de la aguja. Tras la colocación del catéter, la aguja introductora es retirada.

A medida que pasa una sustancia de infusión a través de la parte en disminución de la superficie interior, el flujo de fluido de la sustancia de infusión se acelera debido a la disminución de volumen a través de la extremidad en disminución. De este modo, a través del grosor de pared del catéter intravenoso hay formada una pluralidad de agujeros de difusión para proporcionar una pluralidad de caminos a través de la pared del catéter intravenoso. De este modo, a medida que la sustancia de infusión fluye a través del catéter hacia la extremidad del catéter, una parte del flujo total a través del catéter es desviada a través de los agujeros de difusión en lugar de a través de la abertura principal de la extremidad de catéter. Como tal, la presión dentro del sistema de infusión se reduce en comparación con los sistemas que incorporan un catéter intravenoso estándar. Adicionalmente, la pluralidad de agujeros de difusión reduce la velocidad de chorro emitida desde la extremidad del catéter, permitiendo de ese modo el aumento de caudal según sea necesario para algunos procedimientos diagnósticos sin daños adicionales a la pared de la vena.

Los agujeros de difusión están dispuestos en la extremidad de catéter en una disposición escalonada de tal manera que un agujero de difusión aguas arriba está desalineado con un agujero aguas abajo. Como tal, el flujo de fluido de una sustancia de infusión desde un agujero de difusión aguas abajo no se ve perturbado por el flujo de fluido de una sustancia de infusión que se emite desde un agujero de difusión aguas arriba. Esta característica proporciona un mayor rendimiento de flujo a través de los agujeros de difusión aguas abajo.

Un primer conjunto de agujeros de difusión está dispuesto en un primer anillo anular en una posición axial aguas arriba de la extremidad de catéter. Un segundo conjunto de agujeros de difusión está dispuesto además en un

segundo anillo anular en una posición axial de la extremidad de catéter que está aguas abajo del primer anillo anular. Los agujeros del primer anillo anular están escalonados desde los agujeros del segundo anillo anular para estar generalmente desalineados. En otros ejemplos, los agujeros del primer anillo anular están escalonados axialmente respecto los agujeros del segundo anillo anular de aproximadamente 15° a aproximadamente 60°.

5 Finalmente, en algunos ejemplos, los agujeros del primer anillo anular están escalonados axialmente respecto los agujeros del segundo anillo anular aproximadamente 45°.

Los agujeros de difusión se proporcionan a través de la pared de catéter con un ángulo de perforación predeterminado. Específicamente, los agujeros de difusión de la presente invención incluyen una superficie de pared interior que puede estar angulada con respecto a la superficie interior de la luz del catéter. En algunos ejemplos, la superficie interior de un agujero de difusión está orientada con un ángulo agudo con respecto a la superficie interior de la luz de catéter. En otras realizaciones, la superficie interior del agujero de difusión está orientada con un ángulo de aproximadamente 15° a aproximadamente 75° con respecto a la superficie interior de la luz de catéter. En algunos ejemplos, el ángulo de perforación del agujero de difusión se selecciona para optimizar el rendimiento de flujo a través del agujero de difusión, la tensión de catéter dentro de la vena, colocación centralizada de la extremidad de catéter dentro de la vena, y reducción de la presión de sistema y la velocidad de chorro de extremidad dentro de un sistema de infusión.

La presente invención incluye además unos métodos como se describe en las reivindicaciones, para fabricar un catéter intravenoso para difundir una sustancia de infusión. Algunos métodos incluyen las etapas de proporcionar un catéter intravenoso y formar una pluralidad de agujeros escalonados a través del grosor de pared del catéter intravenoso. Algunos métodos de la presente invención incluyen además el uso de un taladro láser para proporcionar los diversos agujeros escalonados.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

Con el fin de que se comprenda fácilmente la manera con la que se obtienen las características y las ventajas antes mencionadas y otras de la invención, se preparará una descripción más particular de la invención descrita brevemente antes, por referencia a realizaciones específicas de la misma que se ilustran en los dibujos adjuntos. Estos dibujos representan sólo unos ejemplos y por lo tanto no se deben considerar como que limitan el alcance de la invención.

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema de infusión según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 2 es una vista en perspectiva detallada de un catéter según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 3A es una vista en perspectiva de una extremidad de catéter según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 3B es una vista lateral en sección transversal de la extremidad de catéter de la Figura 3A según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 4A es una vista en perspectiva de una extremidad de catéter según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 4B es una vista lateral en sección transversal de una extremidad de catéter según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 5 es una representación gráfica de las velocidades de extremidad de chorro a diversos caudales según unos ejemplos representativos de la presente invención.

La Figura 6 es una representación gráfica de presiones de sistema a diversos caudales según unos ejemplos representativos de la presente invención.

La Figura 7, mostrado en las partes A y B, ilustra un cuerpo de tubo de catéter que tiene un material de franja extruído según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 8, mostrado en las partes A y B, ilustra un cuerpo de tubo de catéter que tiene una pluralidad de agujeros de difusión según un ejemplo representativo de la presente invención.

La Figura 9 ilustra un cuerpo de tubo de catéter después de un procedimiento de creación de extremidad según un ejemplo representativo de la presente invención.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los ejemplos preferidos actualmente de la presente invención se entenderán mejor por referencia a los dibujos, en donde los números de referencia semejantes indican elementos idénticos o funcionalmente semejantes. Se entenderá perfectamente que los componentes de la presente invención, tal como se describen e ilustran generalmente en las figuras de esta memoria, podrían disponerse y diseñarse con una gran variedad de configuraciones diferentes. De este modo, la siguiente descripción más detallada, tal como se representa en las figuras, no está pensada para limitar el alcance de la invención tal como se reivindica, sino que solamente es representativa de las realizaciones actualmente preferidas de la invención.

Los sistemas y métodos de la presente invención están diseñados generalmente para el uso en combinación con un sistema de infusión vascular capaz de administrar rápidamente una sustancia de infusión en el sistema vascular de un paciente. Haciendo referencia ahora a la Figura 1, se muestra un sistema de infusión vascular 100 según una realización representativa de la presente invención. Los sistemas de infusión de este tipo están configurados comúnmente para funcionar a presiones internas de hasta 13789 kPa (2000 psi). Muchos sistemas funcionan en el intervalo de 517 a 13789 kPa (75 a 2000 psi), mientras que dispositivos específicos de este tipo funcionan a 689, 1379 y 2068 kPa (100, 200 y 300 psi). El sistema de infusión vascular 100 comprende un dispositivo de acceso vascular 112 acoplado a una bomba inyectora 120 a través de un juego prolongador en espiral 130. En algunos ejemplos, el sistema de infusión 100 comprende además un dispositivo de seguridad 140 colocado entre el dispositivo de acceso vascular 112 y la bomba inyectora 120. En algunas realizaciones, se proporciona un dispositivo de seguridad 140 para ocluir automáticamente el recorrido de flujo del sistema de infusión 100, impidiendo de ese modo un excesivo aumento de presión en los componentes de infusión aguas abajo.

Una bomba inyectora 120 generalmente comprende un aparato de bombeo de fluido configurado para administrar rápidamente una sustancia de infusión, tal como sangre, medicamentos y agentes de contraste de escáner de TC al sistema vascular de un paciente. Unas sustancias de infusión deseadas también pueden incluir diversos fluidos a menudo de alta viscosidad según sea necesario para los procedimientos médicos o diagnósticos. En algunos ejemplos, la bomba inyectora 120 comprende un inyector eléctrico capaz de administrar una sustancia de infusión a un paciente con caudales de aproximadamente 10 mL/h a aproximadamente 1200 mL/h. En algunas realizaciones, es deseable un alto caudal de infusión para los procedimientos médicos que requieren mejor densidad de bolo de una sustancia de infusión en un sistema vascular de un paciente. Por ejemplo, una tendencia en los procedimientos de imagenología diagnóstica es utilizar una mejora de medios de contraste, que requiere empujar unos medios de contraste más viscosos adentro de un paciente con un mayor caudal, lo que de ese modo tiene como resultado una mayor calidad de imagen. De este modo, en algunos ejemplos, se selecciona una bomba inyectora 120 y un dispositivo de acceso vascular 112 para lograr de manera compatible un caudal de infusión deseado.

Un juego prolongador en espiral 130 generalmente comprende un tubo de polímero flexible o semiflexible configurado para administrar una sustancia de infusión desde la bomba inyectora 120 al dispositivo de acceso vascular 112. El juego prolongador 130 incluye un primer acoplador 132 para conectar el juego prolongador 130 a un dispositivo aguas abajo 112 o 140. El juego prolongador 130 también incluye un segundo acoplador 134 para conectar el juego prolongador 130 a la bomba inyectora 120. Una configuración en espiral del juego prolongador 130 generalmente impide el retorcimiento o la oclusión del juego 130 durante los procedimientos de infusión. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que el juego prolongador 130 puede incluir cualquier configuración capaz de administrar eficientemente una sustancia de infusión desde una bomba inyectora 120 al paciente a través de un dispositivo de acceso vascular 112. En algunos ejemplos, el juego prolongador 130 está acoplado entre una jeringa y un dispositivo de acceso vascular por lo que una sustancia de infusión es inyectada manualmente en un paciente. En otros ejemplos, el sistema de infusión comprende solo una jeringa y un dispositivo de acceso vascular, según la presente invención.

El dispositivo de acceso vascular 112 generalmente comprende un catéter intravenoso periférico 114. Un catéter intravenoso periférico 114 según la presente invención generalmente comprende un catéter corto o truncado (usualmente de 13 mm a 52 mm) que es insertado en una pequeña vena periférica. Los catéteres intravenosos periféricos 114 se diseñan típicamente para una colocación temporal. La corta longitud del catéter 114 facilita una colocación conveniente del catéter pero lo hace propenso a un desprendimiento prematuro respecto la vena debido al movimiento del paciente y/o a fuerzas de retroceso experimentadas durante los procedimientos de infusión. Además, a diferencia de los catéteres periféricos centrales o de línea media, los catéteres intravenosos periféricos 114 según la presente invención comprenden una extremidad en disminución 146 de catéter para adaptarse al uso con una aguja introductora (no se muestra) diseñada para ayudar en la inserción del catéter 114.

Una aguja introductora típicamente es insertada a través del catéter 114 de tal manera que una extremidad de la aguja se extiende más allá de la extremidad en disminución 146. La geometría en disminución de la extremidad en disminución 146 se conforma apretadamente a la superficie exterior de la aguja introductora. Pero la superficie exterior y la superficie interior de la extremidad 146 son en disminución hacia el extremo distal del catéter 114. La superficie exterior de la extremidad 146 es en disminución para proporcionar una transición suave desde el perfil más pequeño de la aguja introductora al perfil más grande del diámetro exterior del catéter. La inserción de la aguja introductora en la vena del paciente proporciona una abertura en la vena a través de la que se inserta la extremidad en disminución 146 del catéter 114. La superficie exterior en disminución de la extremidad 146 permite una fácil inserción del catéter 114 en la abertura. Una vez que el catéter intravenoso periférico 114 está insertado en la vena del paciente, la aguja introductora (no se muestra) se retira de la luz del catéter 114 para permitir la infusión a través del catéter 114.

La superficie interior en disminución de la extremidad 146 proporciona un sellado seguro entre la superficie interior de la extremidad 146 de catéter y la superficie exterior de la aguja introductora (no se muestra). Adicionalmente, la superficie interior en disminución de la extremidad 146 provoca una aceleración de la sustancia de infusión dentro de

la luz del catéter a medida que la sustancia de infusión se acerca y fluye a través de la extremidad 146 de catéter. Con relación a las Figuras 3B y 4B más adelante se proporcionan cuestiones específicas acerca de las geometrías de la superficie interior en disminución de la extremidad 146. Tras un procedimiento de infusión, el catéter intravenoso periférico 114 simplemente se retira de la vena y se desecha.

Una sustancia de infusión deseada, típicamente, se administra al catéter 114 a través de una sección de tubo intravenoso 116 acoplada al catéter 114. En algunos ejemplos, un adaptador-Y 118 está acoplado a un extremo del tubo 116 opuesto al catéter 114, que permite al dispositivo de acceso vascular 112 ser acoplado al resto del sistema de infusión vascular 100. Un experto en la técnica apreciará las posibles variaciones y características específicas de los dispositivos de acceso vascular disponibles 112, como se utilizan comúnmente en las profesiones médica y de investigación. Por ejemplo, en algunos ejemplos, un catéter 114 según la presente invención puede incluir lugares de acceso, pinzas, líneas intravenosas paralelas, válvulas, acopladores, agujas introductoras, revestimientos y/o materiales adicionales según se desee para ajustarse a una aplicación específica.

Haciendo referencia ahora a la Figura 2, se muestra un catéter 214 según unos ejemplos representativos de la presente invención. El catéter 214 generalmente comprende un adaptador 218 de catéter configurado para alojar un miembro de cuerpo tubular 220. El adaptador 218 de catéter incluye además un orificio de entrada 230 que está acoplado a una sección del tubo intravenoso 216. La sección de tubo intravenoso 216 está acoplada además a unos componentes de infusión aguas arriba, como se muestra y como se describe arriba con relación a la Figura 1.

El adaptador 218 de catéter facilita la administración de una sustancia de infusión dentro del tubo intravenoso 216 a un paciente a través del miembro de cuerpo tubular 220. Una luz interior del adaptador 218 de catéter está en comunicación de fluidos con una luz interior del tubo intravenoso 216 y una luz interior del miembro de cuerpo tubular 220. En algunos ejemplos el adaptador 218 de catéter comprende además un orificio de acceso 222. El orificio de acceso 222 se proporciona generalmente para permitir un acceso directo a la luz interior del adaptador 218 de catéter. En algunas realizaciones, al orificio de acceso 222 se accede a través de una aguja y una jeringa para administrar una sustancia de infusión a un paciente a través del miembro de cuerpo tubular 220. En otros ejemplos, una aguja introductora o alambre de guía se inserta en el orificio de acceso 222 y se hace avanzar a través de la luz interior del miembro de cuerpo tubular 220. En algunos ejemplos, una parte de extremidad de la aguja introductora o alambre de guía (no se muestra) se extiende más allá de una parte de extremidad 240 del miembro de cuerpo tubular 220. Como tal, la parte de extremidad de la aguja introductora o alambre de guía puede proporcionar una abertura hacia el sistema vascular de un paciente en el que se inserta el miembro de cuerpo tubular 220. Tras la colocación del miembro de cuerpo tubular 220 en la vena del paciente, al aguja introductora o alambre de guía se retiran del orificio de acceso 222, estableciendo de ese modo una comunicación de fluidos entre el miembro de cuerpo tubular 220, el adaptador 218 de catéter y el tubo intravenoso 216.

En algunos ejemplos, el miembro de cuerpo tubular 220 comprende un catéter intravenoso. El catéter intravenoso 220 generalmente comprende un material biocompatible flexible o semiflexible, como se utiliza comúnmente en la técnica. En algunas realizaciones, el catéter intravenoso 220 comprende un material de polímero, tal como polipropileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), politetrafluoretileno y similares. En otros ejemplos, el catéter intravenoso 220 comprende un material metálico, tal como acero quirúrgico, titanio, acero al cobalto y similares.

El miembro de cuerpo tubular 220 puede comprender cualquier longitud, en el que la longitud se selecciona sobre la base de la aplicación pretendida del catéter 214. Para algunas aplicaciones, el miembro de cuerpo tubular 220 se inserta en una vena periférica del paciente. En otras aplicaciones, el miembro de cuerpo tubular 220 se inserta en una vena central del paciente. Para aplicaciones de infusión rápida, la parte de extremidad 240 del miembro de cuerpo tubular 220 está modificada para incluir una pluralidad de agujeros de difusión 250. Los agujeros de difusión 250 generalmente se proporcionan para desviar fluido desde el canal principal del flujo a través de la luz interior del miembro de cuerpo tubular 220. Como tal, los agujeros de difusión 250 ralentizan eficazmente el chorro de sustancia de infusión que se emite desde la extremidad 240 de catéter durante los procedimientos de infusión rápida. Adicionalmente, la pluralidad de agujeros de difusión 250 aumenta el área acumulada de la abertura 242 de extremidad de catéter para aliviar la presión total en el sistema de infusión vascular 100.

Haciendo referencia ahora a la Figura 3A, se muestra una parte extrema distal 320 de un catéter intravenoso 314, según unos ejemplos representativos de la presente invención. Como se ha tratado anteriormente, una superficie externa de la extremidad 340 es en disminución para proporcionar una transición gradual desde la abertura 342 de catéter de la extremidad 340 al diámetro del cuerpo de catéter 314. En algunas realizaciones, la extremidad 340 del catéter intravenoso 314 está modificada para incluir una pluralidad de agujeros laterales 350. Los agujeros laterales 350 se colocan generalmente en la extremidad en disminución 340 del catéter 314 para proporcionar un acceso a través del que puede emitirse una sustancia de infusión dentro del catéter 314. El área superficial de los agujeros laterales 350 se combina con el área superficial de la abertura 342 de luz para aumentar el área superficial total a través de la que puede emitirse una sustancia de infusión desde la extremidad 340 del catéter intravenoso 314. Los agujeros laterales 350 están organizados anularmente en la extremidad 340 del catéter intravenoso 314 para

alinearse a unos agujeros adyacentes a lo largo de un eje común 360. Como tal, un agujero aguas arriba 356 está alineado directamente con los agujeros aguas abajo 358.

Haciendo referencia ahora a la Figura 3B, se muestra una vista en sección transversal del catéter intravenoso 314 de la Figura 3A. Como se ha tratado previamente, una parte 334 de la superficie interna de la extremidad 340 es en disminución, lo que provoca una aceleración en el flujo de fluido 390 a través de la extremidad 340. Los agujeros laterales 350 del catéter intravenoso 314 están formados a través de la pared 354 de catéter de tal manera que una superficie interior 364 de cada agujero 350 está orientada con un ángulo 370 de aproximadamente 90° con respecto a una superficie interior 382 de la luz 380 de catéter. Los agujeros laterales 350 generalmente están colocados dentro de la parte en disminución 334 de la extremidad 340 de tal manera que a medida que aumenta la velocidad del flujo de fluido 390 a través de la parte en disminución 334, se permite a una sustancia de infusión 394 ser emitida a través de los agujeros laterales 350. A medida que se emite la sustancia de infusión a través de los agujeros laterales 350, se disminuye la presión de fluido dentro de la luz 380. Adicionalmente, a medida que se emite sustancia de infusión a través de los agujeros laterales 350, la velocidad de chorro de extremidad de la sustancia de infusión también disminuye.

El análisis de dinámica de fluidos computacional de los agujeros laterales a 90° 350 revela que el flujo de fluido 390 solo utiliza una primera mitad 374 de cada sección transversal de agujero 350. En algunas realizaciones, una segunda mitad 376 de la sección transversal de los agujeros laterales a 90° 350 comprende una contracorriente de recirculación 392. Por lo tanto, en algunos ejemplos la configuración del agujero lateral a 90° 350 puede demostrar aproximadamente un cincuenta por ciento de rendimiento de flujo a través de cada agujero lateral 350.

Haciendo referencia ahora a la Figura 4A, se muestra una parte extrema distal 420 de un catéter intravenoso 414, según una realización representativa de la presente invención. El catéter intravenoso 414 ha sido modificado para incluir una pluralidad de agujeros de difusión escalonados 450. Un experto en la técnica apreciará que el número y las dimensiones de los agujeros de difusión 350 y 450 pueden variarse y ajustarse para lograr un caudal deseado, una reducción en la velocidad de chorro de extremidad, una reducción del daño vascular y un aumento de densidad de bolo. Los agujeros de difusión 350 y 450 se proporcionan generalmente mediante métodos de fabricación conocidos en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones la pluralidad de agujeros de difusión 350 y 450 se proporcionan con un taladro láser.

En algunos ejemplos, una disposición seleccionada de los agujeros de difusión 450 aumenta la distancia entre agujeros adyacente 450 fortaleciendo de ese modo estructuralmente la extremidad 440 del catéter intravenoso 414 en comparación con algunas disposiciones lineales de agujeros. En otros ejemplos, una disposición seleccionada de los agujeros de difusión 450 reestructura la sustancia de infusión emitida desde los agujeros de difusión 450 reduciendo de ese modo la energía necesaria para desviar el flujo total desde la corriente principal de la luz 490 de catéter en los agujeros de difusión 450.

Por ejemplo, los agujeros de difusión 450 han sido dispuestos en una configuración escalonada, como se muestra. Por consiguiente, un agujero aguas arriba 456 está desalineado con un agujero adyacente aguas abajo 458. Además, un agujero aguas abajo 458 está desalineado con un agujero adyacente aguas abajo 460. En algunos ejemplos, un agujero aguas arriba 456 está alineado directamente con un agujero aguas abajo 460 a lo largo de un eje común 480. En otros ejemplos, un agujero aguas arriba 456, un agujero aguas abajo 458 y un agujero aguas abajo 460 están desalineados entre sí, de tal manera que ninguno de los agujeros está alineado a lo largo de un eje común. En algunos ejemplos, un agujero aguas arriba 456 está escalonado axialmente desde un agujero aguas abajo 458 de aproximadamente 15° a aproximadamente 60°. Finalmente, en algunos ejemplos, un agujero aguas arriba 456 está escalonado axialmente desde un agujero aguas abajo 458 a aproximadamente 45°.

Los agujeros de difusión 450 están organizados anularmente en la parte en disminución de la extremidad 440 del catéter intravenoso 414 en una configuración escalonada, como se ha tratado previamente. Un primer anillo anular 402 comprende una pluralidad de agujeros de difusión 450 que forman un primer anillo aguas arriba de agujeros de difusión. En algunos ejemplos, los agujeros del primer anillo anular 402 están espaciados axialmente una distancia igual desde los agujeros adyacentes del primer anillo anular 402. En otros ejemplos se aplica un espaciamiento axialmente no uniforme a los agujeros del primer anillo anular 402. En algunos ejemplos, se proporciona un segundo anillo anular 404 aguas abajo del primer anillo anular 402, los agujeros de difusión del segundo anillo anular 404 están colocados escalonadamente con respecto a los agujeros de difusión del primer anillo anular 402. Finalmente, en algunos ejemplos, se proporciona un tercer anillo anular 406 aguas abajo del segundo anillo anular 404, los agujeros de difusión del tercer anillo anular 406 están colocados escalonadamente con respecto a los agujeros de difusión del segundo anillo anular 404.

Entre agujeros adyacentes del primer anillo anular 402 se proporciona una holgura 424. En algunos ejemplos, la holgura 424 se proporciona para dar cabida a la anchura del agujero aguas abajo 458, de tal manera que el agujero aguas abajo 458 y la holgura 424 están alineadas a lo largo de un eje común (no se muestra). Además, se proporciona una holgura aguas abajo 428 para dar cabida a la anchura del agujero aguas arriba 466, de tal manera

que el agujero aguas arriba 466 y la holgura aguas abajo 428 están alineadas a lo largo de un eje común (no se muestra). La alineación axial de la holgura aguas arriba 424 y el agujero aguas abajo 458 impide el efecto de estela debido a la ausencia de un agujero de difusión directamente aguas arriba del agujero aguas abajo 458. Similarmente, la alineación axial de la holgura aguas abajo 428 y el agujero aguas arriba 466 impide el efecto de estela debido a la ausencia de un agujero de difusión directamente aguas abajo del agujero aguas arriba 466.

La configuración escalonada del primer, el segundo y el tercer anillo anular 402, 404 y 406 proporciona una holgura alargada 426 que forma un espacio entre un agujero de difusión aguas arriba 452 del primer anillo anular y un agujero de difusión aguas abajo alineado axialmente 454 del tercer anillo anular 406. La longitud de la holgura alargada 426 generalmente proporciona suficiente distancia entre un agujero de difusión aguas arriba 452 y un agujero de difusión aguas abajo 454, de modo que la presión de fluido de una sustancia de infusión desde el agujero aguas arriba 452 es aproximadamente igual a la presión de fluido de una sustancia de infusión desde un agujero aguas abajo 454. De este modo, la configuración escalonada de los agujeros de difusión 450 garantiza un igual rendimiento de flujo desde los agujeros de difusión aguas arriba y aguas abajo 452 y 454.

En algunos ejemplos, los agujeros de difusión 450 se forman a través de la pared 474 de catéter de tal manera que una superficie interior 464 de cada agujero 450 está orientada con un ángulo 470 que es agudo con respecto a una superficie interior en disminución 482 de la luz 490 de catéter, como se muestra en la Figura 4B. En algunos ejemplos, el ángulo 470 es de aproximadamente 15° a aproximadamente 75°. En otros ejemplos, el ángulo 470 es de aproximadamente 45°.

EJEMPLOS

Para disminuir la cantidad de medios de contraste necesarios para un diagnóstico, es necesario aumentar la concentración de medios de contraste por unidad de volumen de sangre por el aumento del caudal volumétrico de los medios de contraste sin aumentar la velocidad de extremidad de catéter. Los elementos de la presente invención logran estos objetivos requeridos, como se demuestra en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Comparación de velocidad de chorro de extremidad

Las velocidades de chorro en la extremidad de un catéter estándar superan los 25,4 m/s (1000 pulgadas/s) para una configuración de caudal volumétrico de 5 ml/s, que tiene como resultado un gran fuerza aplicada a la pared de vena de un paciente. Esta fuerza es traicionera para los pacientes sin una estructura de vena óptima, lo que aumenta la probabilidad de extravasación o daño de íntima con el aumento del caudal.

Las velocidades de chorro de extremidad de un catéter estándar 22 GA x 1,00" (V_tip Actual) se compararon con un catéter 22 GA x 1,00" (V_tip Ej. 1 - V_tip Ej. 4) modificado para incluir una pluralidad de agujeros de difusión, como se describe con relación a las Figuras 4A y 4B, de arriba. Se probaron cuatro muestras del catéter modificado con caudales de 1 ml/s, 2 ml/s, 3 ml/s, 4 ml/s y 5 ml/s. Se registró la velocidad de chorro de extremidad para cada muestra y se comparó con la velocidad de chorro del catéter estándar en cada caudal. El experimento demostró que la velocidad de chorro de extremidad total del catéter modificado se disminuyó un 36 % sobre el catéter estándar. Los resultados del experimento se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 2: Comparación de presión de sistema

Las presiones internas dentro de un sistema de infusión se compararon entre un sistema de infusión utilizando un catéter estándar 22 GA x 1,00" y un sistema de infusión utilizando un catéter 22 GA x 1,00" (P_inj #1 - P_inj #2) modificado para incluir una pluralidad de agujeros de difusión, como se describe con relación a las Figuras 4A y 4B, de arriba.

La presión de sistema se midió dentro de cada bomba de infusión (P_inj Actual, P_inj 1 y P_inj 2) y dentro de la luz interior de cada catéter (P_sept Actual, P_sept 1 y P_sept 2). La presión de sistema se probó y se registró con caudales de 1 ml/s, 2 ml/s, 3 ml/s, 4 ml/s y 5 ml/s. Luego se hicieron gráficas de las presiones de sistema con cada caudal, como se muestra en la Figura 6.

Los resultados del experimento demostraron un aumento del caudal volumétrico por disminución de presión de sistema cerca del 30 %, con mayor reducción de presión dentro de la luz de los catéteres modificados.

Ejemplo 3: Análisis de dinámica de fluidos computacional

Se realizó un análisis de dinámica de fluidos computacional en un catéter estándar 22 GA x 1,00" modificado para incluir una pluralidad de agujeros de difusión perforados aproximadamente a 45° con respecto a la superficie de pared interior del catéter. El análisis reveló una desviación de un 6 % adicional del flujo total de la corriente principal a los agujeros de difusión, en comparación con un catéter estándar 22 GA x 1,00" que tiene una pluralidad de agujeros de difusión perforados a 90° con respecto a la superficie de pared interior del catéter. El análisis reveló además un aumento significativo del flujo de fluido 492 a través de la sección transversal del agujero de difusión 450, en comparación con los agujeros rectos del catéter estándar. Si bien los agujeros de difusión 450 de la presente invención mostraron una ligera contracorriente de recirculación 494, la contracorriente de recirculación 494

fue significativamente más débil comparada con la contracorriente de circulación 392 del catéter estándar. Una representación representativa del flujo de fluido 492 se muestra en la Figura 4B.

Ejemplo 5: Estabilización de catéter y centrado en vena

En los catéteres intravenosos periféricos estándar, la luz interior de los catéteres es en disminución hacia la extremidad del catéter, lo que tiene como resultado una fuerza de retroceso cuando la sustancia de infusión se acelera a través de la constricción. Esta fuerza es parecida a la fuerza sentida cuando se sostiene una manguera antiincendios. Al igual que una manguera antiincendios, una extremidad de catéter bajo una fuerza de retroceso compresiva es inestable y puede oscilar violentamente dentro de la vena (también conocido como latigazo del catéter) provocando daños en la vena, como se ha tratado anteriormente. Si se devuelve suficiente sustancia de infusión desde la dirección axial a través de los agujeros de difusión, entonces la fuerza de retroceso será negativa y realmente tirará de la extremidad de catéter creando tensión; el estado tensado de la extremidad de catéter proporciona una gran estabilidad al catéter insertado. Por lo tanto, en algunos ejemplos el ángulo de perforación se selecciona estratégicamente para el equilibrio entre el aumento de caudal a través de los agujeros de difusión y una disminución de la fuerza de retroceso en la extremidad de catéter al reducir la dirección axial de la sustancia de infusión a través de los agujeros de difusión.

El ángulo de perforación afecta además a la colocación del catéter dentro de la vena. Por ejemplo, cuando se inserta en una vena, el catéter venoso generalmente se extiende a través de la piel y dentro de la vena a aproximadamente 30°. Como tal, la extremidad del catéter venoso comúnmente se contrae y descansa contra la pared interior de la vena opuesta al lugar de inserción del catéter. A medida que aumenta el flujo de fluido, la alta velocidad de chorro desde la extremidad de catéter es ejercida directamente sobre la pared interior de la vena. Sin embargo, cuando la extremidad del catéter venoso es modificada para incluir unos orificios de difusión, la sustancia de infusión desviada que se emite desde los orificios de difusión empuja la extremidad de catéter alejándola de la pared de vena, lo que tiene como resultado una colocación centralizada de la extremidad de catéter dentro de la vena. De este modo, la velocidad de chorro desde la extremidad es dirigida adentro de la corriente de fluido de la vena en lugar de dentro de la pared de vena.

Se proporciona un método para fabricar un catéter periférico que tiene una pluralidad de agujeros de difusión. Algunos métodos proporcionan unas etapas por las que un cuerpo de tubo extruído 714 de catéter primero es cortado a longitudes deseadas, como se describe arriba y como se muestra en la Figura 7.

El cuerpo de tubo 714 de catéter comprende una extrusión continua que subsiguientemente se corta a la longitud final, determinada por el tipo de aplicación para la que se va a utilizar el cuerpo de tubo 714 de catéter. Un tubo de plástico, tal como el cuerpo de tubo 714 de catéter, se fabrica por extrusión de un polímero fundido a través de una matriz con la forma de perfil deseado. Por ejemplo, se puede utilizar una matriz para producir diversas formas tales como un cuadrado, un círculo, un rectángulo o un triángulo. Las secciones huecas usualmente se extruyen por colocación de una espiga o mandril dentro de la matriz y en la mayoría de los casos se aplica una presión positiva a las cavidades internas a través de la espiga.

En algunos ejemplos, se utiliza un proceso de coextrusión para proporcionar un material de franja, extruido 720. La coextrusión se refiere a la extrusión simultánea de múltiples capas de material. Este tipo de extrusión utiliza dos o más extrusoras para fundir y entregar una producción volumétrica estable de diferentes plásticos fundidos a un solo cabezal de extrusión que combina los materiales a la forma deseada. Los grosores de capa son controlados por las relativas velocidades y tamaños de las extrusoras individuales que entregan los materiales.

El cuerpo de tubo 714 de catéter puede ser producido por coextrusión, en donde una capa interior y una exterior de material de polímero claro fundido son extruidas a través de una extrusora interior y una exterior hacia un único cabezal redondo de extrusión. También puede haber una espiga centrada dentro de la extrusora interior para proporcionar una luz 730 para el cuerpo de tubo 714 de catéter. También puede colocarse una extrusora media entre las extrusoras interior y exterior por la que un material de rigidez fundido puede ser extruído e incrustado entre las capas interior y exterior para proporcionar material de franja 720. En algunos ejemplos, el material de franja 720 comprende un material radio-opaco. En otros ejemplos, el material de franja 720 comprende un material que tiene mayor densidad que el material restante del cuerpo de tubo 714 de catéter.

En algunos ejemplos, una posición rotacional de la extrusora media está fija, proporcionando de ese modo un material de franja extruído 720 configurado linealmente. En otras realizaciones, la extrusora media está colocada rotatoriamente entre las extrusoras interior y exterior. Como tal, la extrusora media puede rotar independiente de las extrusoras interior y exterior, permitiendo de ese modo al material de franja 720 ser incrustado entre las capas interior y exterior con configuraciones no lineales, tal como una configuración helicoidal, como se muestra en la Figura 7B. Unas configuraciones y métodos adicionales de material de franca extruido 720 se enseñan en la solicitud de patente de Estados Unidos nº. de serie 12/120.436.

Una vez que se ha cortado el cuerpo de tubo 714 de catéter a la longitud deseada, se proporciona uno o más agujeros de difusión 740 a través de la pared lateral del cuerpo de tubo 714 de catéter, como se muestra en las Figuras 8A y 8B. Los agujeros de difusión 740 pueden incluir cualquier tamaño, forma, configuración, geometría, orientación y número que se deseen. Unos ejemplos de diversas configuraciones y geometrías de agujero de difusión se enseñan en esta memoria y en la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 12/853.804, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

En algunos ejemplos, la adición de agujeros de difusión 740 puede debilitar la integridad estructural del cuerpo de tubo 714 de catéter. En particular, cuando se proporcionan múltiples agujeros de difusión 740, la sección de material de tubo 742 interpuesta entre dos agujeros de difusión adyacentes 740 es debilitada estructuralmente y es propensa a retorcer y aplastarse durante el cateterismo. Por consiguiente, el material de rigidez 720 es colocado entre agujeros de difusión adyacentes 740, o los agujeros de difusión 740 se colocan entre superficies opuestas de hebras adyacentes de material de rigidez 720, como se muestra en la Figura 8A. Como tal, el material de rigidez 720 proporciona un soporte estructural y rigidez axial a las secciones debilitada de material de tubo 742. Además, en algunos ejemplos, la posición interpuesta de los agujeros de difusión 740 promueve un fallo por rajadas en la extremidad de catéter en lugar de un modo de fallo de reventón de extremidad de catéter, en el caso de situación catastrófica de picos de presión. Esto se debe a la probabilidad de que una deformación o fallo se propague desde el agujero de difusión distal a lo largo de la longitud del catéter a la extremidad, en lugar de hacer que la extremidad de catéter se separe del cuerpo de catéter.

En algunos ejemplos, el material de rigidez 720 comprende dos o más hebras independientes. En otros ejemplos, el material de rigidez 720 comprende una sola hebra, en donde la configuración de la única hebra proporciona una sección sin obstrucción del tubo 744 interpuesta entre dos superficies adyacentes del material de rigidez 720 en donde está colocado el agujero de difusión 740, como se muestra en la Figura 8B.

Una vez que se han proporcionado los agujeros de difusión 740, el cuerpo de tubo 714 de catéter se somete a un proceso de creación de extremidad, en donde un extremo distal del cuerpo de tubo 714 de catéter se conforma en disminución, como se muestra en la Figura 9. El proceso de creación de extremidad puede conseguirse por cualquier método conocido en la técnica. Una vez creada la extremidad, se lubrica todo el cuerpo de tubo 714 de catéter. En algunos ejemplos, el orden de etapas en donde se proporcionan los agujeros de difusión 740 antes de la creación de extremidad del cuerpo de tubo 714 de catéter elimina el impacto en la extremidad 750 de catéter que podría ocurrir por taladrado de los agujeros de difusión 740 superpuestos a la extremidad 750 de catéter. Además, el orden de las etapas en donde se proporcionan los agujeros de difusión 740 y la extremidad 750 de catéter antes de lubricar el cuerpo de tubo 714 de catéter evita el impacto en el material de lubricación de catéter, tal como la decoloración o rebabas del material de lubricación. Este orden de las etapas permite además lubricar y revestir totalmente la geometría final de los agujeros de difusión para minimizar el impacto de la orilla proximal del agujero de difusión durante la inserción.

La presente invención se puede plasmar en otras formas específicas sin salir de sus estructuras, métodos u otras características esenciales como se ha descrito ampliamente en esta memoria y como se reivindica más adelante. Por ejemplo, el presente método para fabricar un catéter periférico que tiene una pluralidad de agujeros de difusión puede incluir un cuerpo de tubo de catéter que no incluye un material de franja extruido. Además, los sistemas y métodos de la presente invención pueden ser implementados en productos y tecnologías fuera de la técnica de terapia de infusión.

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un catéter periférico, el método comprende:

- 5 proporcionar un cuerpo tubular (714) con un diámetro y grosor de pared predeterminados, el cuerpo tubular (714) tiene un extremo proximal, un extremo distal y una luz (730) que se extiende entre los mismos, el cuerpo tubular tiene además un longitud truncada suficiente para acceder a una vena periférica de un paciente, el cuerpo tubular (714) comprende un material de rigidez (720) que está extruido e incrustado entre una capa interior y una capa exterior del material extruido;
- 10 formar una pluralidad de agujeros de difusión (740) a través del grosor de pared del cuerpo tubular (714), los agujeros de difusión (740) están colocados en el cuerpo tubular (714) de tal manera que el material de rigidez (720) esté colocado entre agujeros de difusión adyacentes (740); y
- 15 tras la etapa de creación de extremidad en el extremo distal del cuerpo tubular (714), aplicar un lubricante a por lo menos uno de los agujeros de difusión (740), el extremo distal inclinado (750) del cuerpo tubular (714), y una superficie externa del cuerpo tubular (714)
caracterizado por que
el material de rigidez (720) comprende una pluralidad de hebras de material de rigidez (720).
- 20 2. El método de la reivindicación 1, en donde el material de rigidez (720) está incrustado con una configuración no lineal entre las capas interior y exterior.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el material de rigidez (720) es un material radio-opaco.
- 25 4. El método de la reivindicación 1, en donde los agujeros de difusión (740) están formados por lo menos por láser, taladro mecánico, troquel o punzón.
5. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa creación de extremidad en el extremo distal del cuerpo tubular (714) comprende además una etapa para dar forma al extremo distal del cuerpo tubular (714) adentro de la extremidad (750) de catéter.
- 30 6. El método de la reivindicación 2, en donde la configuración no lineal comprende una configuración helicoidal.
7. Un catéter periférico fabricado utilizando el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

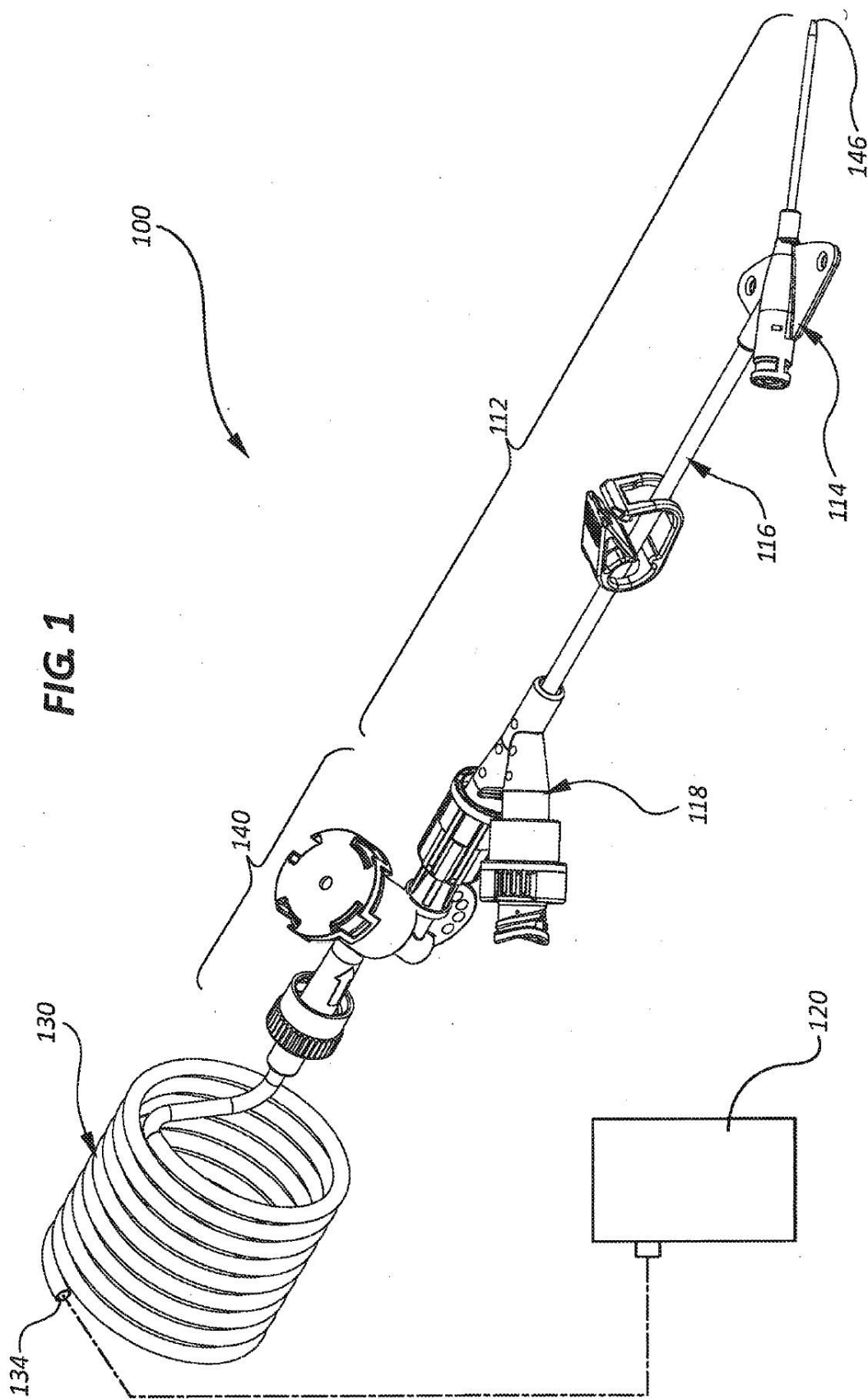
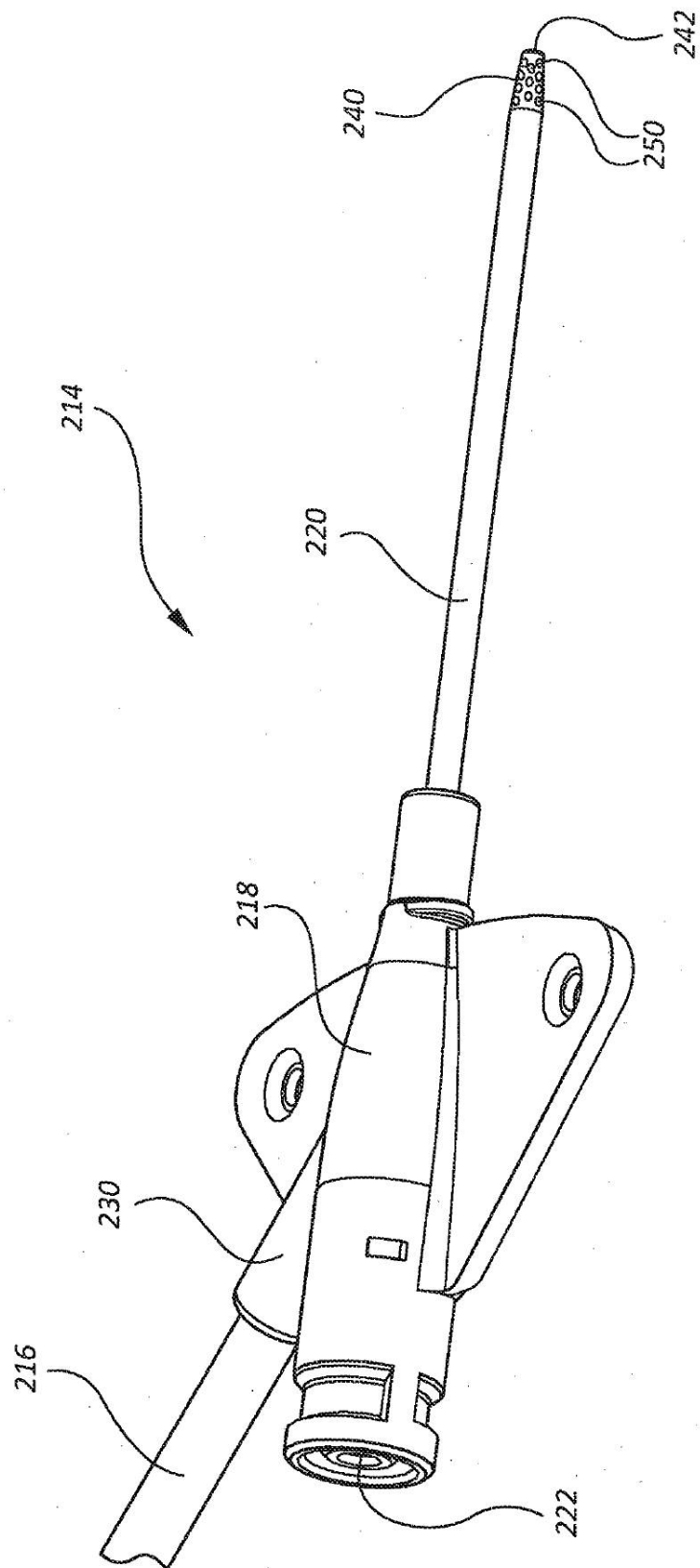


FIG. 2



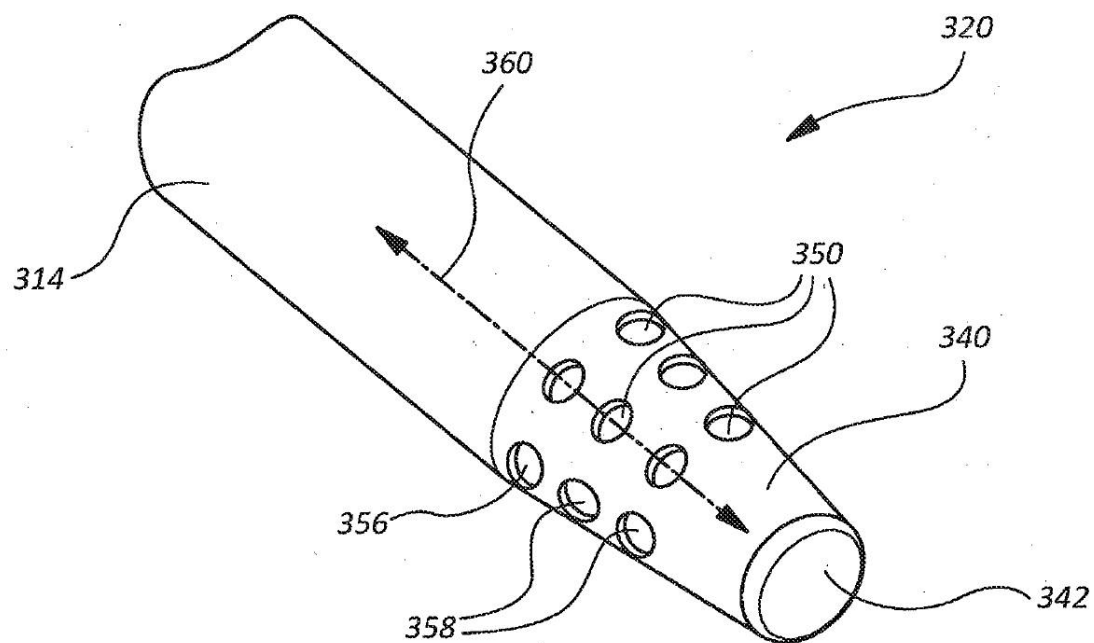


FIG. 3A

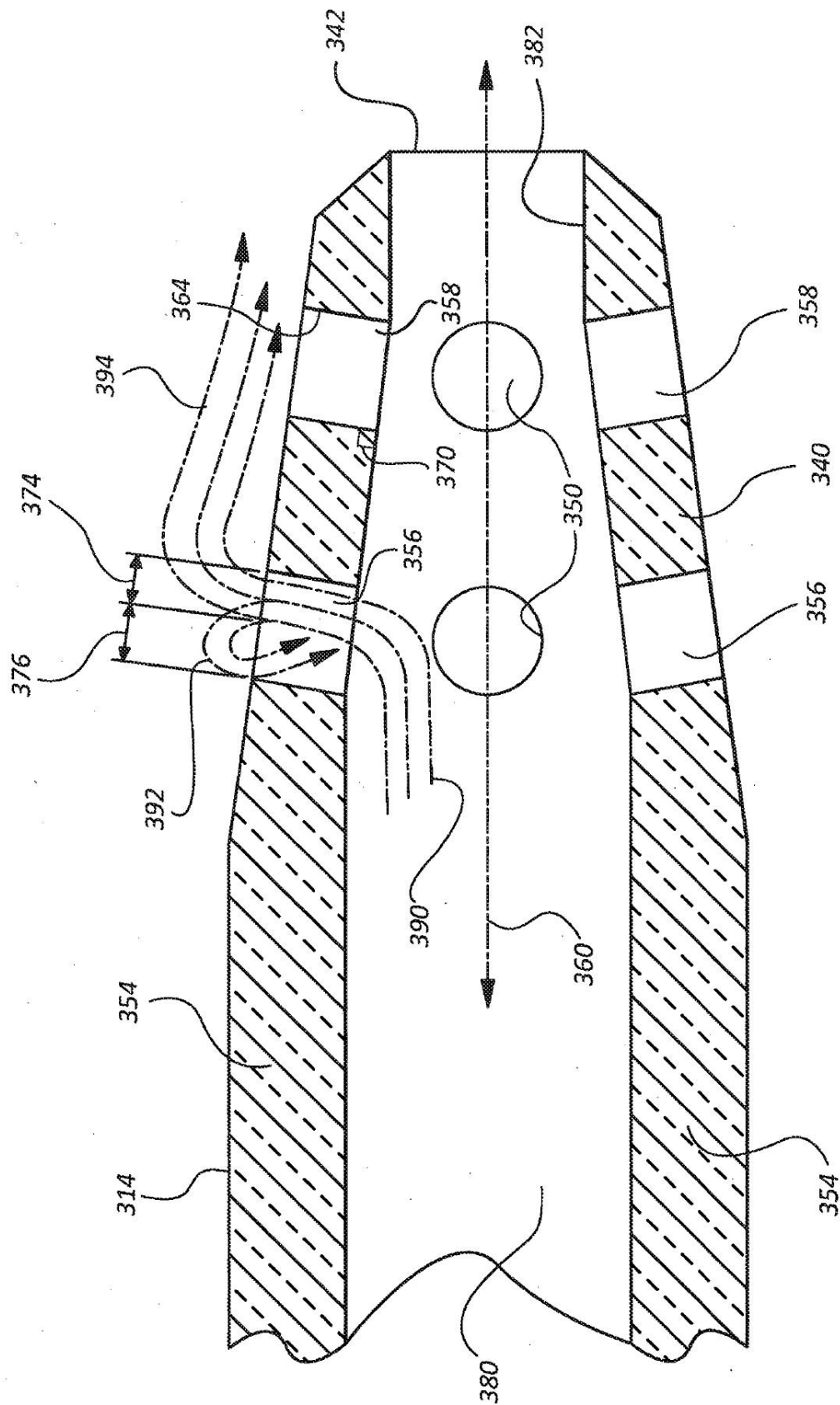


FIG. 3B

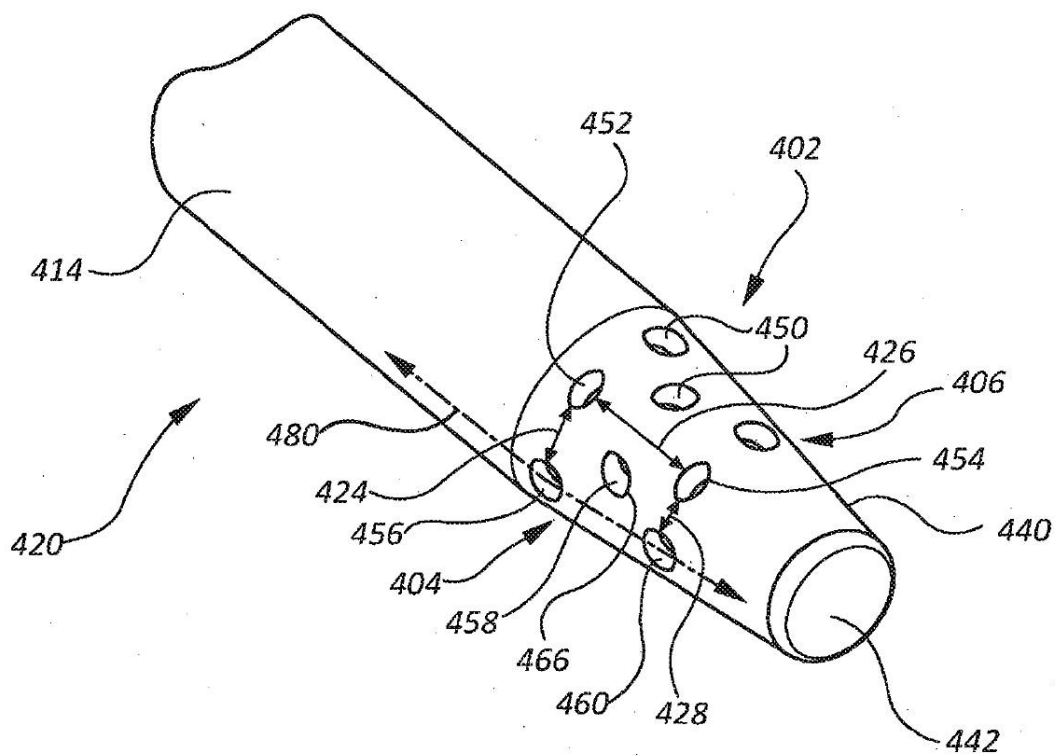


FIG. 4A

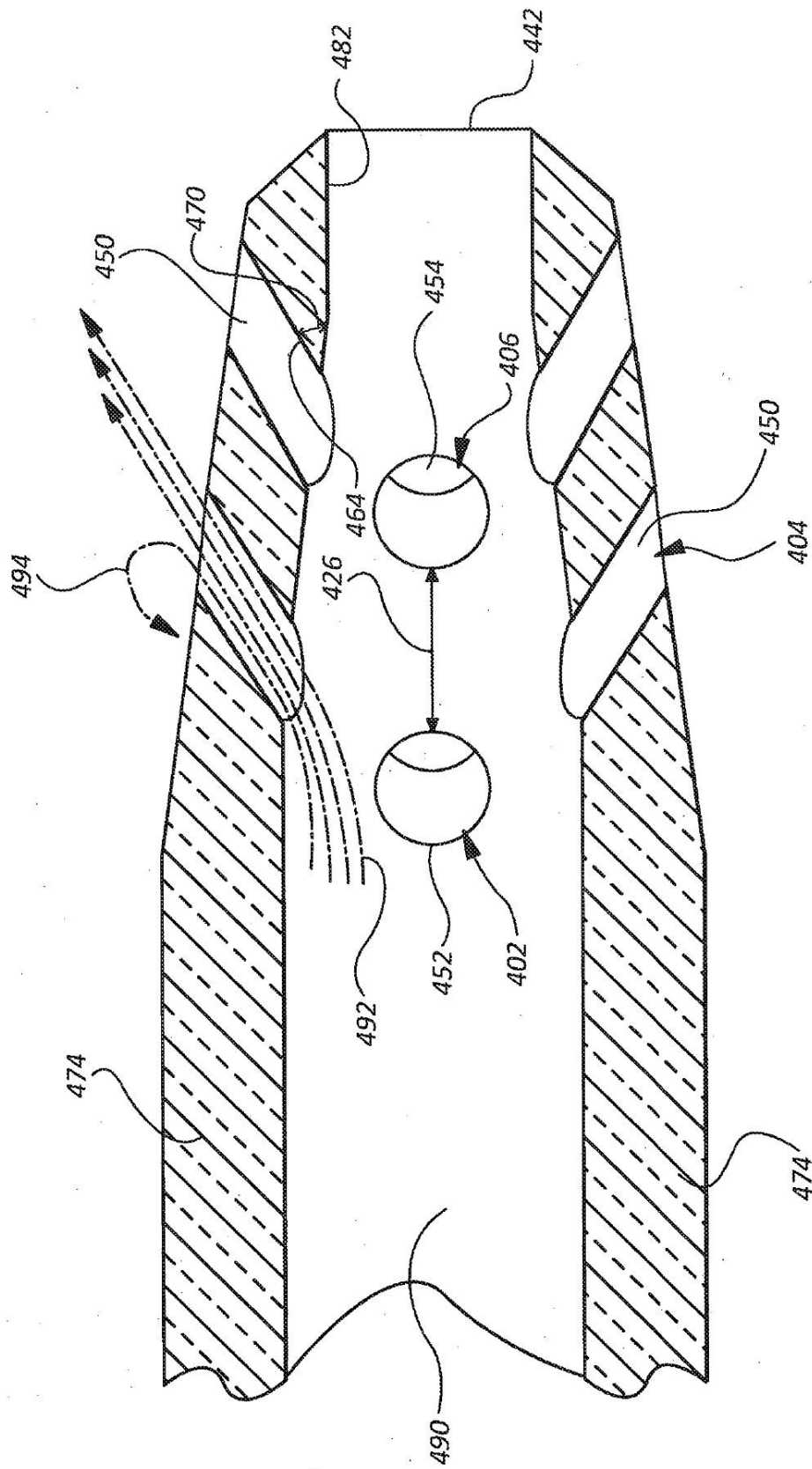


FIG. 4B

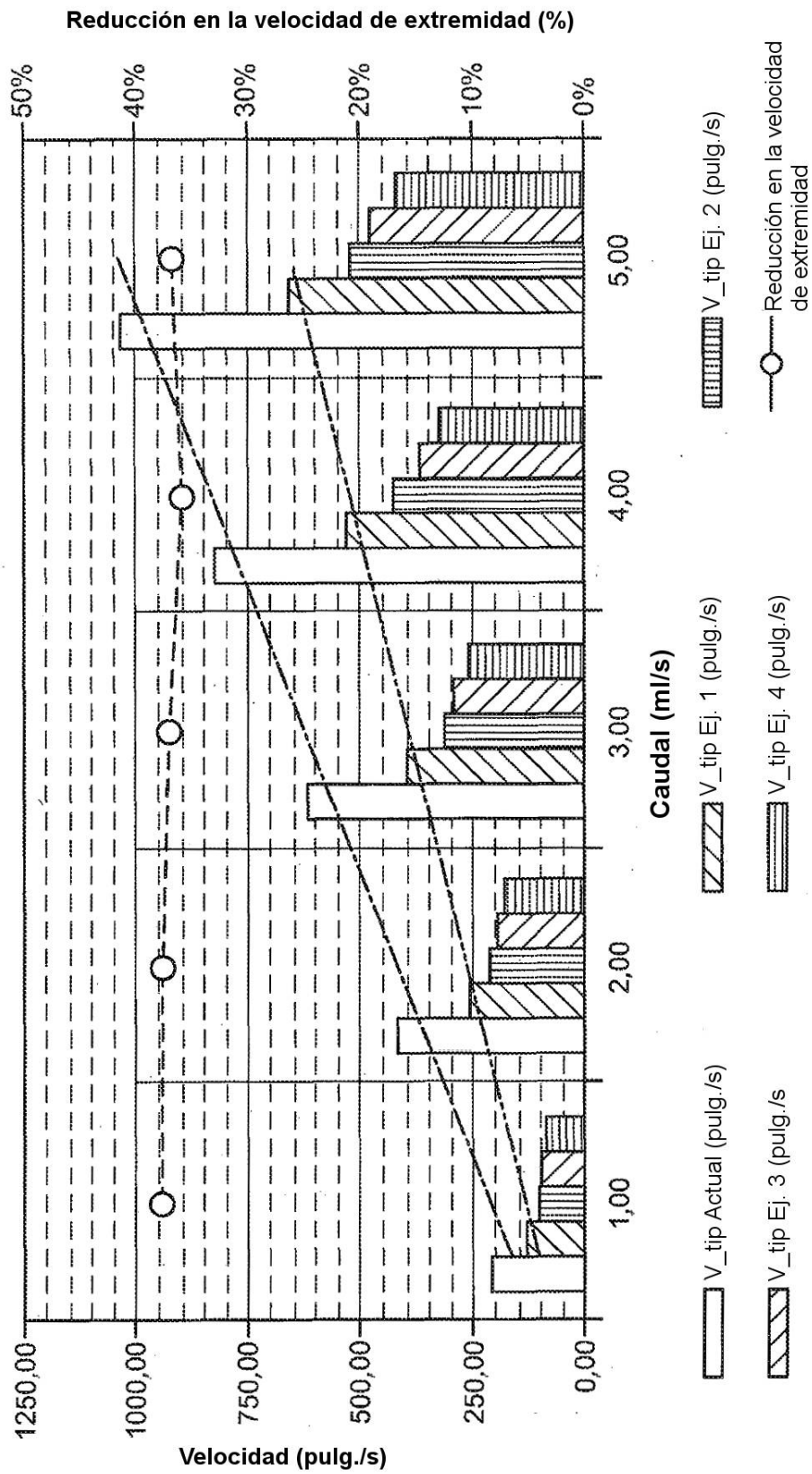


FIG. 5

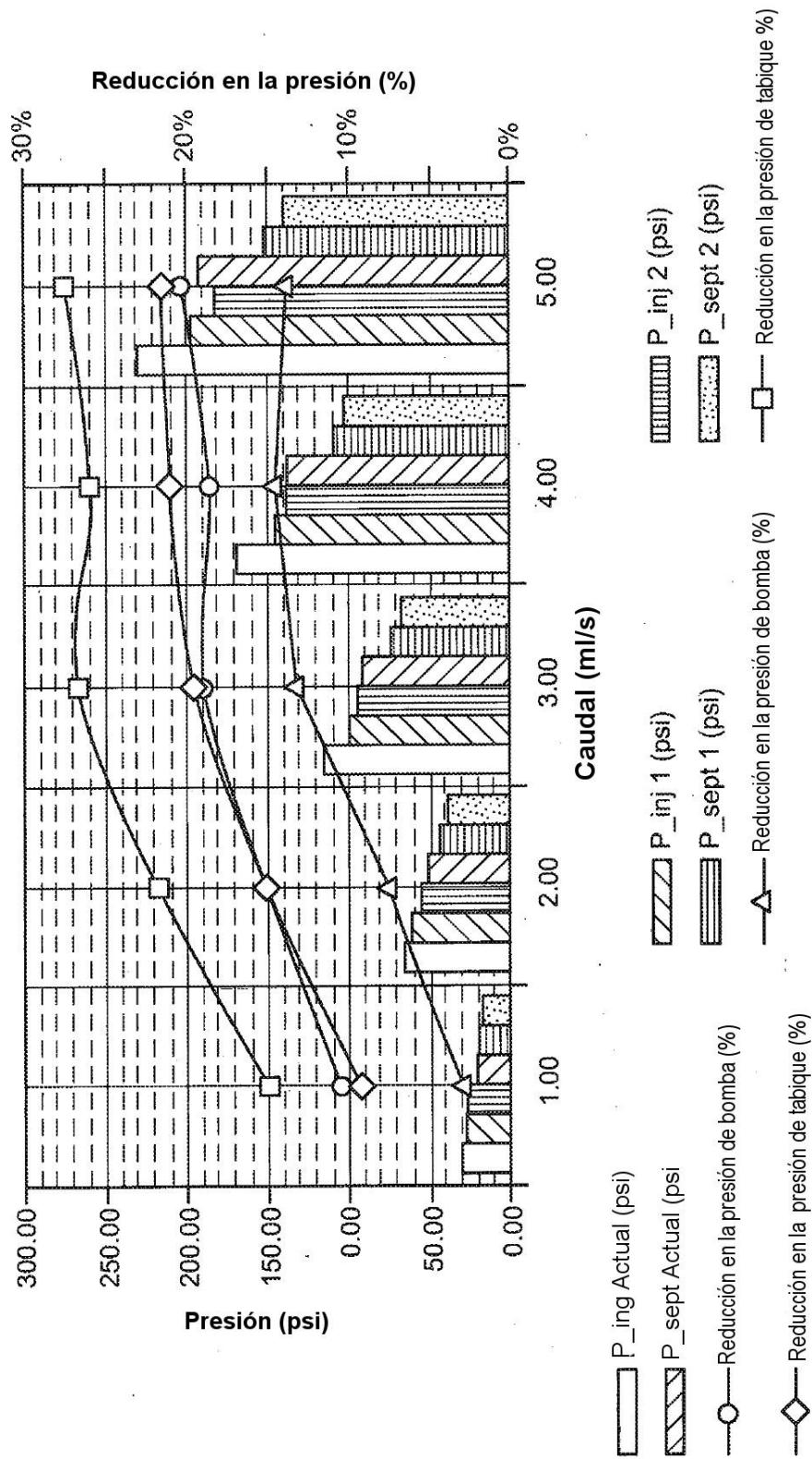


FIG. 6

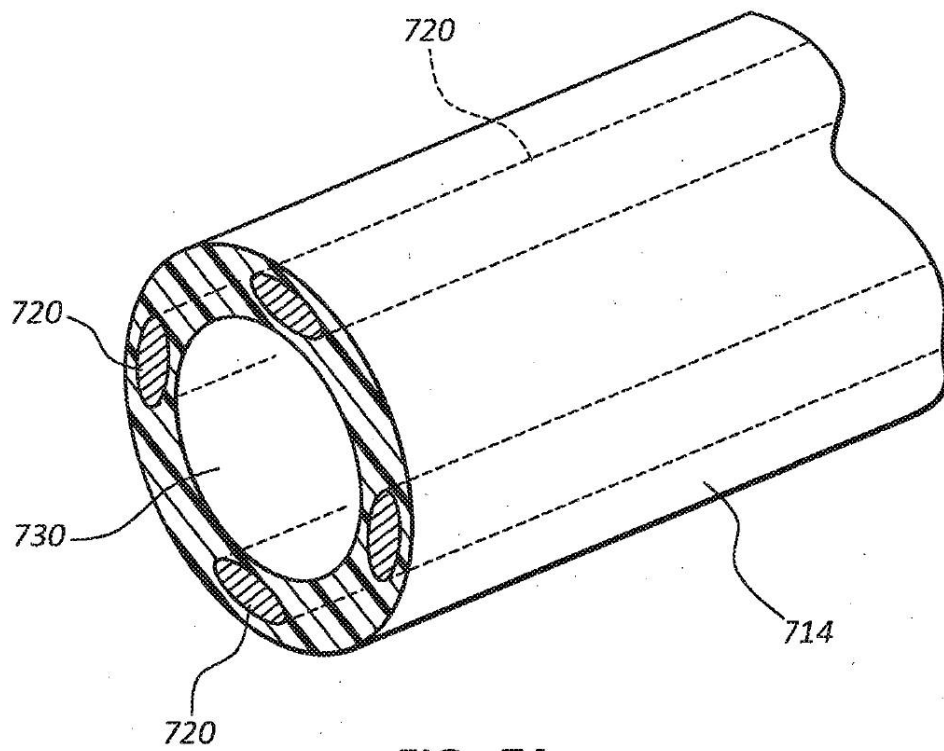


FIG. 7A

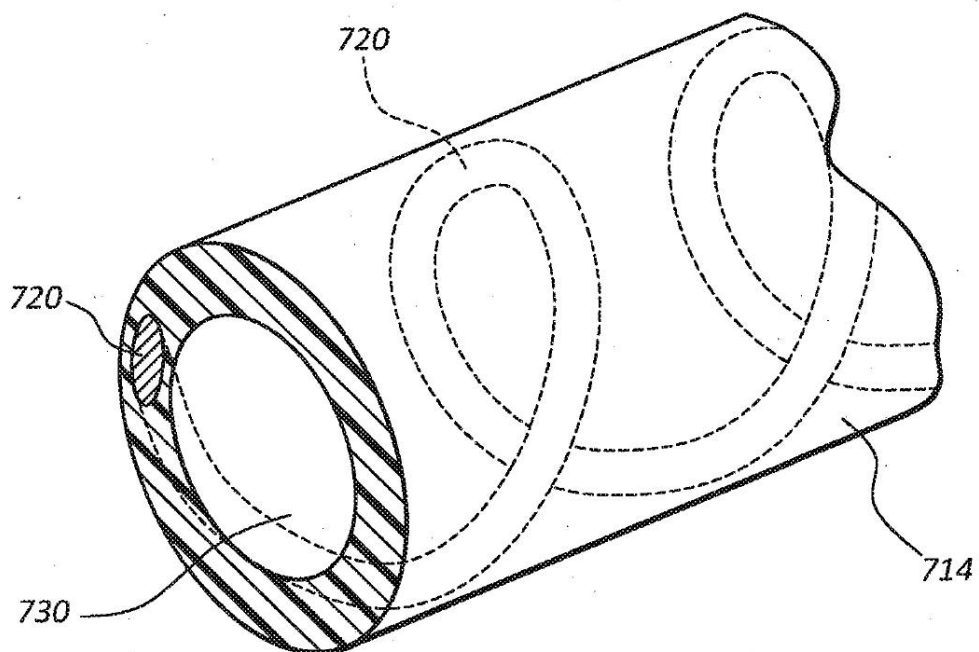


FIG. 7B

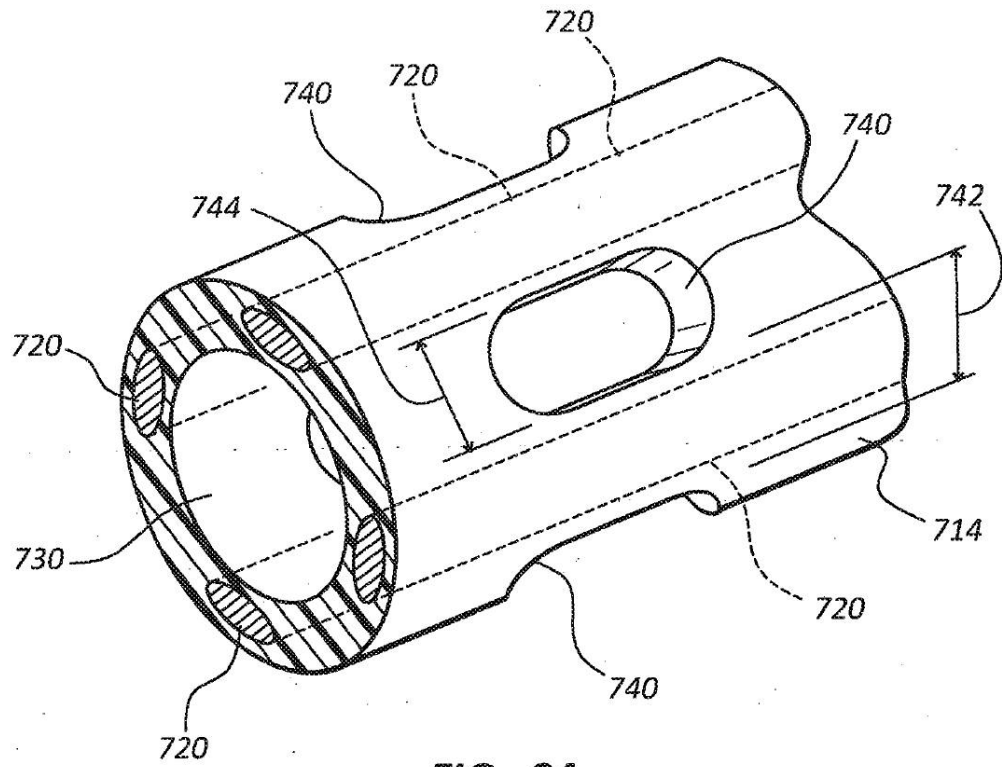


FIG. 8A

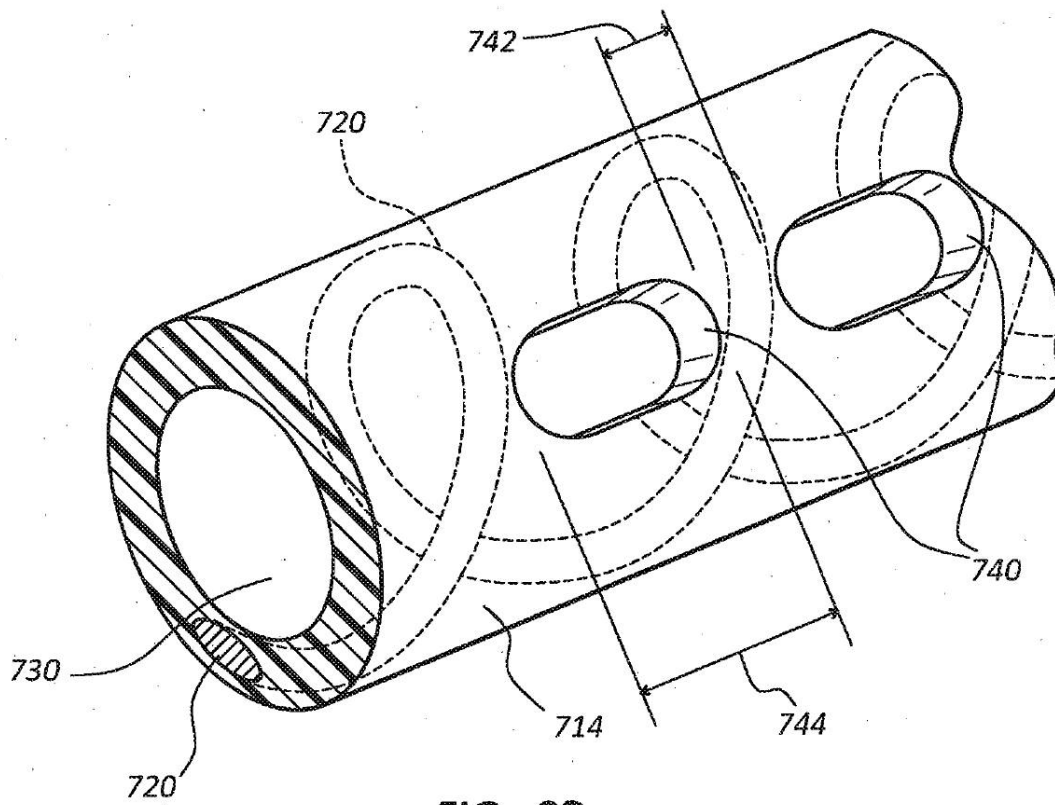


FIG. 8B

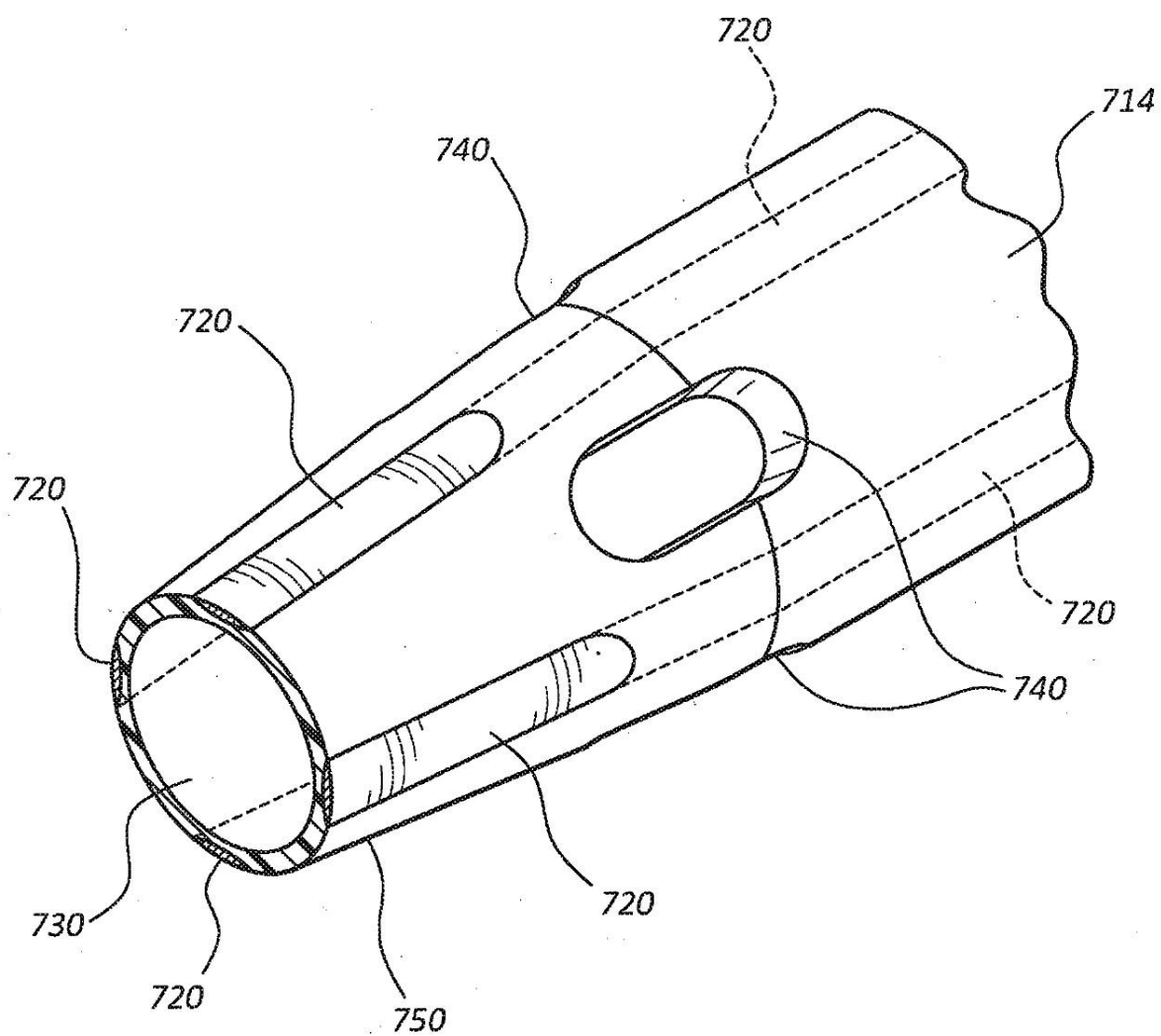


FIG. 9