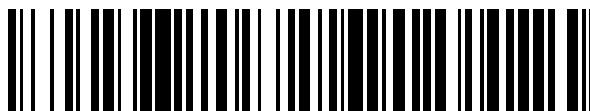


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 261**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

A61M 25/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2005 E 05853430 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 1833548**

54 Título: **Sistemas de entrega sin aguja**

30 Prioridad:

09.12.2004 US 634974 P

21.07.2005 US 186218

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

28.04.2016

73 Titular/es:

**AMS RESEARCH CORPORATION (100.0%)
10700 BREN ROAD WEST
MINNETONKA, MN 55343, US**

72 Inventor/es:

**COPA, VINCENT G. y
HAUSCHILD, SIDNEY F.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 568 261 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

Sistemas de entrega sin aguja

5 Campo de la Invención

La invención se refiere a métodos y dispositivos para tratar tejido del tracto urinario inferior (por ejemplo, tejido prostático, riñones, uréteres, tejido uretral, vejiga, etc.), así como dispositivos, métodos y kits quirúrgicos para su uso en un régimen de tratamiento.

10 Antecedentes

La salud del tracto urinario inferior es un asunto de salud crecientemente importante, por ejemplo, sobre la base del envejecimiento de la población. Las condiciones del tratamiento del tracto urinario inferior es un área de mucha investigación.

15 Las patologías de la próstata, por ejemplo, son un riesgo significativo para la salud de los hombres. Las patologías de la próstata incluyen prostatitis, hiperplasia benigna de próstata (HBP, también conocida como hipertrofia benigna de próstata) y carcinoma prostático.

20 La prostatitis es una inflamación de la próstata. Sus tipos incluyen formas bacterianas aguda y crónica de prostatitis, y forma no bacteriana. Los síntomas pueden incluir dificultad al orinar, ardor o dolor al orinar, dolor perineal o en la parte baja de la espalda, dolor articular o muscular, próstata sensible o inflamada, sangre en la orina o eyaculación dolorosa. La prostatitis está causada por infección bacteriana en muchas ocasiones, en cuyo caso, el tratamiento incluye generalmente medicación antimicrobiana. Formas no infecciosas de prostatitis son tratadas por otros métodos tales como administración de un fármaco antagonista alfa-1-adrenorreceptor para relajar el tejido muscular de la próstata y reducir la dificultad al orinar.

25 La hipertrofia benigna de próstata (HBP) es un trastorno muy común que se estima que afecta a unos 12 millones de hombres sólo en los Estados Unidos. La HBP es una condición crónica y está relacionada fuertemente con la edad; aproximadamente el 50% de los hombres por encima de los 50 años, 75% de los hombres de más de 70 años y 90% de hombres por encima de los ochenta años están afectados por HBP: La HBP es una condición no cancerosa caracterizada por el agrandamiento de la próstata, obstrucción de la uretra y pérdida gradual de la función de la vejiga. Los síntomas incluyen dificultad al orinar, micción frecuente, vaciado incompleto de la vejiga y urgencia.

35 La HBP puede ser tratada con varias modalidades terapéuticas que incluyen métodos médicos y quirúrgicos, dependiendo de la severidad de los síntomas. La gama de tratamientos desde la “espera vigilante” para hombres con síntomas leves, hasta medicamentos, hasta procedimientos quirúrgicos. Ejemplos de medicamentos útiles incluyen inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como Avodart™ y Proscar®.

40 La resección transuretral de la próstata (RTUP) es un método quirúrgico preferido de tratar la HBP. Un procedimiento RTUP típico requiere anestesia general y la colocación de un resectoscopio en la uretra para extraer múltiples pedacitos pequeños de tejido prostático hiperplásico para aliviar la obstrucción. Las complicaciones de la RTUP incluyen sangrado, incontinencia, eyaculación retrógrada e impotencia.

45 Un método quirúrgico alternativo para tratar la HBP es la incisión transuretral de la próstata (ITUP). En el procedimiento ITUP, se hacen incisiones en la próstata para aliviar la presión y mejorar la tasa de flujo. Las incisiones se hacen donde la próstata se encuentra con la vejiga. No se extrae ningún tejido en el procedimiento ITUP. El cortar músculo en esta zona relaja la abertura a la vejiga, lo cual reduce la resistencia al flujo de orina desde la vejiga. Una variante del procedimiento ITUP en el cual se usa un láser para hacer la incisión se conoce como prostaticectomía transuretral inducida por láser (TULIP).

50 Otros métodos quirúrgicos usados para aliviar los síntomas de HBP incluyen métodos de estimular la necrosis de tejido que bloquea la uretra. Métodos hipertérmicos, por ejemplo, usan la aplicación de calor para “cocer” tejido y matar las células. El tejido necrosado es absorbido gradualmente por el cuerpo. Se han probado varios métodos para aplicar calor o causar necrosis, incluyendo calor directo (ablación transuretral con aguja, o ATUA), microondas (termoterapia transuretral por microondas o TTUM), ultrasonidos (ultrasonido focalizado de alta intensidad, o HIFU), vaporización eléctrica (electrovaporización transuretral de la próstata, o EVTUP) y ablación láser (ablación visual de la próstata con láser, o VLAP), entre otros.

60 Las técnicas de ablación química (quimioablación) para estimular la necrosis del tejido prostático también han sido consideradas. En una técnica de ablación química, se inyecta transuretralmente etanol absoluto en el tejido prostático. Esta técnica se conoce como ablación transuretral de próstata con etanol (ATPE). El etanol inyectado causa que células de la próstata estallen, matando las células. La próstata se contrae según son absorbidas las células necrosadas.

Sumario

La invención se refiere a dispositivos sin aguja útiles para inyectar fluido a tejido del tracto urinario inferior tal como la próstata. Los dispositivos inyectan un fluido terapéutico o "inyectable" a alta presión usando un orificio en el extremo de un vástago alargado insertado en la uretra. Para tratar la próstata, el fluido inyectable pasa a través de la uretra y se dispersa en la próstata como una nube de partículas.

Diferentes tratamientos de la próstata que actualmente se usan o se proponen, tales como la ablación química transuretral o la administración de un activo farmacéutico, implican la inyección de un fluido terapéutico en la próstata usando una aguja situada en y pasada a través de la uretra. El uso de una aguja para inyectar un fluido terapéutico tal como un fármaco o etanol puede implicar diferentes dificultades o efectos indeseados debido a la estructura de la próstata y la manera y naturaleza mediante la cual una aguja entrega un fluido por inyección.

Generalmente, la inyección usando una aguja es inherentemente susceptible de que un líquido inyectable fluya hacia atrás a través del paso de tejido creado por la aguja, es decir, "contraflujo". El fluido que es presurizado para fluir desde la punta de la aguja al tejido deseado puede retroceder fuera del tejido a través del paso de la aguja causando que una cantidad del líquido sea inefectiva en el tratamiento del tejido objetivo.

Específicamente con respecto a inyectar la próstata, este órgano tiene una estructura glandular que contiene sus propios conductos de fluido para canalizar fluidos biológicos a la uretra. Cuando se inyecta fluido a la próstata usando una aguja, la utilidad y rendimiento de una aguja está limitada por que una aguja puede inyectar un volumen de fluido sólo en una localización discreta ("bolus") en la próstata. Un volumen de fluido inyectado puede, típicamente, producir un bolo (bolus) de fluido en el lugar de la inyección en la punta de la aguja. Este bolo se acumula en una localización aislada dentro de la estructura altamente canalizada de la próstata. El bolo de fluido inyectado fluirá naturalmente a través de la estructura canalizada de la próstata que conduce fuera de la próstata y dentro de la uretra en donde el fluido no es deseado o efectivo.

Un resultado de la acumulación de un inyectable entregado a una próstata usando una aguja, y el flujo no deseado del inyectable a través de conductos de la próstata, es que debe ser entregado un volumen sustancialmente mayor de inyectable para el tratamiento porque mucho del inyectable es llevado lejos del lugar de tratamiento deseado dentro de la próstata. La cantidad total de fluido entregada debe representar la cantidad que es terapéuticamente efectiva y la cantidad adicional que se pierde, significando que debe ser inyectado un volumen total mayor de fluido, es decir, una sobredosis.

Otra desventaja del uso de una aguja para inyectar fluido en la próstata es que una inyección a través de una aguja debe ser entregada lentamente, para minimizar la contrapresión y la consiguiente acumulación del fluido inyectado durante la inyección en la próstata, y para evitar el contraflujo del inyectable a lo largo del paso de tejido de la aguja.

La invención se refiere a dispositivos, sistemas y métodos para usar un sistema sin aguja para la inyección transuretral de un fluido ("inyectable") a tejido del tracto urinario inferior, tal como la próstata. Los sistemas sin aguja pueden superar características indeseadas y desventajosas de sistemas y métodos que usan una aguja, por ejemplo, para inyecciones transuretrales de fluido en la próstata.

Una inyección sin aguja no causa que un fluido inyectado se acumule en una localización dentro del tejido inyectado como hace la inyección de un fluido usando una aguja. En lugar de un bolo de fluido, un fluido que es inyectado en un tejido mediante un sistema de inyección sin aguja viene a dispersarse en gotitas o partículas de líquido que entran en un tejido inyectado y se dispersan dentro del tejido. El fluido inyectado, en forma de gotitas, no fluye en bolos que podrían permitir el contraflujo a través de un paso de tejido o que podrían potencialmente alcanzar un conducto glandular para fluir, por ejemplo, desde la próstata a la uretra. Preferiblemente, un inyectable entregado mediante inyección sin aguja puede ser en forma de una neblina fina que, ventajosamente, se distribuye como una nube de partículas o gotitas por todo el tejido inyectado.

Un efecto concomitante ventajoso de una inyección sin aguja en comparación con el uso de una aguja es que la cantidad total de fluido inyectable se reduce porque no hay ninguna pérdida por fluir fuera del tejido inyectado. No hay necesidad de "sobredosificar" como con el uso de una aguja.

Un modo sin aguja de inyectar un fluido en la próstata u otro tejido del tracto urinario inferior requiere que ciertos retos técnicos sean superados para acomodar la técnica específica y las necesidades médicas de inyectar un fluido terapéutico a tejido interno, opcionalmente transuretralmente, sin una aguja. Por ejemplo, para inyectar la próstata, un inyector sin aguja debe ser de un tamaño y forma tales que pueda ser colocado dentro de la uretra al tiempo que también suministre un inyectable en el orificio de inyección en la uretra prostática a una presión suficiente como para penetrar los tejidos uretral y prostático. El inyectable debe penetrar los tejidos uretral y prostático de una manera predecible y deseada para dispersarse por todo el tejido prostático.

Una necesidad particular para entregar un fluido terapéutico a tejido del tracto urinario inferior es que el fluido inyectado debe ser entregado a distancia (es decir, "lanzado") desde una fuente presurizada de fluido.

Específicamente, el sitio de entrega está a una distancia desde la fuente de fluido terapéutico, a través de una longitud de vástago, y la entrega puede ser en una dirección que incluya un componente direccional dirigido alejándose del eje longitudinal del vástago, es decir, la entrega debe ser realizada alejándose de la punta de un vástago y en una dirección que no es la mismas que la del eje del vástago.

Adicionalmente, el fluido inyectado es dispersado deseablemente por todo el tejido inyectado. La entrega sin aguja de un fluido terapéutico a un tejido prostático, por ejemplo, es lo mejor si el agente terapéutico se dispersa uniformemente por toda la próstata como gotitas o partículas. Una próstata agrandada, típicamente, no está agrandada homogéneamente sino que incluye nódulos agrandados potencialmente por toda ella. La localización de las porciones agrandadas típicamente no es conocida con precisión, por ello se considera una buena práctica de tratamiento el dispersar agente terapéutico por toda la próstata entera.

Además, la localización del tracto urinario inferior como órganos internos, y la entrega opcionalmente a través de la uretra, da como resultado una importancia de ser capaz de posicionar con precisión un orificio de inyección sin aguja para inyectar un fluido. Accesorios particularmente deseables de un inyector sin aguja pueden incluir accesorios que faciliten la colocación de orificios de inyección en localizaciones deseadas para la inyección, por ejemplo, un dispositivo óptico que permita la visión del tejido interno.

Aún adicionalmente, la actuación inadvertida, mal colocada o incorrecta de un sistema de inyección sin aguja en un momento en el que el sistema está instalado o parcialmente instalado daría como resultado, normalmente, daños severos al tejido uretral, tejido prostático o cualquier otro tejido expuesto a una inyección incorrectamente realizada. Por ejemplo, si un mecanismo de inyección fuese actuado cuando el dispositivo inyector sin aguja no contiene un líquido de manera apropiada en el lumen de inyección, causando que se eyectase aire, daría como resultado un gran daño a los tejidos afectados. Según esto, accesorios de seguridad que impidan la actuación inadvertida o incorrecta del mecanismo de inyección son muy importantes.

Los accesorios de dispositivos inyectores sin aguja descritos arriba están incluidos como parte de la presente descripción y pueden estar incluidos en un dispositivo inyector sin aguja individualmente o en cualquier combinación deseada. Por ejemplo, realizaciones de la invención incluyen dispositivos inyectores sin aguja que incluyen accesorios de posicionamiento que facilitan el posicionamiento correcto de un orificio de inyección en la uretra. Los accesorios de posicionamiento son de diferente naturaleza y pueden incluir uno o más de: un balón o múltiples balones situados en el extremo distal del dispositivo para colocación y fijación del extremo distal; orificios múltiples; orificios móviles; marcadores de distancias a los accesorios del extremo distal, en el extremo proximal; y uno accesorio óptico tal como un endoscopio o fibra óptica. Otras realizaciones de dispositivos inyectores sin aguja incluyen los accesorios anteriores junto con uno o más tensores de tejido que hacen contacto y opcionalmente aplican presión sobre tejido en una localización deseada con respecto a un orificio de inyección y, opcionalmente, pueden ejercer un esfuerzo o tensión sobre el tejido según se desee para entrega de una inyección en la superficie del tejido. Ejemplos de tensores de tejido incluyen accesorios inflables o extensibles tales como balones o accesorios extensibles mecánicamente tales como raquetas, jaulas de metal, otras proyecciones extensibles mecánicamente, vacío, etc.

Los dispositivos inyectores sin aguja como los descritos pueden usarse con diferentes métodos de entrega tales como métodos que permiten la visión directa de una inyección, en los que una localización interna de un orificio de inyección se determina visualmente, y métodos a los que se hace referencia como métodos de entrega a ciegas, en los que la localización de un orificio de inyección se determina indirectamente. Los métodos de visión directa implican el uso de un accesorio óptico para visualizar un sitio de inyección directamente, tal como mediante el uso de un endoscopio o fibra óptica que está incluida en un dispositivo de inyección, por ejemplo, como un componente del vástago. Un dispositivo que permite la entrega a ciegas puede incluir, en cambio, uno o más accesorios no ópticos que permiten a un cirujano identificar la posición de un dispositivo, y en particular un orificio de inyección, por ejemplo, dentro de la uretra, de forma que una inyección pueda ser realizada en una localización deseada. Las técnicas de entrega a ciegas pueden identificar una localización de entrega basándose en accesorios del dispositivo tales como un accesorio de medición de la longitud tal como marcadores en el extremo proximal del dispositivo que referencian localizaciones de accesorios en el extremo distal, usando los marcadores en combinación con dimensiones conocidas de un dispositivo y de la anatomía. También pueden usarse marcadores en combinación con la medición de características anatómicas tales como la longitud de la próstata, por ejemplo, mediante técnicas conocidas que incluyen las que usan equipos de medida de posición por ultrasonidos. Técnicas de entrega a ciegas pueden también implicar otras accesorios de dispositivos según se describe en este documento tales como accesorios de posicionamiento (por ejemplo, balones en el extremo distal del dispositivo) y orificios de inyección móviles.

Diferentes realizaciones de dispositivos inyectores de la invención pueden incluir diferentes tipos de vástagos, incluyendo un vástago flexible, un vástago rígido, un vástago de varias piezas diseñado para ser ensamblado y desensamblado antes de o después del uso, y un vástago integral que no está diseñado para ser ensamblado y desensamblado antes de o después del uso. Dispositivos y métodos particulares de la invención implican vástagos que son vástagos integrales flexibles en los que el dispositivo no incluye un dispositivo óptico tal como un

endoscopio sino que incluye accesorios de posicionamiento tales como balones, y se usa con métodos de entrega a ciegas. Otros dispositivos y métodos implican vástagos multicomponentes que incluyen un endoscopio y otros accesorios según se describe en este documento.

5 Diferentes realizaciones de la invención pueden, opcionalmente o como alternativa, incluir accesorios de seguridad que impiden la eyección de fluido desde el dispositivo inadvertida o inapropiada, y accesorios que añaden comodidad o eficiencia tales como mecanismos de disparo, sistemas y métodos que permiten múltiples inyecciones, métodos de controlar o programar volúmenes, profundidades u otras características de una o múltiples inyecciones.

10 Un aspecto de la invención se refiere a un dispositivo inyector sin aguja. El dispositivo incluye un cuerpo en un extremo proximal; un vástago que se extiende desde el cuerpo hasta un extremo distal del vástago; un orificio de inyección en el extremo distal del vástago en comunicación de fluido con una cámara de fluido en el extremo proximal, el orificio de inyección dirigido alejándose del eje longitudinal del vástago; una fuente de presión en comunicación con la cámara de fluido y un tensor de tejido situado en el extremo distal del vástago proximal al orificio de inyección.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo inyector sin aguja que incluye un cuerpo en un extremo proximal; un vástago flexible que se extiende desde el cuerpo hasta un extremo distal del vástago; un orificio de inyección en el extremo distal del vástago en comunicación de fluido con una cámara de fluido en el extremo proximal; y una fuente de presión en comunicación con la cámara de fluido.

20 Otra realización más de la invención se refiere a un dispositivo inyector sin aguja que incluye un cuerpo que tiene una cámara de fluido; un vástago que se extiende desde el cuerpo hasta un extremo distal del vástago; un orificio de inyección en el extremo distal del vástago; un lumen de inyección que conecta el orificio de inyección y la cámara de fluido; y un mecanismo de cebado capaz de llenar el lumen de inyección mediante un flujo a baja presión de fluido desde la cámara de fluido.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 ilustra un ejemplo de componentes de un vástago de un dispositivo inyector de la invención.
 Las figuras 2 y 2a ilustran ejemplos de componentes de un vástago de un dispositivo inyector, que incluyen accesorios de tensado de tejido y accesorios de cabezales de inyección.
 Las figuras 3 y 3a ilustran ejemplos de componentes de un vástago de un dispositivo inyector, que incluyen accesorios de tensado de tejido y accesorios de cabezales de inyección.
 35 Las figuras 4a, 4b, 4c y 4d ilustran ejemplos de componentes de un vástago de un dispositivo inyector, que incluyen accesorios de tensado de tejido.
 Las figuras 5, 5a, y 5b ilustran ejemplos de componentes de un dispositivo inyector.
 La figura 6 ilustra ejemplos de componentes de un cuerpo de un dispositivo inyector.
 La figura 7 ilustra una porción de anatomía del tracto urinario inferior.
 40 Las figuras 8 y 9 ilustran ejemplos de dispositivos inyectores según están instalados durante su uso.

Todos los dibujos son esquemáticos y no necesariamente a escala.

Descripción detallada

45 Se proporcionan dispositivos, sistemas y métodos que permiten la inyección sin aguja de un fluido terapéutico ("inyectable"). Los dispositivos pueden ser usados para diferentes aplicaciones relacionadas con condiciones de un tracto urinario inferior tales como la uretra, vejiga, riñones, uréteres, próstata, etc. En un método particular un inyectable tal como un agente farmacéutico o ablativo puede ser inyectado transuretralmente, sin una aguja, en la próstata. Los dispositivos están diseñados para colocar un orificio de inyección en una localización deseada dentro del tracto urinario inferior para permitir la entrega transuretral sin aguja (es decir, inyección) de fluido terapéutico a un tejido deseado.

50 La invención identifica y aborda ciertos problemas prácticos asociados con otros modos de inyectar fluido en tejido del tracto urinario inferior. Por ejemplo, la inyección de fluido a la próstata mediante el uso de una aguja puede causar acumulación de fluido en la estructura altamente canalizada de la próstata dando como resultado un flujo indeseado de fluido que se aleja de la localización terapéutica pretendida en la próstata. Los dispositivos inyectores sin aguja y los métodos según se describen en este documento son ventajosos en comparación con el uso de una aguja por varias razones que incluyen el que la inyección sin aguja produce una inyección en forma de una nube de partículas dispersadas del inyectable que penetra en el tejido inyectado y se dispersa. Ventajosamente, estas partículas inyectadas no se acumulan.

55 Los dispositivos y métodos incluyen diferentes accesorios discutidos en este documento, cualquiera de los cuales puede ser usado o bien por separado o en combinación con cualesquiera uno o más de los otros accesorios descritos. Los accesorios incluyen los siguiente: construcción de un vástago del dispositivo en múltiples piezas separables, o como una única pieza "integral"; un vástago rígido o un vástago flexible; accesorios que se relacionan con el número y posicionamiento de orificios de inyección tales como orificios de inyección múltiples situados en

5 diferentes posiciones a lo largo de una longitud de un vástago de un dispositivo, o situados en diferentes posiciones alrededor del perímetro de un vástago del dispositivo, y orificios de inyección móviles que pueden ser móviles a lo largo de una longitud de un vástago, alrededor de un perímetro de un vástago, o a lo largo de una longitud y alrededor de un perímetro del vástago; uno o más tensores de tejido para hacer contacto con el tejido cerca del
 10 orificio de inyección y manipular el tejido según se desee durante la inyección; accesorios de localización tales como balones u otros mecanismos para fijar la localización de una porción de un dispositivo, por ejemplo, dentro de la uretra; accesorios de seguridad que impiden la actuación de un dispositivo o eyección de fluido desde un dispositivo inadvertidas o inapropiadas; y accesorios que añaden comodidad o eficiencia tales como mecanismos de disparo específicos, sistemas y métodos que permiten múltiples inyecciones o dosificaciones y métodos y accesorios para controlar o programar volúmenes, profundidades, temporización, orden, posicionamiento u otras características de una o múltiples inyecciones.

15 Generalmente, un dispositivo inyector puede incluir un cuerpo en un extremo proximal, incluyendo el cuerpo una o más cámaras de fluido. Un vástago está unido al cuerpo. Una cámara de fluido puede ser un depósito de fluido, una cámara de jeringa o un dispositivo puede incluir ambas. Un depósito puede hacer referencia a un espacio que contiene un volumen fijo para fluido inyectable y no necesita (pero puede) ser capaz de ser presurizado a presión baja o moderada o altamente presurizado, por ejemplo, presurizado para permitir el cebado o causar que el fluido inyectable sea eyectado desde un orificio de inyección por medio de un lumen de inyección. Un depósito puede tener el tamaño para contener uno o múltiples volúmenes de inyectable y puede ser en forma de un vial extraíble o reemplazable.

25 A otro tipo de cámara de fluido de ejemplo se le hace referencia como una cámara de jeringa, la cual es una cámara que tiene un volumen variable basándose, por ejemplo en un émbolo, pistón, fuelle u otro mecanismo para aumentar y reducir el volumen (y presión) de la cámara. Una cámara de jeringa puede ser presurizada mediante una fuente de presión unida al émbolo, fuelle o pistón de tal forma que el fluido inyectable contenido en la cámara de jeringa es eyectado bajo presión desde la cámara de jeringa, o bien para cebado o para inyectar tejido. El inyectable fluye en un lumen de inyección en un vástago del dispositivo y desde un orificio de inyección en el extremo distal del vástago. La fuente de presión puede ser cualquier fuente de energía tal como un muelle, aire comprimido, jeringa manual, energía eléctrica, fuentes de presión hidráulica, neumáticas, etc.

30 Unido al cuerpo, un dispositivo inyector sin aguja de la invención puede incluir un vástago alargado para colocación dentro de la uretra. El vástago incluye un orificio de inyección situado para inyectar fluido a tejido interno, por ejemplo, a través de la uretra y en la próstata, cuando el dispositivo está instalado.

35 El dispositivo incluye un extremo distal y un extremo proximal. Un extremo distal, que incluye un vástago, se considera generalmente que incluye la porción del dispositivo que es situada internamente en el interior del cuerpo del paciente durante un procedimiento de tratamiento. Un extremo distal incluirá, típicamente, accesorios funcionales que operan sobre el tejido durante el uso, tales como un orificio de inyección, un cabezal inyector si se usa, uno o más balones u otras formas de dispositivos de posicionamiento si se usan, y tensores de tejido si se usan.

40 Un extremo proximal de un dispositivo incluye una porción que permanece externa al paciente durante el uso (por ejemplo, el cuerpo). Un extremo proximal incluye, generalmente, accesorios que no se requiere que estén internos durante un procedimiento de tratamiento tales como una fuente de inyectable y una fuente de presión para el inyectable; un ocular de un endoscopio u otro accesorio óptico, si se incluye con el dispositivo; accesorios mecánicos tales como un gatillo o mango para sostener o actuar un cuerpo u otro accesorio en el extremo distal; adaptadores para montar el extremo proximal a equipamiento accesorio tal como una fuente de alimentación, una fuente de presión, una fuente de fluido o una fuente de vacío, etc.

50 Un vástago de un dispositivo inyector puede ser un componente alargado que, en general, se extiende desde el extremo proximal hasta el extremo distal e incluye accesorios y componentes que permiten el uso y operación de accesorios de extremo distal mediante el uso y operación de accesorios del extremo proximal. Un vástago puede, generalmente, ser de diferentes construcciones, según se desee, por ejemplo, puede ser de una construcción integral que no está diseñada para ser ensamblada y desensamblada antes de, durante o después del uso; o puede ser de construcción de múltiples piezas que incluye múltiples componentes o elementos de vástago alargados que encajan juntos como un todo ensamblado para su uso en un procedimiento quirúrgico y que pueden ser ensamblados y desensamblados antes y después de su uso si se desea.

60 Un vástago de cualquiera de los dos tipos de construcción, multicomponente o integral, puede ser flexible o rígido y cualquiera de los dos tipos puede incluir cualquiera de los accesorios de dispositivos descritos en este documento. Materiales metálicos o poliméricos pueden ser útiles para cualquiera de los dos tipos de vástago o para un componente de cualquiera de los dos tipos de vástago. Materiales que pueden ser particularmente útiles para un vástago de múltiples piezas rígido pueden incluir materiales poliméricos rígidos tales como un plástico rígido o un material metálico rígido. Ejemplos específicos incluyen nitinol, policarbonato, acero inoxidable, y similares. Materiales útiles para un vástago flexible o un componente flexible de un vástago de múltiples piezas pueden ser materiales poliméricos relativamente flexibles tales como los materiales poliméricos conocidos por ser útiles para
 65

dispositivos de catéter tales como catéteres uretrales (por ejemplo, catéteres Foley). Ejemplos específicos de materiales poliméricos flexibles incluyen siliconas, poliuretanos, cauchos, látex y similares.

5 Un vástago de componente único o "integral" para un dispositivo inyector es un vástago que es sustancialmente o completamente ensamblado en el momento de la fabricación del dispositivo y que no está diseñado para ser ensamblado o desensamblado antes de o después del uso. El vástago puede ser flexible o rígido y puede ser fabricado de materiales poliméricos o metálicos. Un vástago integral flexible incluye un componente alargado flexible que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal del dispositivo inyector y que define o incluye elementos funcionales necesarios tales como orificios de inyección, lúmenes, etc., para operar los accesorios en el extremo distal desde el extremo proximal. Estos accesorios de la porción de vástago del dispositivo son accesorios sustancialmente permanentes del dispositivo que no están diseñados para ser quitados de o desensamblados en múltiples componentes de un vástago.

15 De acuerdo con ciertas realizaciones, un vástago integral puede ser un vástago flexible preparado a partir de un polímero flexible y puede incluir lúmenes que conectan accesorios en el extremo distal al extremo proximal de un dispositivo. Los lúmenes pueden ser lúmenes flexibles definidos por o incrustados en el vástago o en una pared del vástago. Si fuera necesario, un lumen puede ser de resistencia suficiente como para soportar presiones elevadas tal como en el caso de un lumen de inyección que conecta un orificio de inyección en un extremo distal a un suministro presurizado de fluido inyectable en un extremo proximal. Ejemplos de presiones elevadas ("presiones de inyección") pueden ser 138 bares (2.000 libras por pulgada cuadrada) o mayores. Un lumen de inyección puede ser de un material flexible (por ejemplo, un tubo polimérico o metálico) que pueda soportar una presión de inyección tal, y puede estar preparado a partir de materiales de ejemplo capaces de soportar la presión de una inyección, por ejemplo, nitinol, acero inoxidable, polímero reforzado (por ejemplo, tranzado).

25 "Vástago flexible" hace referencia a un vástago que es suficientemente maleable como para permitir el curvado y la flexión que permiten que el vástago sea insertado a través del meato y para permitir que una porción de un extremo distal del vástago sea guiada por dentro de la uretra como se puede hacer con un catéter Foley.

30 Un vástago integral puede ser preparado con materiales y métodos similares a los usados para preparar dispositivos de catéter uretral conocidos tales como el catéter Foley, pero adaptados para incluir un mecanismo de inyección sin aguja y, opcionalmente, otros accesorios según se describe en este documento. Un vástago integral puede incluir una cualquiera o más de: uno o múltiples orificios de inyección; orificios de inyección móviles; sensores de tejido; balones para colocar el dispositivo; un accesorio óptico tal como un endoscopio o un cable de fibra óptica flexible; etc. Uno cualquiera o más de estos accesorios pueden estar situados a lo largo de una longitud deseada de un dispositivo o en una localización específica en un extremo distal de un dispositivo, a lo largo del vástago integral, y pueden estar conectadas funcionalmente al extremo proximal mediante lúmenes o mecanismos de actuación.

40 Un vástago integral puede ser particularmente útil con dispositivos que incluyan un vástago flexible y que contengan un tensor de tejido o uno accesorio para situar el dispositivo tal como uno o más balones en el extremo distal para situar el dispositivo durante el uso. El uso de un accesorio para situar el dispositivo puede eliminar, ventajosamente, la necesidad de un accesorio óptico, tal como un endoscopio, permitiendo que se lleven a cabo inyecciones con métodos a ciegas. Dispositivos particulares de la invención pueden incluir un vástago flexible integral, orificios de inyección, uno o más sensores de tejido y otros accesorios de un catéter uretral tales como uno o más balones inflables en el extremo distal y un orificio de drenaje en la punta y un lumen de drenaje que conduce desde la vejiga (cuando está instalado) hasta el extremo proximal del dispositivo. A tales dispositivos, que incluyen un vástago flexible, un lumen de drenaje para drenar orina desde una vejiga (por ejemplo, como hace el catéter Foley), y un balón opcional, pueden hacerse referencia como realizaciones de la invención de un "catéter de inyección". En uso, las realizaciones de "catéter de inyección" pueden ser insertadas a través del orificio externo de la uretra (meato) como con un catéter Foley, en lugar de ser insertados a través de una incisión externa y un paso de tejido hasta la uretra como con dispositivos inyector de vástago rígido.

50 En lugar de un vástago integral, los vástagos a los que se hace referencia como vástagos "multicomponente" pueden incluir dos o más piezas o componentes alargados que encajan juntos como un todo ensamblado y que pueden ser desensamblados antes de o después del uso. Componentes típicos de un vástago multicomponente incluyen un vástago externo o "vaina", en forma de una vaina hueca rígida alargada, y uno o más componentes de vástago internos adicionales que pueden ser ensamblados junto con el vástago externo para formar un vástago multicomponente ensamblado funcional.

60 Un vástago externo o "vaina" de un vástago multicomponente puede ser una vaina básica que tiene el tamaño y la forma para ser colocada en la uretra mientras contiene uno o más componentes de vástago internos. Un componente de vaina de un vástago de varias piezas puede incluir sólo una vaina hueca y rígida, o puede incluir un vaina hueca y rígida que tenga accesorios funcionales de un dispositivo tales como uno o más de un tensor de tejido, un lumen de inyección o cabezal de inyección, un componente de posicionamiento tal como uno o más balones, y uno o más lúmenes que conectan un accesorio funcional en el extremo distal de la vaina al extremo proximal. Un ejemplo de vástago externo puede ser una camisa rígida (por ejemplo, de metal o un plástico rígido)

que puede ser insertada en un paciente desde una incisión externa en la uretra prostática. Cuando está insertada, uno o más componentes de vástago internos pueden ser insertados en el vástago externo, según se desee.

5 Un componente de vástago interno de un vástago multicomponente puede encajar en el interior del componente de vástago externo o vaina y puede incluir uno o múltiples accesorios funcionales de un dispositivo tales como uno o más orificios de inyección, uno o más lúmenes, uno o más cabezales de inyección, o un accesorio óptico tal como una lente, canal de visión abierto, tensor de tejido, etc. A un vástago interno que incluye un cabezal inyector o un orificio de inyección se le puede hacer referencia específicamente como, por ejemplo, un “vástago de inyección”
10 interno, y puede incluir un orificio de inyección en un extremo distal conectado a través de un lumen de inyección a un extremo proximal del componente de vástago interno (“de inyección”). Opcionalmente, un componente de vástago interno (o un accesorio del mismo como un orificio de inyección o un cabezal de inyección) puede ser móvil en el interior de un componente de vástago externo o generalmente vástago, por cualquier razón, tal como para permitir el movimiento de un cabezal inyector u orificio de inyección durante el uso.

15 También opcionalmente, si se desea, realizaciones de la invención pueden combinar múltiples accesorios de dispositivo en un único componente de vástago rígido. Por ejemplo, un componente de vástago rígido puede combinar una vaina externa con un vástago de inyección, y puede tener el tamaño y la forma para recibir un endoscopio. Como alternativa, un componente de vástago rígido puede combinar una vaina rígida externa con un endoscopio y puede tener el tamaño y la forma para recibir un “vástago de inyección” interno que contenga un lumen de inyección y un orificio de inyección. Aún como otra alternativa, el endoscopio puede también ser combinado con un componente de vástago externo y accesorios de inyección en un único vástago rígido que no está diseñado para ser ensamblado y desensamblado.

25 Generalmente, cualquiera de los diferentes diseños de vástago puede ser usado tanto con métodos a ciegas como métodos de visión directa. Un accesorio óptico puede ser incorporado en cualquiera de un vástago multicomponente, integral, rígido o flexible, usando materiales y construcciones conocidos, tales como con un endoscopio o cualquier forma de dispositivo de fibra óptica u otro dispositivo óptico. Un ocular puede ser situado en el extremo proximal de un dispositivo y uno o más de un canal de visión abierto, fibra óptica, lente, múltiples lentes, espejos, dispositivos refractivos o reflexivos, o combinación de estos, pueden ser usados para crear comunicación visual entre el extremo proximal y una localización en el extremo distal del dispositivo. Para un vástago flexible, por ejemplo, una fibra óptica flexible puede discurrir desde un ocular en el extremo proximal del dispositivo hasta el extremo distal del dispositivo en una localización a lo largo del vástago. La fibra óptica permite la visión del extremo distal del vástago, por ejemplo, en una localización para visualizar un orificio de inyección.

35 Con métodos de visión directa, un accesorio óptico tal como un endoscopio o fibra óptica, etc., puede ser usada para visualizar tejido interno tal como la uretra interna para facilitar la colocación de un orificio de inyección o múltiples orificios de inyección según se desee, por ejemplo, en el interior de la uretra prostática. Los métodos a ciegas, por otro lado, pueden eliminar la necesidad de un accesorio óptico tal como un endoscopio y pueden, en su lugar, apoyarse en el posicionamiento de un orificio u orificios de inyección mediante el uso de otros accesorios tales como las dimensiones conocidas de un dispositivo o accesorios de posicionamiento en el extremo distal del dispositivo, por ejemplo, uno o más de un balón distal o proximal, marcadores de distancia en el extremo proximal del dispositivo, tensor de tejido, orificio móvil, los cuales juntos pueden permitir una entrega a ciegas.

45 Cualquier combinación de propiedades de vástago (por ejemplo, vástago rígido o flexible) y otros accesorios descritos en este documento, puede ser útil en dispositivos de inyección, según se desee. Ciertos accesorios o combinaciones de accesorios específicas pueden ser particularmente útiles con diseños de vástago tanto flexible como rígido. Un vástago multicomponente rígido puede ser particularmente útil en combinación con un accesorio de visión directa y puede excluir, opcionalmente, el uso de otros tipos de accesorios de posicionamiento tales como uno o más balones en el extremo distal del dispositivo. Además, un vástago rígido puede, opcionalmente, no requerir el uso de un tensor de tejido porque un vástago rígido puede ser usado para aplicar presión entre un orificio de inyección o cabezal inyector en un extremo distal de un dispositivo y el tejido interno. Aún, un tensor de tejido puede ser deseable o útil como parte de un dispositivo que incluya un vástago rígido, por ejemplo, los que incluyen un cabezal inyector que establece una pequeña distancia entre un orificio de inyección y tejido interno en el sitio de inyección (véase más abajo).

55 Ciertas realizaciones de dispositivos con vástago flexible integral pueden ser útiles al incluir un vástago flexible y pueden proporcionar ventajas tales como comodidad del paciente debido al vástago flexible, eliminación de la necesidad de una incisión externa para acceder a la uretra (como se usa normalmente con diseños de vástago rígido) y, opcionalmente, el uso de métodos de inyección de a ciegas basados en el uso de accesorios de posicionamiento tales como balones en el extremo distal del dispositivo. Estos dispositivos pueden incluir un vástago flexible que incluya accesorios para colocar y fijar el extremo distal del dispositivo para situar uno o más orificios de inyección según se desee, por ejemplo, dentro de la uretra prostática (es decir, “accesorios de posicionamiento”). Ventajosamente, el vástago flexible puede ser insertado a través del orificio externo de la uretra (meato) (por ejemplo, de la manera de inserción usada para un catéter Foley) sin requerir una incisión externa o un paso de tejido desde la incisión externa a la uretra. El uso de accesorios de posicionamiento puede evitar la necesidad de un
60
65

5 componente óptico para situar un extremo distal. Ejemplos de accesorios de posicionamiento incluyen uno o combinaciones de: marcadores de distancia visibles en el extremo proximal que pueden usarse para calibrar la localización de un extremo distal, un orificio de inyección, o accesorio de posicionamiento (por ejemplo, balón) con respecto a la uretra prostática o la vejiga; dimensiones del dispositivo conocidas; uno o más balones; tensores de tejido; u otros accesorios de posicionamiento en el extremo distal del vástago. También útiles para evitar la necesidad de un accesorio óptico son los accesorios móviles tales como un orificio de inyección móvil, para permitir el movimiento de un orificio de inyección a lo largo de una longitud del dispositivo después de que el dispositivo puede estar fijado internamente hasta un cierto grado, por ejemplo, dentro de la uretra.

10 De acuerdo con dispositivos de la invención, uno o múltiples orificios de inyección están situados en el extremo distal del dispositivo en una localización o localizaciones a lo largo del vástago que coloca el orificio o los orificios en una localización deseada interna al paciente durante la instalación, por ejemplo, dentro de la uretra proximal a la próstata (es decir, la uretra prostática). El orificio o los orificios están en comunicación de fluido (por ejemplo, a través de un lumen de inyección) con una fuente de fluido que puede ser presurizada para eyectar fluido desde el orificio de inyección y en un tejido, por ejemplo, a través de la uretra y en la próstata. El lumen de inyección que conecta el orificio de inyección con el extremo proximal del dispositivo (y la fuente de fluido) se extiende a lo largo de una longitud del vástago y es de un material que puede soportar una presión producida durante la eyección. Múltiples orificios pueden estar dispuestos en diferentes localizaciones alrededor del perímetro del vástago o pueden estar situados a diferentes longitudes a lo largo del vástago, o ambas cosas. Opcionalmente, un orificio y orificios pueden ser móviles con respecto al vástago, bien rotacionalmente alrededor de un eje longitudinal del vástago o longitudinalmente a lo largo una longitud del vástago. Cada uno de los múltiples orificios puede estar conectado por separado a la fuente de fluido presurizado para permitir que el fluido sea eyectado por separado desde cada orificio, si se desea; o múltiples orificios pueden estar conectados juntos a una fuente de fluido para permitir la eyección desde múltiples orificios a la vez.

25 Un orificio de inyección puede tener cualquier tamaño útil (por ejemplo, longitud y diámetro) para producir propiedades deseadas de una inyección tales como, según se desee, velocidad de salida, volumen de inyectable, dispersión del inyectable (por ejemplo, tamaño y forma de una nube de partículas inyectadas), etc. Ejemplos de diámetros de orificios útiles pueden estar en el rango desde unos 0,03 hasta 1,27 mm (0,001 a 0,05 pulgadas), dependiendo de factores tales como los parámetros de inyección deseados y el tipo y tamaño (por ejemplo, profundidad) de tejido que es inyectado. El orificio de inyección puede ser mayor o menor que el lumen de inyección adyacente al orificio de inyección, si se desea, para afectar la velocidad de salida del inyectable en el orificio de inyección. Ejemplos de formas de orificios útiles pueden incluir accesorios tales como un venturi, un diámetro uniforme continuo a lo largo de la longitud de un orificio, una forma de embudo, etc. Como es conocido, un orificio de diámetro relativamente menor puede producir una profundidad de inyección de mayor penetración en el tejido en comparación con un orificio de diámetro mayor (con idéntica presión de inyección).

35 De acuerdo con realizaciones particulares, un orificio puede estar incluido en una localización de un vástago como parte de una estructura mayor a la que se puede hacer referencia como un "cabezal inyector". Un cabezal inyector puede considerarse que es un componente de un dispositivo inyector sin aguja que incluye uno o múltiples orificios de inyección y una o más superficies funcionales, en diferentes disposiciones. Ejemplos de superficies funcionales incluyen una superficie que hace contacto con tejido interno (por ejemplo, tejido uretral) durante un paso de inyección y una superficie que incluye un orificio de inyección, las dos de las cuales pueden o no ser la misma. Cualesquiera una o más superficies de un cabezal inyector pueden ser planas, arqueadas, curvadas, etc. Una superficie que hace contacto con tejido interno durante la inyección puede incluir uno o múltiples orificios de inyección, u otros accesorios (tales como uno o más orificios de vacío como se describe con más detalle más abajo), y puede tener una forma y tamaño para producir un efecto deseado sobre el tejido tal como aplicar tensión sobre el tejido. Opcionalmente, un cabezal inyector puede ser móvil con respecto al vástago bien rotacionalmente alrededor del eje longitudinal del vástago o bien longitudinalmente a lo largo de una longitud del vástago.

40 También opcionalmente, realizaciones de cabezales inyectores pueden incluir una primera superficie que hace contacto con tejido interno durante la inyección y una segunda superficie que incluye uno o más orificios de inyección, estando la segunda superficie desplazada desde la primera superficie por una pequeña distancia y estando situada en el cabezal inyector para no hacer contacto con tejido interno durante la inyección. De acuerdo con esta realización, un cabezal inyector está diseñado para colocar un orificio de inyección alejado a una distancia deseada del tejido interno durante la inyección con el propósito de afectar y controlar características del inyectable durante la inyección, tales como el grado hasta el cual se dispersan las partículas de inyectable por todo el tejido inyectado (por ejemplo, tejido prostático) y la distancia de recorrido (penetración) de las partículas de inyectable dispersadas. Como ejemplo, un cabezal inyector puede incluir una superficie plana rebajada que incluya uno o múltiples orificios de inyección, y una segunda superficie que rodea la primera superficie, estando la segunda superficie proximal a la primera superficie pero desplazada una pequeña distancia por encima de la primera superficie. La distancia (si existe) entre un orificio de inyección y el tejido en el cual se entrega el inyectable puede afectar la distancia de penetración del inyectable – un distancia relativamente menor entre el tejido y un orificio dará como resultado una penetración aumentada de una inyección en comparación con una inyección similar desde una distancia mayor.

65

El cabezal inyector puede ser de un material tal como un metal que es útil para proporcionar un orificio de inyección capaz de entregar una inyección a alta presión según se describe en este documento. El cabezal inyector puede ser estacionario o puede ser móvil a lo largo de la longitud del vástago del dispositivo inyector. Como alternativa o añadidura, el cabezal inyector puede ser móvil en una dirección rotacional alrededor del eje longitudinal del vástago del dispositivo inyector sin aguja.

Una fuente de fluido presurizada es conectada a un orificio de inyección por un lumen de inyección. Para acomodar una presión de operación necesaria para inyectar fluido a través del tejido (por ejemplo, para atravesar la uretra y recorrer una distancia dentro de la próstata), el lumen de inyección debe estar formado de un material que también soporte la presión de inyección. Dependiendo del diseño y accesorios globales de un dispositivo, un lumen de inyección puede ser o bien flexible o rígido, y puede estar formado de metal rígido, un metal flexible, un polímero flexible, un material compuesto con polímero reforzado, etc., cualquier de los cuales soportará una presión de inyección útil.

La fuente de fluido presurizado puede incluir una fuente de fluido y una fuente de presión ("fuente de presión"). La fuente de presión puede ser mecánica (tal como un muelle), neumática, hidráulica, eléctrica, etc., como se entenderá. La fuente de presión puede ser controlada mecánicamente o eléctricamente. La fuente de presión puede causar que un fluido contenido en un cámara de volumen fijo o variable a ser presurizado hasta una presión transitoria, en un orificio de inyección, que es suficientemente elevada como para permitir que el fluido sea eyectado desde el orificio de inyección con fuerza suficiente como para penetrar en el tejido interno hasta atravesar la uretra y para penetrar luego una distancia deseada en la próstata.

Accesorios potenciales adicionales de dispositivos inyector de la invención, para uso opcional en combinación con otros accesorios descritos en este documento, incluyen balones inflables situados en el extremo distal del vástago del catéter de inyección, por ejemplo, como "accesorios de posicionamiento". Un dispositivo inyector puede incluir uno o múltiples balones en un extremo distal, que permiten que el dispositivo sea colocado y fijado en una posición deseada durante el uso. Un balón para situar el dispositivo inyector puede ser particularmente útil en combinación con un dispositivo que no incluya ningún accesorio óptico tal como un endoscopio para visualizar directamente la operación de accesorios distales del dispositivo tales como un orificio de inyección. La colocación del balón en el extremo distal del dispositivo, a una distancia conocida desde un orificio de inyección, puede facilitar la colocación apropiada del orificio de inyección, tal como dentro de la uretra prostática, basándose en el posicionamiento del balón.

Un ejemplo de un balón que permite a un cirujano situar un dispositivo inyector según se desee es un balón que puede ser colocado dentro de la vejiga o en el cuello vesical cuando el dispositivo es instalado. El balón puede ser de un tipo usado en un catéter Foley pero adaptado para funcionar en el extremo de un vástago rígido o flexible de un dispositivo inyector sin aguja según se describe en este documento. El balón puede ser útil para fijar la localización global del dispositivo durante el uso, es decir, para colocar el vástago del dispositivo en una localización deseada para causar que uno o más orificios de inyección sean situados según se desee, por ejemplo, dentro de la uretra prostática. El balón puede ser situado sobre el vástago en una localización distal al cabezal inyector. Cuando el dispositivo está instalado, el balón puede estar en la vejiga o el cuello vesical y puede situar apropiadamente el dispositivo durante el tratamiento y puede, también, sellar el cuello vesical desde la uretra prostática.

Otro accesorio opcional de un dispositivo inyector de la invención, para uso opcional en combinación con otros accesorios descritos en este documento, es un balón "proximal" inflable situado en el extremo distal del vástago del dispositivo pero en el lado proximal de un orificio u orificios de inyección. Un balón proximal puede ser diseñado, también, para situar y fijar la localización del dispositivo durante el tratamiento. Adicionalmente, un balón proximal puede funcionar para sellar el extremo proximal (inferior) de la uretra. Con un balón sellando el extremo distal de la uretra (por ejemplo, en la vejiga o el cuello vesical) y un balón proximal sellando el extremo proximal de la uretra, los balones pueden definir, juntos, una "zona de tratamiento" dentro de la uretra que se extiende aproximadamente la longitud de la próstata o la longitud de una porción deseada de la próstata que será tratada. Los balones sellan los extremos de la próstata lo cual, ventajosamente, impide que el inyectable pase fuera de la zona de tratamiento dentro de la uretra.

Otro accesorio de un dispositivo inyector sin aguja para uso opcional en combinación con otros accesorios descritos en este documento, es un tensor de tejido situado en un extremo distal del dispositivo. Un tensor de tejido está situado en el vástago, un poco cerca de un orificio de inyección, por ejemplo, para estar dentro de la uretra prostática y cerca del orificio de inyección cuando el dispositivo está instalado. Un tensor de tejido puede ser un mecanismo capaz de hacer contacto con el tejido, por ejemplo tejido uretral, para mantener una porción deseada del tejido en su lugar con respecto a un orificio de inyección, y opcionalmente producir una tensión o esfuerzo sobre el tejido, de manera que pueda afectar la manera en la cual el inyectable penetra en el tejido y se distribuye en el tejido con la inyección. Aunque un tensor de tejido puede ser usado en combinación con cualquiera de los otros accesorios descritos en este documento, incluyendo realizaciones de dispositivos con vástago rígido, un tensor de tejido puede ser particularmente útil cuando se usa con un dispositivo que incluye un vástago flexible. El tensor de tejido puede

facilitar un buen resultado en la inyección de fluido a través de la uretra asegurando que el tejido uretral interno está fijado e incluye una cantidad deseada de tensión para recibir la inyección.

5 Dependiendo de la configuración de un orificio de inyección en un vástago de un dispositivo, o en un cabezal inyector, un tensor de tejido puede ser usado para colocar una porción deseada de tejido en contacto directo con un orificio de inyección, es decir, una superficie que contiene un orificio de inyección. Como alternativa, un tensor de tejido puede colocar una porción deseada de tejido a una distancia deseada alejada de un orificio de inyección, por ejemplo, en el caso de un cabezal inyector que incluya dos superficies con una superficie rebajada que incluya un orificio de inyección. La distancia, si existe, entre un orificio de inyección y el tejido, en la inyección, puede ser seleccionada para afectar a las propiedades de la inyección, por ejemplo, para afectar a la distancia que un inyectable penetra en el tejido, el tamaño de las gotitas y el patrón sobre el cual las gotitas de inyectable son dispersadas por todo el tejido cuando es inyectado. Otros factores pueden también ser ajustados para afectar a las propiedades de la inyección tales como presión y volumen de inyectable, tamaño y forma del orificio de inyección, etc.

10 Ejemplos de tipos de tensores de tejidos incluyen balones inflables situados en un vástago cerca de un orificio de inyección y componentes extensibles o retraíbles mecánicamente tales como raquetas, proyecciones, palancas, jaulas de metal y similares, cualquiera de las cuales puede ser extendida desde un vástago de un dispositivo inyector para aplicar presión sobre el tejido interno, por ejemplo, sobre tejido uretral dentro de la uretra prostática.

15 Un balón o un tensor de tejido extensible o retraíble mecánicamente puede ser inflado o extendido en una localización que esté aproximadamente en una longitud a lo largo del vástago que está cerca de un orificio de inyección. Cuando se usa dentro de una uretra, el tensor de tejido puede empujar tejido uretral alejándolo del vástago de manera que cause que el tejido uretral y un orificio de inyección o cabezal de inyección hagan contacto entre sí. Esto puede hacerse, por ejemplo, mediante un balón que se expande desde un lado opuesto de un vástago con respecto a un orificio de inyección, para aplicar presión sobre el tejido uretral situado opuesto desde un orificio de inyección y para causar que el orificio de inyección o una superficie próxima se encuentren, opcionalmente para producir presión, esfuerzo o tensión sobre el tejido uretral opuesto al balón. Un tensor mecánico puede ser extendido desde un vástago de un dispositivo mediante el uso de un mecanismo de actuación tal como una conexión mecánica entre el tensor y el extremo proximal de un dispositivo.

20 Otra realización de tensor de tejido puede ser un diferencial de presión producido mediante vacío. El vacío puede ser creado cerca de un orificio de inyección, por ejemplo, de una manera que pueda tirar del tejido uretral para hacerle entrar en contacto con un orificio de inyección o cabezal de inyección y, opcionalmente, aplicar una tensión o esfuerzo sobre el tejido de la uretra en la localización que recibirá el inyectable. Esto puede hacerse, por ejemplo, incluyendo orificios de vacío cerca de un orificio de inyección, por ejemplo, a lo largo de un vástago o en un cabezal inyector. El orificio de vacío puede generar vacío que causa que el vástago o cabezal inyector entren en contacto con el tejido interno de la uretra cerca del orificio de inyección, causando que el tejido uretral entre en contacto con el vástago del catéter o cabezal de inyección. El orificio de vacío puede estar en comunicación de fluido con el extremo proximal del dispositivo a través de un lumen que se extiende a lo largo del vástago, por ejemplo, un lumen de vacío.

25 Realizaciones de dispositivos inyectoros de la invención, además de cualesquiera uno o más de los accesorios descritos arriba, en cualquier combinación, pueden incluir accesorios de seguridad que impidan la actuación inadvertida o inapropiada de un dispositivo o la eyección inadvertida o inapropiada de fluido desde un dispositivo. Ejemplos de un accesorio de seguridad pueden ser cualquier accesorio que impida la actuación de un mecanismo de inyección si un dispositivo no está instalado de manera apropiada y situado de manera apropiada, internamente, con el dispositivo y el inyectable en una posición lista para hacer una inyección deseada.

30 Un ejemplo de un mecanismo de seguridad que impediría la actuación de un mecanismo de inyección si no está presente fluido inyectable en un orificio de inyección o un lumen de inyección puede ser un detector de aire situado en el orificio de inyección o el lumen de inyección. Este mecanismo determinaría directamente si un fluido inyectable está presente en un lumen de inyección y en un orificio de inyección. Un fluido puede ser detectado mediante técnicas conocidas, tales como detectando burbujas microscópicas en un fluido usando ultrasonidos o métodos ópticos. Si no está presente fluido, el dispositivo estaría programado para impedir la actuación del mecanismo de inyección.

35 Otro tipo de mecanismo de seguridad que impediría la actuación de un mecanismo de inyección, si no está presente inyectable en un orificio de inyección o un lumen de inyección, es un mecanismo de cebado para asegurar que un fluido está situado de manera apropiada en el interior de un lumen de inyección en la fabricación, venta o durante uso de un dispositivo. Este tipo de un accesorio de seguridad no determina directamente si un fluido inyectable está presente en un lumen de inyección y orificio de inyección, sino que proporciona un nivel de aseguramiento de que el inyectable está situado de manera apropiada en el interior del dispositivo para su inyección permitiendo un paso de cebado. Un mecanismo de cebado podría usarse en combinación con un detector de aire descrito arriba.

65

Opcionalmente, realizaciones de la invención pueden incluir un dispositivo vendido en una condición pre-cebada (opcionalmente en un paquete esterilizado), con un fluido contenido en el interior del lumen de inyección. El fluido puede ser, por ejemplo, un anestésico, solución salina, un antibiótico, etanol u otro agente biológico dependiendo, por ejemplo, del uso al que está destinado el dispositivo inyector. El dispositivo inyector puede estar pre-cebado, significando que el dispositivo inyector está en una condición cebada cuando se suministra a un cirujano. El dispositivo inyector pre-cebado puede ser cebado durante la fabricación y antes de su distribución y venta, por ejemplo, un dispositivo puede ser empaquetado y vendido a un usuario en una condición cebada. Cuando un cirujano o ayudante saca el dispositivo de un paquete esterilizado, el dispositivo está ya cebado y puede incluir una cantidad y tipo de fluido inyectable deseados en el interior del lumen de inyección y, opcionalmente, un depósito u otra cámara en el extremo proximal. El cirujano puede usar el dispositivo sin tener que preparar el dispositivo, por ejemplo, añadiendo fluido inyectable al dispositivo o cebando el dispositivo para colocar fluido inyectable en el lumen de inyección. Opcionalmente, el dispositivo pre-cebado puede ser desechable.

En general, un mecanismo de cebado puede ser cualquier mecanismo que sea útil para colocar fluido en un lumen de inyección antes de una inyección a alta presión en un tejido. Durante el uso normal, antes de hacer una inyección, puede estar contenido fluido por una cámara de fluido en un extremo proximal del inyector, la cual está en comunicación de fluido con el lumen de inyección y el orificio de inyección. Para cebar el dispositivo, se hace que el inyectable fluya a relativamente baja presión desde la cámara de fluido en el lumen de inyección, para llenar el lumen de inyección hasta que el inyectable fluya (por ejemplo, lentamente) desde el orificio de inyección. El flujo a baja presión puede ser producido, por ejemplo, aplicando presión al fluido en la cámara de fluido, mediante el uso de una fuente de presión según se describe en este documento. El flujo a baja presión es una tasa de flujo que no permitiría que el inyectable que fluye desde el orificio de inyección penetre en el tejido y, típicamente, está muy por debajo de la tasa de flujo que permitiría la penetración en el tejido.

Realizaciones de dispositivos inyectores de la invención, además de cualesquiera una o más de los accesorios descritos arriba, en cualquier combinación, pueden incluir aún otros accesorios más que añadan comodidad o eficiencia a un dispositivo inyector sin aguja. Ejemplos incluyen mecanismos de disparo específicos, sistemas de actuación o sistemas de control (por ejemplo, sistemas de control electrónicos o computerizados) que permitan inyecciones múltiples y métodos y accesorios para controlar o programar volúmenes, profundidades, temporización, orden, posicionamiento u otras características de una o múltiples inyecciones.

En realizaciones particulares, un sistema de control y disparo podría incluir una serie de posiciones múltiples que producen actuaciones múltiples tales como aplicación de un tensor de tejido, actuación de un mecanismo de inyección, movimiento de un cabezal de inyección, etc. Por ejemplo, una primera posición de disparo puede causar la aplicación de un tensor de tejido y una segunda posición de disparo puede causar que el inyector sea actuado para inyectar fluido.

Cualquier componente individual, o un dispositivo entero, podrían ser desechables o reutilizables. Como ejemplo, un accesorio óptico desechable o reutilizable tal como un endoscopio podría ser incorporada en una porción o componente de un dispositivo que sea o bien desechable o reutilizable. Adicionalmente o como alternativa, un dispositivo podría tener una fuente de presión reutilizable (por ejemplo, cartucho de gas comprimido), un depósito de fluido reemplazable, una porción de cabezal inyector desechable o puede ser enteramente desechable.

En otra realización particular, un dispositivo podría estar diseñado para inyectar múltiples volúmenes de inyectable en diferentes localizaciones de tejido. De acuerdo con esto, las inyecciones pueden hacerse entre pasos de resituar un orificio de inyección, en los que el orificio de inyección puede, opcionalmente, ser movable con respecto al vástago. Los múltiples volúmenes de inyectable podrían estar precargados en viales individuales, por ejemplo reemplazables, de un volumen predeterminado según se desee para una única o múltiples inyecciones, es decir, un único vial puede incluir una única dosis (volumen) o múltiples dosis (volúmenes) de inyectable. Con el uso de un vial reemplazable, el dispositivo podría ser usado para inyectar una o múltiples dosis de inyectable usando el volumen entero de un vial. El vial reemplazable podría entonces ser extraído del dispositivo inyector y reemplazado con un vial lleno, y el volumen del vial lleno podría ser inyectado en una o más inyecciones. Esto podría ser repetido para tantas inyecciones como de desee. En realizaciones alternativas, el dispositivo puede tener una conexión en el extremo proximal para conectar el dispositivo a una fuente de fluido inyectable (por ejemplo, una "tolva") desde la cual podrían suministrarse múltiples inyecciones de volúmenes deseados sin la necesidad de cargar o recargar viales individuales.

Con cualquiera de los accesorios anteriores de dispositivos inyectores, un dispositivo podría incluir un sistema de control de procesos electrónico que pueda ser programado para entregar inyecciones que tengan diferentes localizaciones, volúmenes y otras propiedades de inyección tales como profundidad y grado (por ejemplo, forma y distancia) de dispersión y tamaño de partículas del inyectable.

Las figuras adjuntas ilustran varios accesorios de dispositivos inyectores según se describe y para su uso en tratar una próstata.

5 La figura 1 ilustra un catéter de inyección 10, el cual incluye tres cabezales inyectoros 2 estacionarios a lo largo de una porción del vástago 16. Cada uno de los cabezales inyectoros 2 incluye un orificio de inyección 4 en el centro del cabezal inyector 2 y orificios de vacío 6 rodeando cada orificio de inyección. Un balón 8 de extremo distal está situado en la punta 14 del dispositivo 10 y puede usarse para fijar y situar el dispositivo 10 durante su uso mediante el ser inflado dentro de la vejiga o del cuello vesical. Un balón 12 proximal puede usarse para fijar y situar el dispositivo 10 durante su uso mediante el ser inflado dentro de la uretra, por ejemplo, en el extremo proximal de la uretra prostática. La punta 14 incluye aberturas de drenaje 18 conectadas a un extremo proximal del dispositivo (no mostrado) mediante el lumen de drenaje 20. Cada uno de los orificios de inyección 4, orificios de vacío 6 y balones 8 y 12 distal y proximal, están en comunicación de fluido con un extremo distal del dispositivo, mediante lúmenes 22, situados para ilustración dentro de las paredes laterales del vástago 16.

15 La figura 2 ilustra una porción de otra realización de un dispositivo inyector. El dispositivo 30 incluye un vástago 32; un tensor de tejido en forma de jaula de metal 34 expandible; y un cabezal inyector 38 movable, el cual puede ser movido a lo largo de una longitud del vástago 32 dentro de la ranura 36. El cabezal inyector 38 conecta con un extremo proximal del dispositivo 30 a través de un vástago de inyección 31 movable, el cual se extiende dentro de un centro hueco del vástago 32. El cabezal inyector 38 incluye un anillo de ocho orificios de vacío 42 que rodean un orificio de inyección 44 central. Un mecanismo de actuación 40 está situado dentro de un lumen de una pared del vástago 32 y puede ser actuado para causar la extensión y retracción de la jaula de metal 34 expandible.

20 La figura 2a ilustra una vista lateral con arrancamiento del cabezal inyector 38, que incluye orificios de vacío 42 y orificio de inyección 44. La figura 2a ilustra específicamente los lúmenes de vacío 43 y el lumen de inyección 45, los cuales están en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo 30 a través del vástago de inyección 31 movable.

25 La figura 3 ilustra una porción de otra realización de un dispositivo inyector. El dispositivo 50 incluye un vástago 52; un tensor de tejido en forma de balón 54 expandible; y un cabezal inyector 58 movable, el cual puede ser movido a lo largo de una longitud del vástago 52 dentro de la ranura 56. El cabezal inyector 58 incluye un anillo de orificios de vacío 66 incluidos en una superficie 62. La superficie 64 rebajada incluye orificios de inyección 68 (tres orificios según se ilustra). El lumen 60 está situado dentro de una pared del vástago 52 y está en comunicación de fluido con un extremo proximal (no mostrado) del dispositivo 50 para permitir el inflado del balón 54. El cabezal de inyección 58 se conecta con un extremo proximal del dispositivo 50 a través del vástago de inyección 51 movable, el cual se extiende dentro de un centro hueco del vástago 52 externo.

35 La figura 3a ilustra una vista lateral con arrancamiento del cabezal inyector 58, que incluye orificios de vacío 66, orificios de inyección 68, superficie 62 y superficie 64 rebajada. La figura 3a ilustra específicamente los lúmenes de vacío 67 y los lúmenes de inyección 69, los cuales están en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo 50 a través del vástago de inyección 51 movable.

40 Las figuras 4a, 4b, 4c y 4d, ilustran cada una de ellas diferentes realizaciones alternativas de tensores de tejido, como podrían ser incorporados a cualquiera de los dispositivos inyectoros ilustrados o descritos en este documento. La figura 4a muestra un vástago 70 de dispositivo dentro de tejido uretral 72. Los orificios de inyección 74 están incluidos en una superficie 76, la cual está rebajada desde una superficie 79 externa del vástago 70, proximal a los orificios de inyección 74. El tensor 78 es extensible y retraible mediante el uso de un mecanismo de actuación (no mostrado) dentro del dispositivo inyector. El tensor 78 se muestra en un estado extendido por el cual el tensor 78 hace contacto con el tejido 72 sobre un lado de la uretra que es opuesto del tejido con el que hará contacto el fluido eyectado desde los orificios de inyección 74. Los orificios 74 y la superficie 76 no están en contacto directo con el tejido uretral sino están separados por una pequeña distancia definida por la distancia que la superficie 76 está rebajada desde la superficie 79. Haciendo contacto con y empujando el tejido opuesto de los orificios 74, el tejido uretral 72 y la superficie 79 son puestos en contacto. El tejido 72 cerca de la superficie 79 es estirado o tensionado hasta un punto deseado, para afectar o controlar la manera en la cual un inyectable dispersado a alta presión desde los orificios 74 penetrará en el tejido uretral 72 y se dispersará en el tejido prostático (no mostrado).

50 La figura 4b ilustra otra realización de un tensor de tejido en forma de un balón inflable situado cerca de un orificio de inyección. La figura 4b muestra un vástago 80 dentro de tejido uretral 82. Los orificios de inyección 84 están incluidos en la superficie 86, la cual está rebajada desde la superficie 89 externa del vástago 80, proximal a los orificios 84. El tensor 88 es un balón que puede ser inflado y desinflado a través de un lumen de inflado (no mostrado) que está dentro del dispositivo inyector y en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo (también, no mostrado). El tensor 88 se muestra en un estado inflado por el cual el tensor 88 hace contacto con el tejido 82 sobre un lado de la uretra que es opuesto del tejido con el que hará contacto el fluido eyectado desde los orificios de inyección 84. Los orificios 84 y la superficie 86 no están en contacto directo con el tejido uretral 82 sino están separados por una distancia definida por la distancia que la superficie 86 está rebajada desde la superficie 89. Haciendo contacto con y empujando el tejido opuesto de los orificios 84, el tejido uretral 82 y la superficie 89 son puestos en contacto. El tejido 82 que está cerca de la superficie 89 es estirado o tensionado hasta un punto deseado, para afectar o controlar la manera en la cual un inyectable (dispersado desde los orificios 84) penetrará en el tejido uretral 82 y se dispersará en el tejido prostático (no mostrado).

La figura 4c ilustra otra realización de un tensor de tejido en forma de orificios de vacío situados cerca de un orificio de inyección de un catéter de inyección. La figura 4c muestra un vástago 90 de catéter de inyección dentro de tejido uretral 92. Orificios de inyección 94 (ilustrados tres) están incluidos en la superficie 96, la cual es parte de un cabezal inyector 97 que se extiende desde la superficie 99 externa del vástago 90, proximal a los orificios 94. El tensor 98 es en forma de múltiples (cuatro según se ilustra) orificios de vacío situados en la superficie 96 del cabezal inyector 97, cerca de los orificios 94. Los orificios de vacío 98 pueden crear una fuerza de vacío en el cabezal inyector 97, cerca de los orificios 94, a través de un lumen de vacío (no mostrado) en el interior del dispositivo y en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo. Los orificios de vacío 98 pueden crear un diferencial de presión que cause que el tejido de uretra 92 entre en contacto con el cabezal inyector 97, según se muestra, de una manera que pondrá el tejido uretral 92 en contacto directo con el cabezal inyector 97 y los orificios de inyección 94.

La figura 4d ilustra otra realización de un tensor de tejido en forma de orificios de vacío situados cerca de un orificio de inyección. La figura 4d muestra un vástago 100 dentro de tejido uretral 102. Orificios de inyección 104 están incluidos en la superficie 106 rebajada, la cual está rebajada desde la superficie 109 externa del vástago 100, proximal a los orificios 104. El tensor 108 es en forma de múltiples (cuatro, según se ilustra) orificios de vacío 108 situados dentro del vástago 100, cerca de los orificios 104. Los orificios de vacío 108 pueden crear una fuerza de vacío en la superficie 109 del vástago 100, cerca de los orificios 104, a través de uno o más lúmenes de vacío (no mostrados) que están en el interior del vástago 100 y en comunicación de fluido con un extremo proximal (no mostrado) del dispositivo. Los orificios de inyección 104 y la superficie 106 no están en contacto directo con el tejido uretral 102, sino están separados por una distancia definida por la distancia que la superficie 106 está rebajada desde la superficie 109. Los orificios de vacío 108 pueden crear un diferencial de presión que cause que el tejido de uretra 102 entre en contacto con la superficie 109 del vástago uretral 100.

Las figuras 5, 5a y 5b ilustran accesorios de una realización de un dispositivo de la invención que incluye un vástago rígido multicomponente. La figura 5 muestra el dispositivo en una condición ensamblada y la figura 5a muestra el dispositivo en una condición desensamblada. El dispositivo 200 incluye un vástago 202 rígido, cuerpo principal 204, óptica 206 opcional (ilustrada para ser desmontable), y fuente de alimentación 212. La fuente de alimentación 212, ilustrada para ser desmontable, incluye accesorios para suministrar fluido inyectable y presión para inyectar el fluido, por ejemplo, un suministro permanente o desmontable de fluido inyectable en un depósito 218 de volumen fijo; un mecanismo de presurización (por ejemplo, un émbolo, fuelle, jeringa, etc.) 214 en el interior de una cámara 215 de volumen variable; y una fuente de presión 216 para suministrar presión al mecanismo de presurización 214, la cual puede ser neumática, hidráulica, mecánica (por ejemplo, un muelle), eléctrica, gas comprimido tal como un cartucho de dióxido de carbono, una fuente externa de gas o fluido presurizado, etc. También están incluidas en la fuente de alimentación 212 pero no específicamente mostrados en las figuras 5, 5a y 5b, mecanismos tales como valvulería y tuberías, etc., para permitir que el depósito 218, el mecanismo de presurización 214 y la fuente de presión 216, trabajen juntos para presurizar un fluido para su inyección a través del lumen de inyección 220.

La óptica 206 incluye un vástago de óptica 208 y un ocular 210. La óptica 206 puede ser un endoscopio rígido disponible comercialmente tal como un cistoscopio o laparoscopio, por ejemplo. Cistoscopios adecuados están disponibles, por ejemplo, de ACMI (modelos Classic y Elite), Storz, Wolf y Olympus.

El cuerpo principal 204 incluye un conector diseñado para acoplar una fuente de alimentación 212, la cual puede entregar un inyectable fluido presurizado al cuerpo principal 204. El vástago 202 incluye un lumen inyector 220 y un lumen óptico 222. El lumen inyector 220 se alinea con un lumen de fuente de alimentación 212 de tal forma que el inyectable presurizado fluya desde la fuente de alimentación 212 a través del lumen inyector 220 y a hasta un orificio de inyección en un extremo distal (no mostrado) del vástago 202.

El vástago 202 rígido incluye un lumen 222 opcional para contener el vástago 208 de la óptica 206, cuando el dispositivo está en una condición ensamblada. El vástago 202 rígido puede ser de un material rígido tal como un metal e incluye orificios o un cabezal inyector (no mostrados) en el extremo distal para inyectar un fluido inyectable. Cuando el visor óptico 206 está colocado en el interior del lumen óptico 222 del vástago 202, la óptica 206 permite la visión del tejido interno para realizar una inyección.

Haciendo referencia a la figura 5b, se ilustra un extremo distal 230 del dispositivo 200. El vástago 202 incluye un cabezal inyector 224, en el extremo distal más alejado. El cabezal inyector 224 incluye un orificio de inyección 226 en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo 200 a través del lumen de inyección 220. El extremo distal 228 del endoscopio 206 se ilustra como insertado dentro del lumen óptico 222 y se ilustra para ser desmontable. Durante el uso, el cirujano puede visualizar el área por encima del cabezal inyector 224 y el orificio de inyección 226 viendo a través del ocular 210 del endoscopio 206.

El dispositivo 200 puede incluir otros accesorios funcionales, uno o más, descritos en este documento pero no ilustrados específicamente en las figuras 5, 5a y 5b. Por ejemplo, el vástago 202 rígido puede incluir un tensor de tejido, uno o múltiples balones, o un tensor y uno o más balones, cada uno conectado a través de lúmenes a un extremo proximal del dispositivo. Como alternativa, el cabezal inyector 224 puede incluir un tensor de tejido, por

ejemplo, en forma de orificios de vacío.

Una realización de ejemplos de detalles de un cuerpo de un dispositivo inyector sin aguja se muestra en la figura 6. La figura 6 muestra el cuerpo 240 de un dispositivo inyector sin aguja. Un vástago 242 externo (rígido o flexible) se extiende desde un extremo del cuerpo 240 hasta un extremo distal (no mostrado). El lumen de inyección 246 está definido por o contenido por el vástago 242 y está en comunicación de fluido con la cámara 248 de volumen variable. Un mecanismo de presurización 250 (por ejemplo, un émbolo) define parcialmente el volumen de la cámara 248 que es para contener fluido inyectable y presurizar el fluido. La fuente de presión 252 trabaja con el mecanismo de presurización 250 para mover el mecanismo 250 para ajustar el tamaño de la cámara 248 o para presurizar un fluido contenido en la cámara 248. El depósito 254 puede contener inyectable fluido al que se puede hacer que fluya a través de la válvula 256 hasta la cámara 248. El depósito 254 puede ser permanente o puede ser desmontable del cuerpo 240.

El cuerpo 240 incluye accesorios de la invención útiles para cebar el lumen de inyección 246 antes del uso del dispositivo inyector sin aguja para entrega de inyectable. Para una operación de cebado, como se apreciará, la cámara 248 y el lumen de inyección 246 pueden arrancar parcial o completamente vacíos de fluido de inyección y pueden contener un gas (por ejemplo, aire). De acuerdo con la realización ilustrada del cuerpo 240, para comenzar a cebar el lumen 246 se pasa una cantidad de fluido de inyección desde el depósito 254 a través de la válvula 256, por ejemplo, una cantidad que permita que el lumen 246 sea llenado (cebado) y para tener aún suficiente fluido inyectable que permanece en la cámara 248 para uno o más volúmenes de dosificación a ser inyectados desde el dispositivo inyector sin aguja. Por ejemplo, se puede extraer fluido desde un depósito 254 lleno abriendo las válvulas 256 y 257 y tirando hacia atrás del pistón 250 para aumentar el volumen en el interior de la cámara 248. Después de colocar fluido en la cámara 248, para cebar el lumen 246, la válvula 256 es cerrada y la fuente de presión 252 es actuada para causar que el émbolo 250 se mueva hacia delante y reduzca el volumen de fluido en el interior de la cámara 248, es decir, fuerce fluido a entrar en el lumen 246. Cuando el lumen 246 está lleno, por ejemplo, según se muestra por el fluido inyectable fluyendo desde un orificio de inyección (no mostrado) en el extremo distal del vástago 242, el cebado se ha completado. Después del cebado, puede entregarse una inyección de fluido inyectable actuando de nuevo la alimentación 252 para causar que el émbolo 250 se mueva más allá, esta vez para presurizar el volumen de fluido que permanece en el interior de la cámara 248 y entregar una dosis deseada del fluido a través del lumen de inyección 246 para una inyección a alta presión en el tejido. La dosis deseada puede ser todo o sólo una porción del fluido que permanece en la cámara 248 a continuación del cebado.

La invención también proporciona un método de entregar fluido a tejido del tracto urinario inferior, por ejemplo, tejido prostático, que incluye los pasos de: suministrar una fuente de fluido presurizado y un dispositivo inyector sin aguja sustancialmente como se describió más arriba; insertar el dispositivo inyector sin aguja en el paciente; conducir el dispositivo hasta que un orificio de inyección en un extremo distal del dispositivo está posicionado en un sitio de inyección deseado; y actuar el dispositivo para inyectar fluido en el tejido tal como la uretra o próstata. Usando un sistema de inyección sin aguja a alta presión, en lugar de una aguja, la invención reduce el trauma en comparación con los sistemas basados en aguja. Además, el inyectable puede, ventajosamente, ser dispersado por todo un tejido en vez de acumularse. Además, el sistema de inyección sin aguja a alta presión puede reducir otros efectos indeseados que ocurren por inyección usando una aguja tal como la necesidad de sobredosificación, y la cantidad de inyectable requerida se reduce.

Ejemplos de métodos que pueden ser realizados usando dispositivos descritos en este documento incluyen métodos que se relacionan con el tratamiento de tejido prostático enfermo. Una forma de régimen de tratamiento incluye los pasos de ablacionar químicamente de tejido prostático suficientemente como para provocar un proceso reparativo en ausencia de otro tratamiento. El tamaño de la próstata se reduce con respecto al tamaño anterior al tratamiento. El régimen de tratamiento es adecuado para tratamiento de patologías del tejido prostático incluyendo HBP y carcinoma prostático.

La figura 7 muestra la posición anatómica de la próstata 300 (incluyendo lóbulos laterales 302) que rodea la uretra 304, y tejido adyacente que incluye las vesículas seminales 306, el cuello vesical 308 y tejidos pélvicos que incluyen los músculos de esfínter 310. Ablación química puede ser obtenida, por ejemplo, mediante inyección transuretral directa de un fluido de quimioablación en la próstata del paciente. Los términos "ablacionar", "ablación" y "para ablación" de tejido significan causar una reducción en la masa de tejido. Una manera adecuada de hacer una ablación de tejido es causando una reducción en el número de células de tejido. La expresión "ablación química" incluye procesos mediante los cuales se reduce la masa de tejido por la acción de un agente químico o biológico sobre el tejido, tal como etanol. Un procedimiento adecuado para hacer una ablación química de tejido prostático de acuerdo con el régimen de tratamiento es mediante inyección de etanol (alcohol absoluto) en la próstata a ser tratada. La acción de ablación del etanol se debe a varios procesos, que incluyen deshidratación de las células, coagulación de proteínas y trombosis de vasos que alimentan al tejido.

De acuerdo con procedimientos sin aguja de la invención, un inyectable tal como etanol puede ser inyectado en tejido prostático transuretralmente de una manera que dispersa partículas o gotitas de inyectable por todo el tejido prostático. La manera en la cual el inyectable entra y se dispersa por toda la próstata puede ser caracterizada por

diferentes factores controlables tales como uno o más de los siguientes: la presión de entrega en el orificio de inyección, el tamaño y forma el orificio de inyección, el volumen de inyectable entregado, la distancia del orificio de inyección desde el tejido uretral interno en la inyección, y la cantidad de presión o tensión aplicada sobre el tejido uretral interno en el momento de la inyección (por ejemplo, mediante un tensor de tejido). Generalmente, una presión de inyección más elevada da como resultado una penetración más profunda del inyectable; un orificio más pequeño (sobre la base de una presión de inyección constante) da como resultado una penetración más profunda del inyectable; y una distancia reducida entre orificio y tejido da como resultado una penetración más profunda del inyectable.

Métodos de tratamiento pueden incluir uno o múltiples pasos discretos que se refieren a la inserción de un dispositivo inyector según se describe en este documento; posicionamiento del dispositivo para colocar uno o más orificios de inyección en localizaciones deseadas en el interior de la uretra prostática; opcionalmente, actuación de un tensor de tejido; opcionalmente, uso de un dispositivo óptico; inyección transuretral de un inyectable usando un mecanismo sin aguja; opcionalmente, uno o múltiples pasos de reposicionamiento de uno o más orificios de inyección; opcionalmente, uno o más pasos adicionales de inyección transuretral.

Algunos pasos pueden diferir o ser incluidos o excluidos de métodos específicos de tratamiento, o pueden ser usados con variaciones pequeñas o significativas, dependiendo del tipo de dispositivo inyector y accesorios específicos del dispositivo. Por ejemplo, una paso de inserción puede diferir para un dispositivo de vástago rígido y un dispositivo de vástago flexible – un vástago flexible (por ejemplo, un catéter de inyección) puede ser insertado a través de la abertura externa de la uretra (el meato) mientras que un vástago rígido puede requerir una incisión externa y un paso de tejido que conduzca a la uretra. Un dispositivo que incluye un vástago multicomponente puede ser insertado mediante múltiples pasos, es decir, uno para cada componente del vástago multicomponente, mientras que un dispositivo que incluya un vástago integral es insertado como una única unidad. Un método de usar un dispositivo que incluya múltiples orificios de inyección estacionarios puede implicar una inyección desde cada uno de los orificios, mientras que un método de usar un dispositivo que incluya un orificio de inyección móvil puede incluir pasos de hacer una inyección, mover el orificio de inyección y hacer otra inyección.

Durante un paso de inyección, un dispositivo inyector sin aguja causa que un volumen de inyectable sea eyectado desde un orificio de inyección como un chorro fino a alta presión. El chorro pasa a través de tejido, por ejemplo, a través de la uretra y dentro de la próstata. El chorro puede dispersarse en gotitas diminutas que se desplazan por separado y se dispersan por todo el tejido inyectado. Por último, la inyección se distribuye como una neblina fina de partículas diminutas que entran y se desplazan sobre un rango de profundidades y direcciones dentro del tejido inyectado (por ejemplo, la próstata), para producir una penetración tipo “nube” del inyectable por todo el tejido. Cada partícula de inyectable puede, preferiblemente, permanecer dentro del tejido inyectado, aunque cuando se está inyectando la próstata, una porción de una cantidad total de partículas puede llegar a situarse dentro de conductos glandulares en los que esa porción de inyectable podría fluir hasta la uretra. Al contrario que con el uso de una aguja, el inyectable del procedimiento sin aguja no se acumula en una localización y no requiere una tasa de inyección lenta. También, incluso aunque una porción de las partículas inyectadas pueda llegar a una localización que incluya un conducto glandular, la posibilidad de que esas partículas fluyan desde una próstata inyectada y hasta la uretra es relativamente pequeña porque las partículas están suficientemente dispersadas como para que no puedan acumular un volumen suficiente como para producir un flujo.

El inyectable puede ser caracterizado en términos de cualesquiera uno o más de lo siguiente: volumen de inyecciones individuales; volumen total de inyectable; tamaño de partículas dispersadas (por ejemplo, tamaño medio); y el patrón de dispersión, que incluye dispersión direccional, profundidad de partículas individuales y profundidad media. Estos factores pueden ser afectados o controlados según se desee, seleccionando características o parámetros operativos del propio paso de inyección. Específicamente, las características a las que se hace referencia arriba pueden ser afectadas y controladas ajustando uno o más de: la presión de inyección; volumen de inyección; número de inyecciones; distancia desde el orificio de inyección hasta el tejido en la inyección; y el tipo de orificio de inyección.

En resumen, un procedimiento ATPE puede ser realizado usando un dispositivo inyector sin aguja según se ilustra o describe en este documento, o usando dispositivos que sean similares o análogos a los ilustrados o descritos.

La figura 8 ilustra un método que implica un catéter de inyección de vástago flexible para inyectar fluido en una próstata. El catéter de inyección 320 incluye un extremo distal que incluye una porción de vástago 322 posicionada en el interior de la uretra prostática 304, y un extremo proximal (no mostrado) que permanece externo al paciente. El catéter de inyección 320 también incluye accesorios de posicionamiento en forma de balones 324 y 326 proximal y distal, respectivamente, en localizaciones a lo largo del vástago 322. Un cabezal inyector 328 móvil está situado en el extremo de un vástago de inyección 330 móvil. El vástago de inyección 330 móvil es flexible y móvil a lo largo de una longitud del vástago 322, para permitir el movimiento del cabezal inyector 328 dentro de una ranura 332 del vástago 322. El cabezal inyector 328 se ilustra para incluir un orificio de inyección 334 y orificios de vacío 336, cada uno de los cuales está en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo 320 a través de lúmenes (no mostrados) en el interior de una longitud del vástago de inyección 330 móvil. Los balones 324 y 326

proximal y distal están en comunicación de fluido con el extremo proximal del dispositivo 320 a través de lúmenes 338 definidos por la pared lateral del vástago 322. Aberturas de drenaje 340 están situadas en el extremo del vástago 322 para estar dentro de la vejiga 344 cuando el dispositivo 320 está instalado y están en comunicación con el extremo proximal del dispositivo 320 a través del lumen de drenaje 342.

5 En uso, el vástago 322 es avanzado a su posición en el interior de la uretra 304 de tal forma que el cabezal inyector 328 esté en el interior de la uretra prostática 304. Esto puede hacerse insertando el vástago 322 flexible a través del orificio externo de la uretra (meato) o preparando una incisión externa y un paso de tejido que conduzca a la uretra prostática. Para identificar y fijar la localización interna apropiada del vástago 322 y el orificio de inyección 328 en el interior de la uretra 304, el balón distal 326 viene a situarse en el interior del cuello vesical 308 y el balón proximal 324 viene a situarse en el extremo proximal de la uretra prostática 304, sellando opcionalmente los extremos de la uretra prostática 304. Se puede hacer referencia al espacio en el interior de la uretra prostática 304 entre el balón proximal 324 y el balón distal 326 como la zona de tratamiento.

15 De acuerdo con esta realización de un dispositivo inyector y método de tratamiento sin aguja, el catéter de inyección 320 no incluye un accesorio óptico para visualizar el orificio de inyección 334 durante el posicionamiento o el uso, o para permitir de otra manera la colocación del orificio de inyección 334 o del cabezal inyector 328 en una localización deseada dentro de la uretra prostática 304 durante la instalación y tratamiento. En cambio, el catéter de inyección 320 puede ser usado mediante un método de "entrega a ciegas" que coloca el cabezal inyector 328 y el orificio de inyección 334 en localizaciones deseadas dentro de la uretra prostática 304 mediante el uso de balones 326 y 324 distal y proximal, en combinación con el conocimiento de las dimensiones de los accesorios del dispositivo 320 tales como las distancias entre los balones 324 y 326 y las distancias desde los balones 324 y 326 hasta los extremos distal y proximal de la ranura 332.

25 La figura 8 ilustra el dispositivo 320 que incluye un cabezal inyector 328 movable que puede permitir la inyección de fluido inyectable en diferentes posiciones de la uretra prostática 304, cuando está instalado. Como alternativa, de acuerdo con otras variaciones del dispositivo 320, el vástago 322 puede incluir múltiples orificios de inyección a lo largo de la longitud del vástago 322 dentro de la zona de tratamiento o alrededor del perímetro del vástago 322 dentro de la zona de tratamiento.

30 Una vez que el vástago 322 está posicionado dentro de la uretra prostática 304 según se ilustra, el catéter de inyección 320 se usa para entregar una o múltiples inyecciones transuretrales de inyectable usando un mecanismo sin aguja que incluye un orificio de inyección 334. El procedimiento puede incluir uno o múltiples pasos de reposicionamiento del cabezal inyector 328 moviendo el cabezal inyector 328 dentro de la ranura 332 para tratar todas las porciones de una próstata.

35 La figura 9 ilustra un método que usa un dispositivo inyector rígido, es decir, un vástago de varias piezas, para inyectar fluido transuretralmente en una próstata. Según se ilustra, el dispositivo 420 incluye un extremo distal que incluye una porción de vástago 422 posicionada dentro de la uretra prostática 304. Un extremo proximal (no mostrado) del dispositivo permanece externo al paciente. El dispositivo 420 según se ilustra no incluye un accesorio de posicionamiento tal como un balón a lo largo del vástago 422, aunque un balón u otro accesorio de posicionamiento puede, opcionalmente, incluirse en cualquier localización deseada a lo largo del vástago 422. El dispositivo 420 puede incluir un endoscopio (no mostrado) que permita la visión del cabezal inyector 428 durante el uso. El cabezal inyector 428 está situado en el extremo del vástago de inyección 430. El cabezal inyector 428 incluye un orificio de inyección 434 situado en el centro del cabezal inyector 428 y cuatro orificios de vacío 436 situados para rodear el orificio de inyección 434. Cada uno de los orificios de inyección y orificios de vacío 436 está en comunicación de fluido con un extremo proximal del dispositivo 420 a través de lúmenes (no mostrados) en el interior de una longitud del vástago de inyección 430.

50 En uso, el vástago 422 es avanzado a su posición en el interior de la uretra 304 de tal forma que el cabezal inyector 428 esté dentro de la uretra prostática 304. Esto puede hacerse insertando el vástago 422 a través de una incisión externa y un paso de tejido que conduzcan a la uretra 304. Un endoscopio, incluido opcionalmente como parte del dispositivo 420, puede usarse para visualizar la localización del cabezal inyector 428 con respecto a la uretra prostática 304, para identificar y situar de manera apropiada el orificio de inyección 428.

55 La figura 9 ilustra el dispositivo 420 que incluye un cabezal inyector 428 que puede permitir la inyección de fluido en diferentes posiciones de la uretra prostática 304, cuando está instalado, moviendo el vástago 422 hasta diferentes localizaciones a lo largo de la longitud de la uretra prostática 304. En cada localización deseada, el cabezal inyector 428 es posicionado según se desee y se genera una succión a través de los orificios de vacío 436 para causar que la superficie interna de la uretra prostática 304 entre en contacto con la superficie del cabezal inyector 428. Entonces, se actúa el dispositivo 420 para entregar una inyección transuretral desde el orificio de inyección 434, a través de la uretra prostática 304, y dentro de la próstata 300. El procedimiento puede incluir uno o múltiples pasos de posicionar o reposicionar el cabezal inyector 428 moviendo el cabezal inyector 428 en el interior de la uretra prostática 304. Como alternativa, de acuerdo con otras variaciones del dispositivo 420, el vástago 422 puede incluir múltiples orificios de inyección a lo largo de la longitud del vástago 422 o alrededor del perímetro del vástago 422.

- Una técnica de ablación química de acuerdo con esta descripción puede permitir la entrega de dosis reducidas de agente terapéutico, por ejemplo, un fármaco, otro agente farmacéutico o etanol u otro fluido para ablación, con respecto a otros métodos que implican inyección de agente terapéutico usando una aguja. En general, una cantidad total de agente terapéutico, por ejemplo, etanol, inyectada en una próstata dependerá de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, el tamaño de la próstata a ser tratada, la forma de la próstata (es decir, longitud y anchura), el número de sitios de inyección requerido, si el lóbulo medio está agrandado, y la naturaleza y grado de patología prostática. Pueden usarse varias metodologías para estimar el volumen de la próstata, que incluyen toma de imágenes por resonancia magnética (MRI), ultrasonografía transrectal (USTR), examen rectal digital (ERD) y nivel de antígeno prostático específico (PSA). Etanol u otro agente terapéutico puede ser entregado mediante múltiples inyecciones en múltiples sitios de inyección, con el tamaño de cada inyección y el número de sitios de inyección variando de acuerdo con las preferencias del cirujano.
- Donde se usa etanol para realizar químicamente la ablación de tejido prostático, debe usarse etanol de grado médico (también conocido como alcohol anhidro, alcohol absoluto o alcohol etílico absoluto) en los regímenes de tratamiento, dispositivos y productos de acuerdo con la invención. Por ejemplo, etanol 190-200 proof que satisfacen las directrices establecidas por el United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF) es un fluido para quimioablación adecuado en los regímenes de tratamiento de la invención.
- Opcionalmente, un fluido para quimioablación puede combinarse con un aditivo que mejore la entrega o distribución del fluido para quimioablación dentro del tejido prostático o que mejore la eficacia del fluido para quimioablación. El aditivo puede ser incorporado para dispersar el fluido para quimioablación en la vasculatura del tejido prostático de manera más efectiva o puede ser incorporado para retener el fluido para quimioablación dentro del tejido prostático y evitar la extravasación más allá del tejido prostático (es decir, más allá de la cápsula prostática).
- Agentes para ablación química alternativos adecuados incluyen toxinas cuyo efecto puede ser contenido sustancialmente en el tejido a ser ablacionado. A modo de ejemplo, otros alcoholes, ciertas soluciones enzimáticas y algunos antibióticos pueden ser agentes adecuados para ablacionar químicamente tejido prostático. Además, otras soluciones deshidratantes, tales como una solución salina concentrada, pueden también ser agentes para quimioablación adecuados. Como ejemplo de un alcohol adecuado, el fenol (ácido carbólico) ha sido inyectado prostáticamente para ablacionar tejido prostático como tratamiento para la HBP. Ser ha usado una mezcla acuosa estéril de fenol, ácido acético glacial y glicerina.
- Aunque la descripción anterior describe específicamente aparatos y métodos de tratar la próstata, la invención puede también referirse al tratamiento de otro tejido del tracto urinario inferior, tanto en mujeres como en hombres. Por ejemplo, el aparato de la invención puede ser útil para inyectar el propio tejido uretral o el esfínter externo, en lugar de pasar a través del tejido uretral. Además, un inyectable distinto de un material para ablación puede ser inyectado en tejido del tracto urinario inferior (por ejemplo, vejiga, uretra, riñones, uréteres, próstata, etc.) tales como tratamientos individuales o en combinación que usan fármacos u otros agentes terapéuticos, por ejemplo, toxina botulínica ("botox"), un antiandrógeno, entre otros como se entenderá. Ventajas de una inyección sin aguja de un agente farmacéutico activo es la colocación local del agente para evitar efectos colaterales sistémicos. Ejemplos específicos de agentes farmacéuticos activos que pueden ser inyectados incluyen Toxinas Botulínicas tipos A hasta G; inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como dutasteride o finasterida; bloqueantes alfa tales como alfuzosina, doxazosina, prazosina, hidrocloruro de tamsulosina, terazosina, para tratar la HBP; o cualquiera de diferentes antibióticos (por ejemplo, para tratar la prostatitis) y analgésicos.
- Otras realizaciones de esta invención estarán claras a los expertos en la técnica con la consideración de esta especificación o a partir de la práctica de la invención divulgada en este documento.
- Diferentes omisiones, modificaciones y cambios a los principios y realizaciones descritas en este documento pueden ser hechos por un experto en la técnica sin salir del verdadero alcance de la invención el cual está indicado por las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Un inyector sin aguja que comprende
- 5 un cuerpo en un extremo proximal,
un primer vástago (52) que se extiende distalmente desde el cuerpo,
un vástago de inyección (51) que se extiende desde el cuerpo hasta un extremo distal del vástago de
inyección (51) y un extremo terminal del vástago, en el que el vástago de inyección (51) es movable
axialmente a lo largo de un eje longitudinal del primer vástago (52),
10 un orificio de inyección (44) en el extremo distal del vástago de inyección (51) en comunicación de fluido con
una cámara de fluido en el extremo proximal, estando posicionado el orificio de inyección (44) para inyección
de fluido en una dirección lateral con respecto a un eje longitudinal del vástago de inyección (51), y estando
situado el orificio de inyección (44) sobre el vástago de inyección (51) en una localización proximal con
respecto al extremo terminal del vástago,
15 una fuente de presión en comunicación con la cámara de fluido, y
un tensor de tejido (34) extendible situado en el extremo distal del vástago proximal al orificio de inyección
(44),
en el que el tensor de tejido (34) está situado en una posición longitudinal a lo largo del eje longitudinal del
vástago de inyección (51) sobre el extremo distal que es la misma que una posición longitudinal del orificio de
inyección (44) de tal forma que cuando el extremo distal que comprende el tensor de tejido (34) y el orificio de
inyección (44) está colocado en el interior de un lumen del cuerpo y el tensor de tejido (34) es extendido,
tejido del lumen del cuerpo es tensado y el inyector es capaz de eyectar fluido desde el orificio de inyección
(44) para penetrar en el tejido bajo tensión.
- 25 2. El inyector de la reivindicación 1, en el que el tensor de tejido comprende un vacío.
3. El inyector de la reivindicación 1, en el que el tensor de tejido comprende un balón.
4. El inyector de la reivindicación 1, que comprende un cabezal inyector en el extremo distal del vástago,
comprendiendo el cabezal inyector una superficie plana, comprendiendo la superficie plana el orificio de inyección y
un orificio de vacío.
5. El inyector de la reivindicación 4, en el que el cabezal inyector comprende múltiples orificios de inyección.
- 35 6. El inyector de la reivindicación 1, en el que el tensor de tejido comprende un tensor de tejido retraíble que se
extiende de manera retraíble desde el vástago alejándose del orificio de inyección.
7. El inyector de la reivindicación 1, que comprende un componente óptico que comprende un ocular en el extremo
proximal y un dispositivo óptico que se extiende desde el ocular hasta una localización en el extremo distal del
vástago.
- 40 8. El inyector de la reivindicación 1, que comprende un balón en el extremo distal, distal desde el orificio inyector.
9. El inyector de la reivindicación 8, que comprende un balón adicional situado en el extremo distal del vástago,
proximal desde el orificio inyector.
- 45 10. El inyector de la reivindicación 1, que comprende un vástago flexible.
11. La inyección de la reivindicación 1, en el que el inyector está pre-cebado en un paquete esterilizado.
- 50

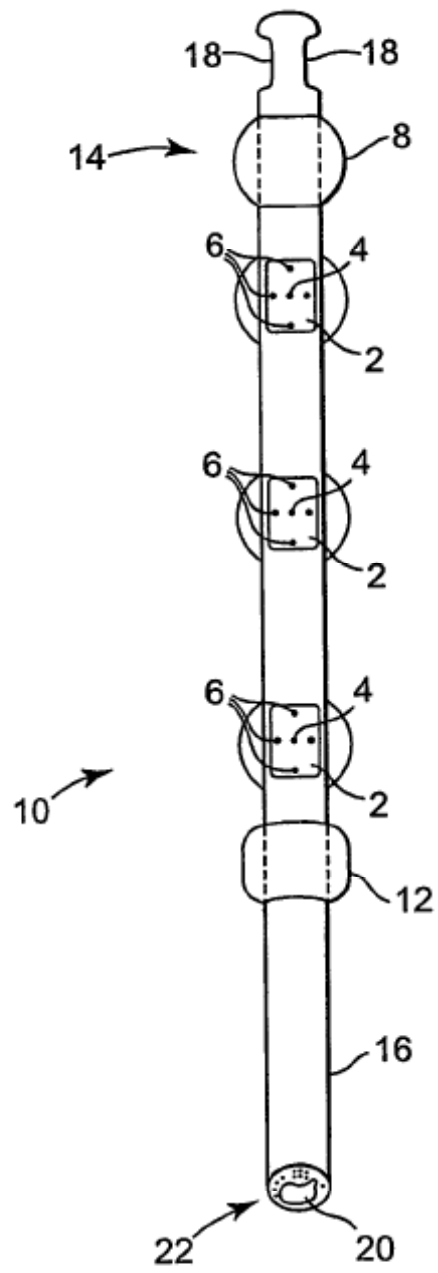


Fig. 1

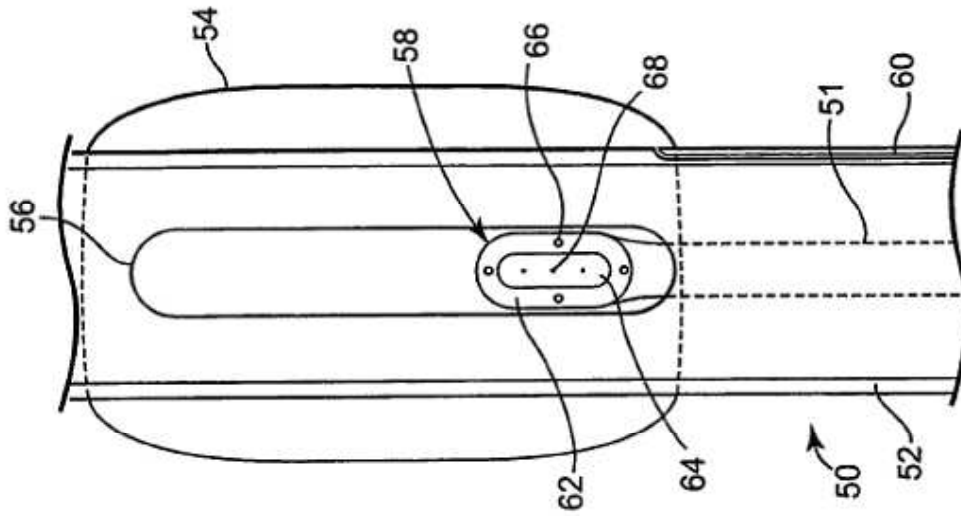


Fig. 3

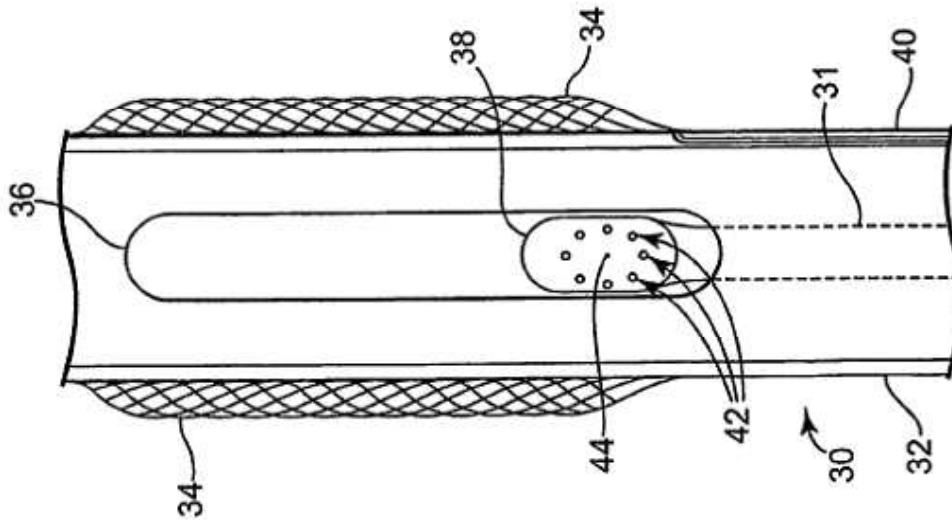


Fig. 2

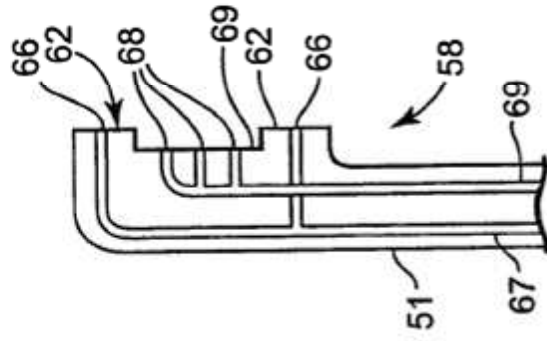


Fig. 3a

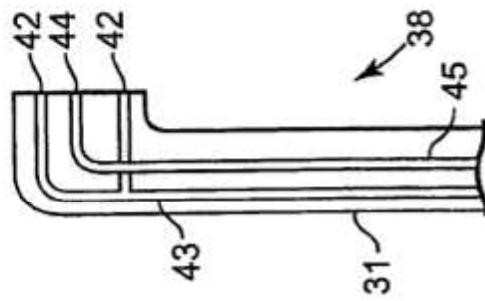


Fig. 2a

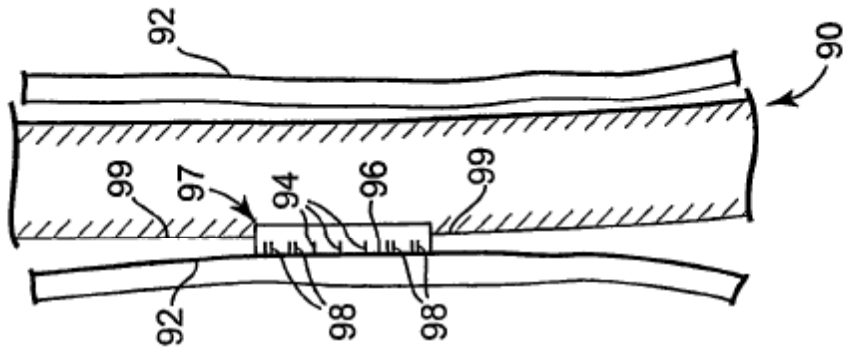


Fig. 4c

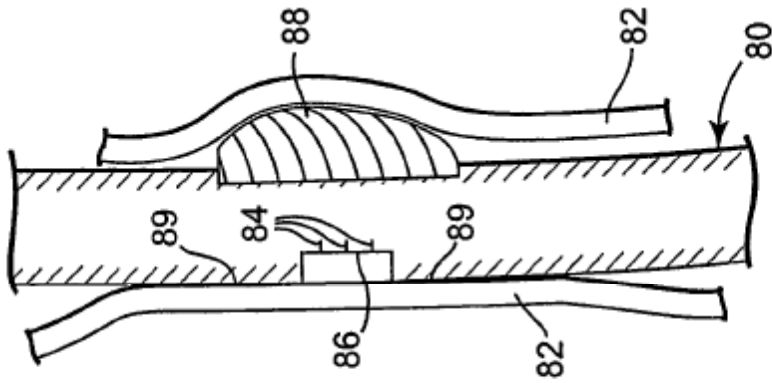


Fig. 4b

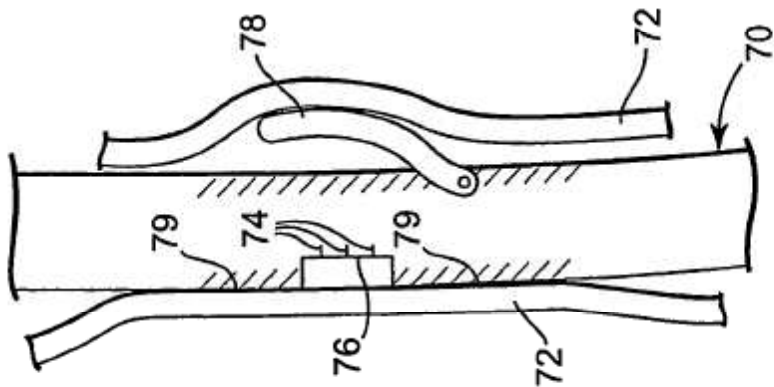


Fig. 4a

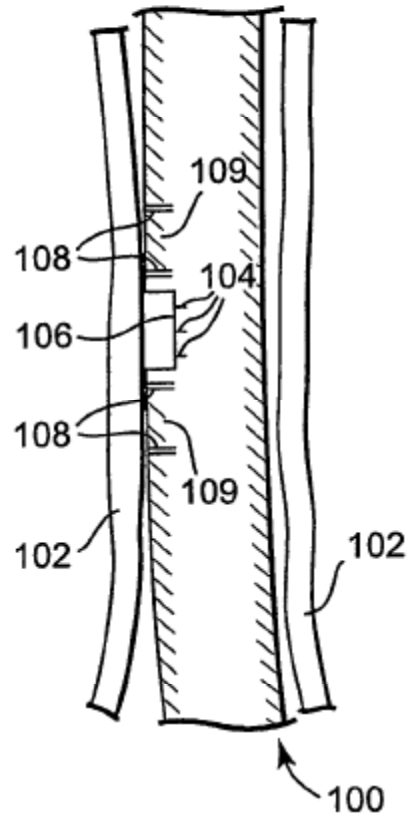


Fig. 4d

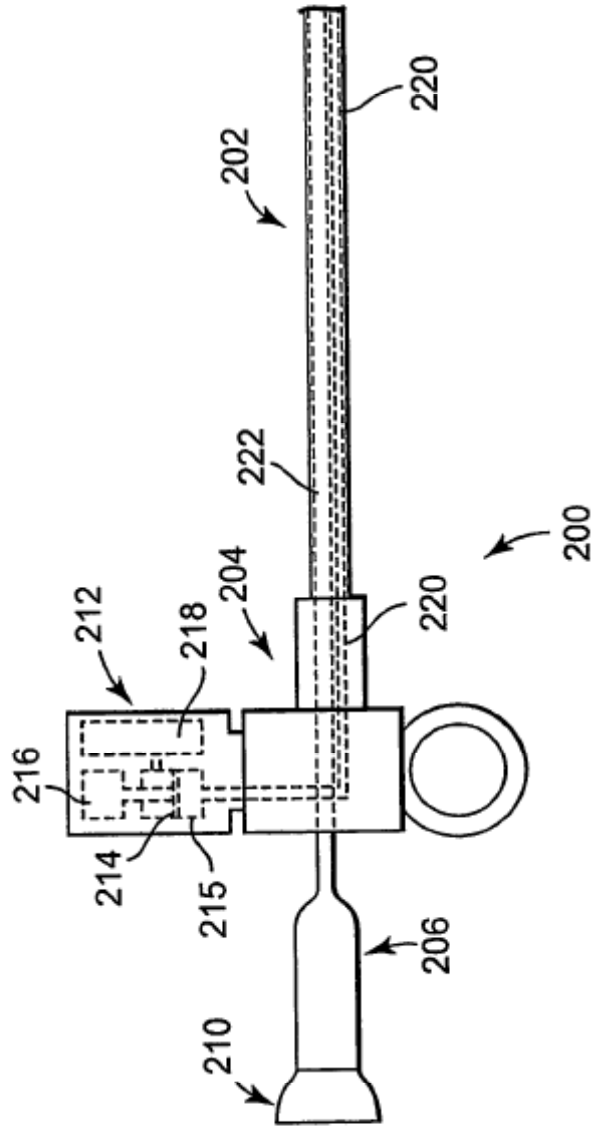


Fig. 5

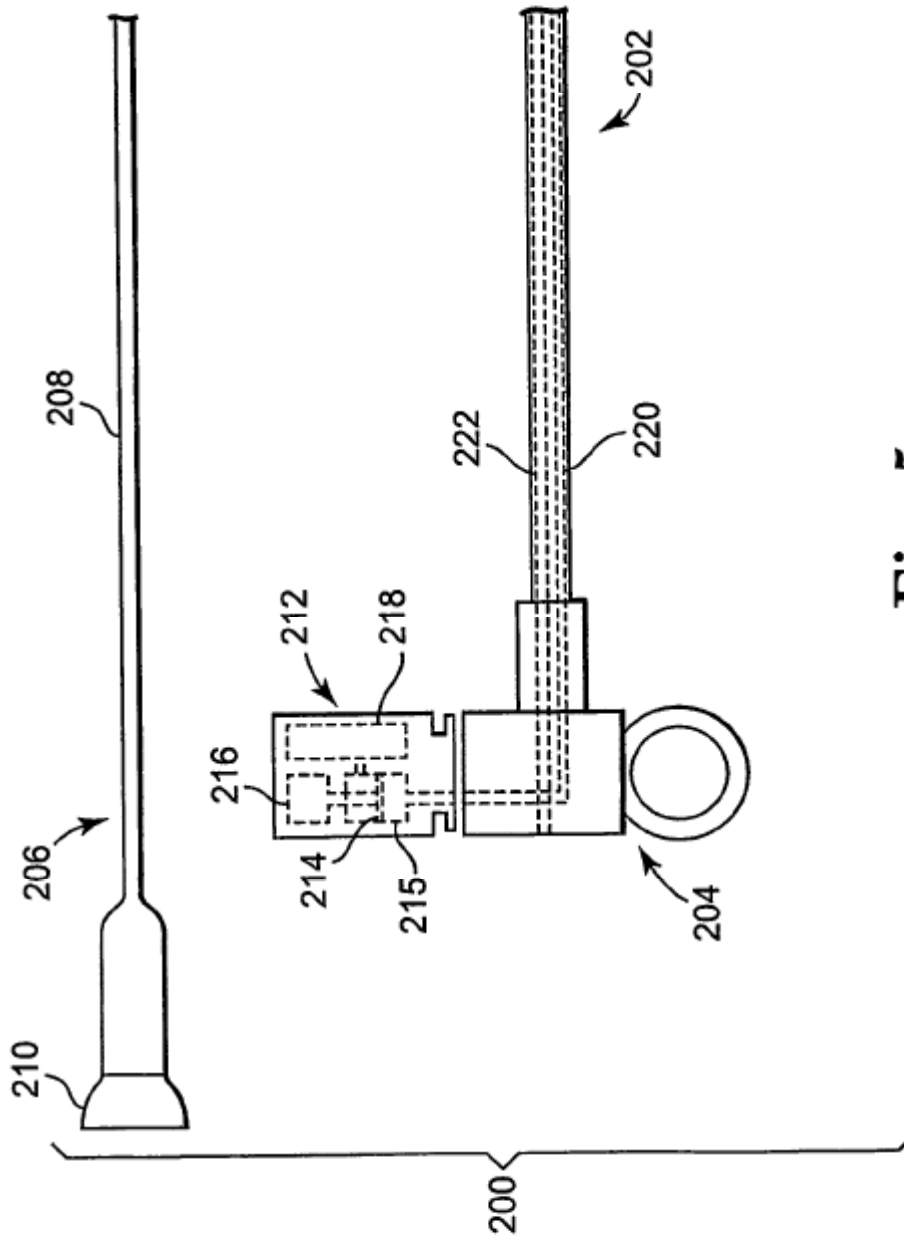


Fig. 5a

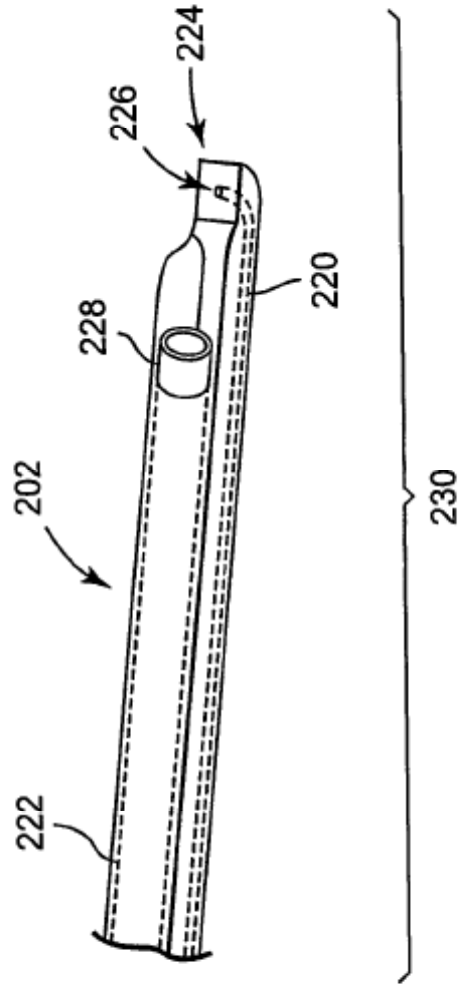


Fig. 5b

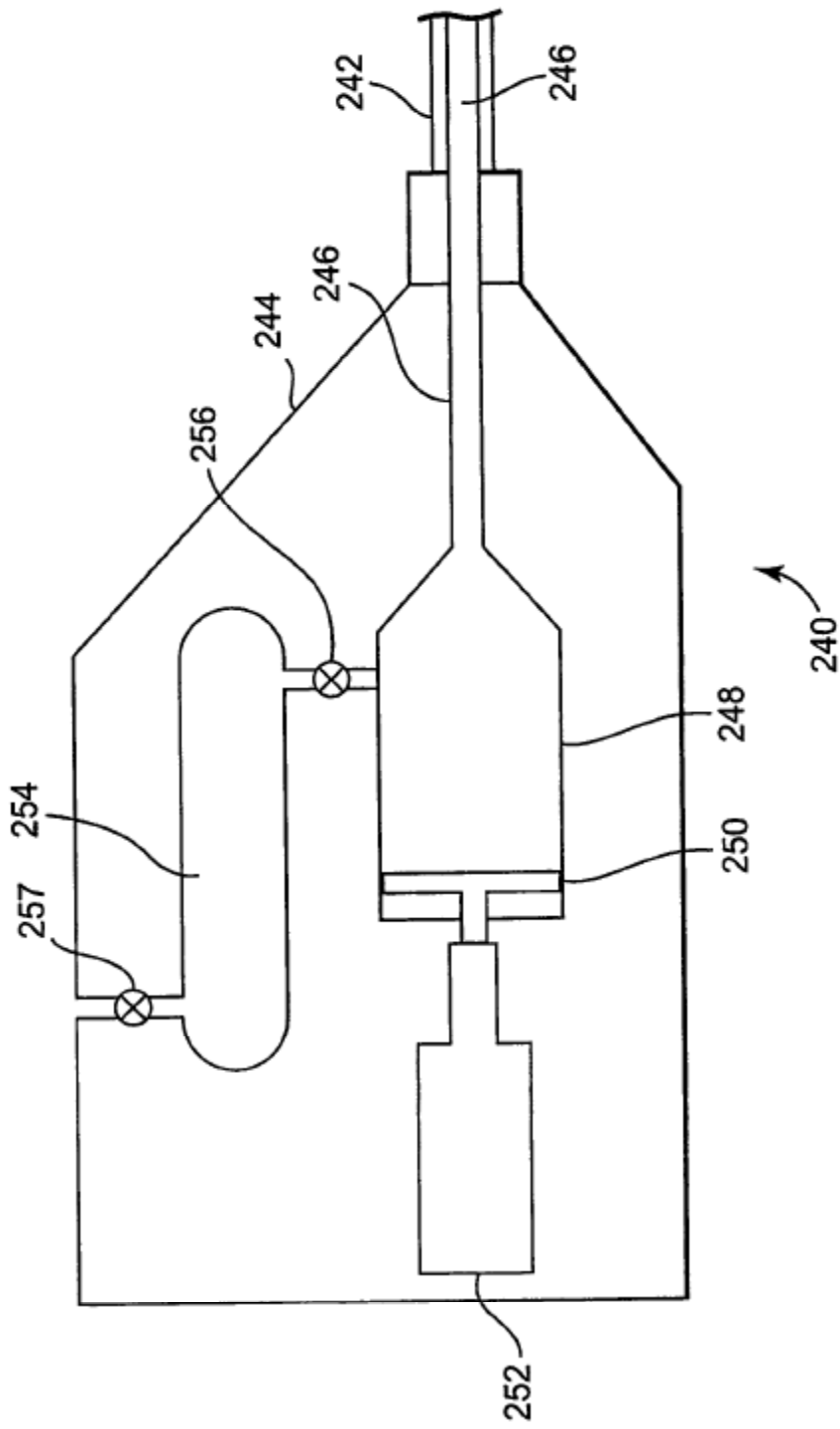


Fig. 6

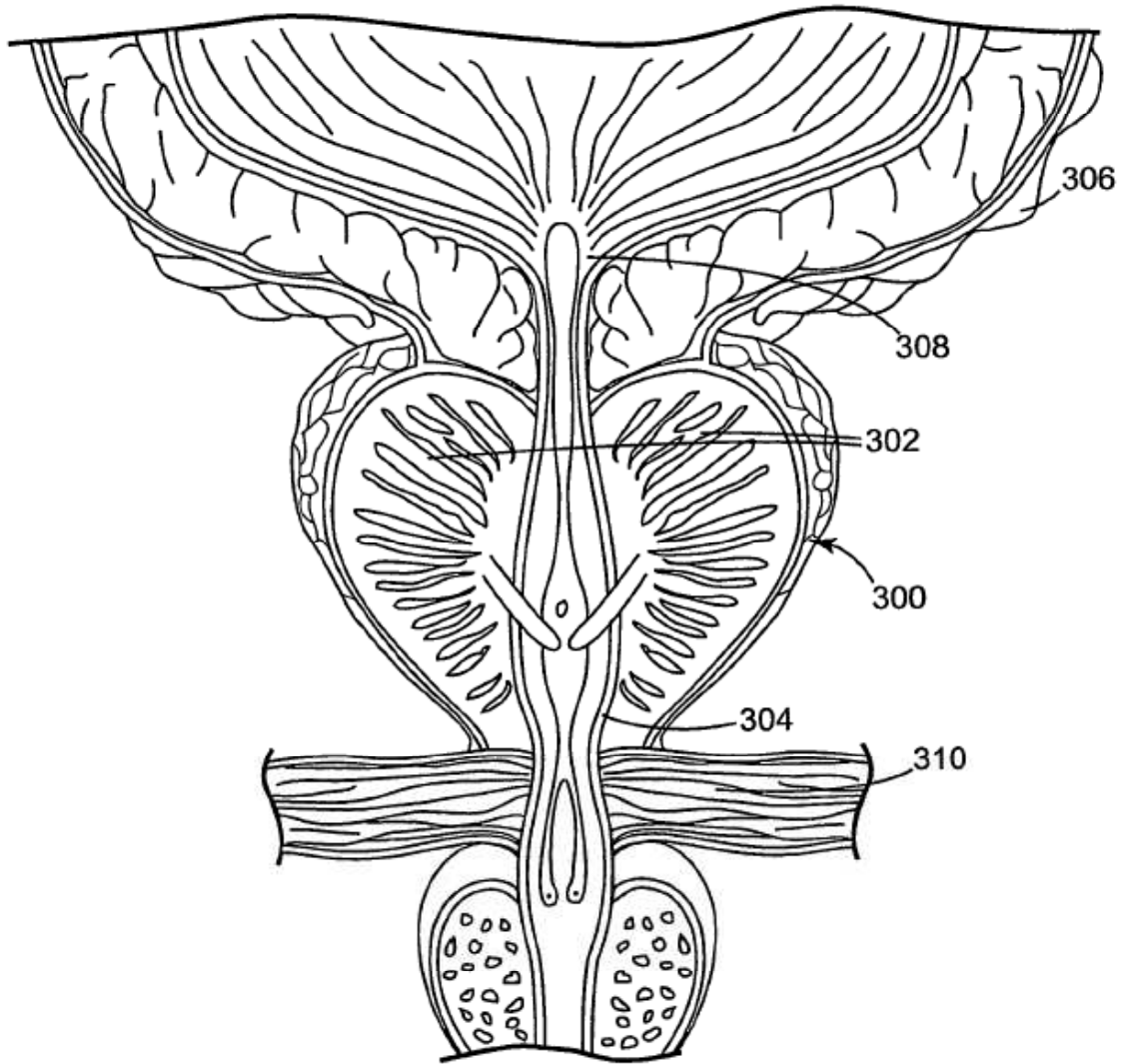


Fig. 7

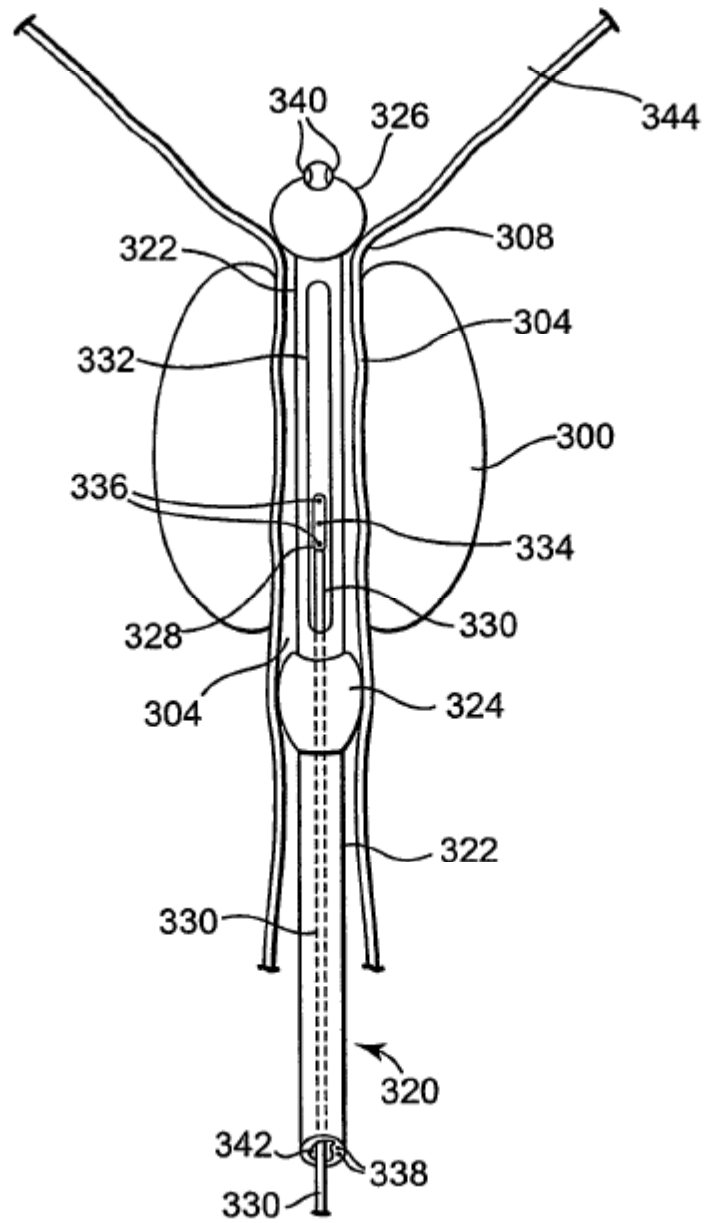


Fig. 8

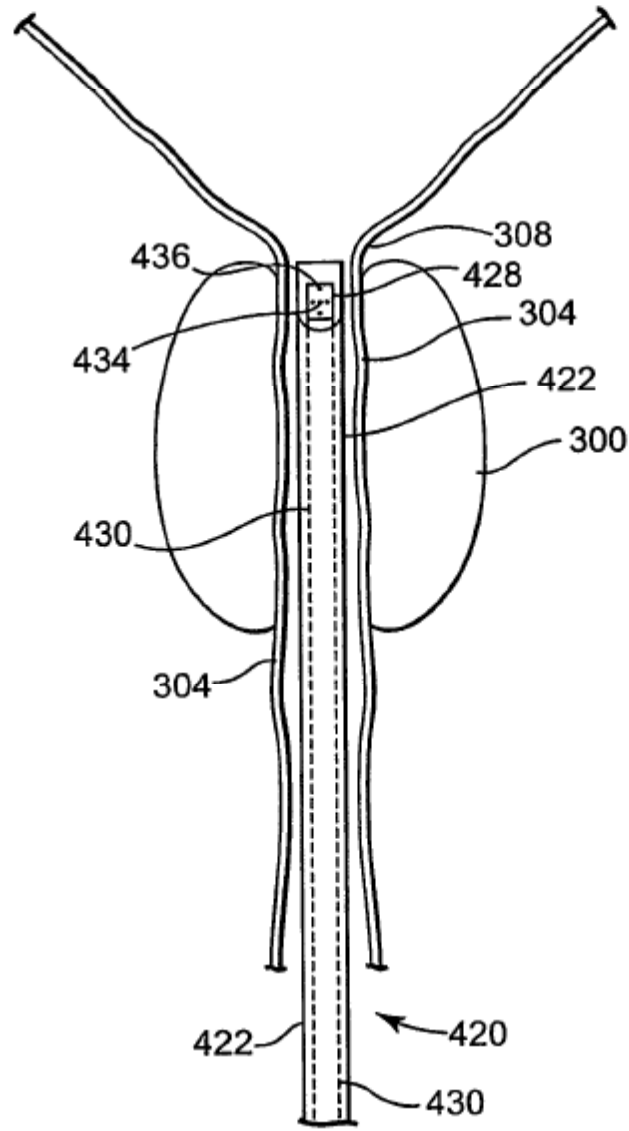


Fig. 9