

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 754**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/24** (2006.01)

**A61B 17/08** (2006.01)

**A61B 17/10** (2006.01)

**A61B 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013 PCT/US2013/023081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13116093**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013 E 13703952 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2809271**

54 Título: **Sistema de administración de sujetador para reparación de válvula cardiaca y método de uso**

30 Prioridad:

**01.02.2012 US 201261593427 P**

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

**20.01.2017**

73 Titular/es:

**ST. JUDE MEDICAL, INC. (100.0%)  
One St. Jude Medical Drive  
St. Paul, MN 55117, US**

72 Inventor/es:

**KOVACH, MELINDA, K.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 597 754 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**

Sistema de administración de sujetador para reparación de válvula cardiaca y método de uso

**Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos nº 61/593.427 presentada el 1 de febrero de 2012.

**Antecedentes de la invención**

La presente invención está relacionada con reparación de tejido, y, más particularmente, con dispositivos para reparación de una valva de válvula cardiaca.

10 Las válvulas cardiacas que funcionan apropiadamente pueden mantener un flujo sanguíneo unidireccional en el aparato circulatorio por apertura y cierre, dependiendo de la diferencia de presión en un lado de la válvula y el otro. La dos válvulas auriculoventriculares (válvulas mitral y tricúspide) son válvulas multicúspide que impiden el contraflujo desde los ventrículos a las aurículas durante la sístole. Están ancladas a la pared del ventrículo por cordones tendinosos, que impiden que la válvula se invierta.

15 La válvula mitral se ubica en la compuerta del ventrículo izquierdo y se compone de dos valvas y un aro diáfano incompleto alrededor de la válvula, conocido como anillo de válvula mitral. Cuando la válvula se abre, la sangre fluye al ventrículo izquierdo. Después de que el ventrículo izquierdo se llene con sangre y se contraiga, las dos valvas de la válvula mitral son empujadas hacia arriba y se cierran, impidiendo que fluya sangre hacia atrás a la aurícula izquierda y los pulmones.

20 El prolapso de válvula mitral es un tipo de enfermedad de válvula mixomatosa en la que las valvas anómalas de válvula mitral tienen prolapso (es decir, una parte de la valva afectada se puede estar hinchada, floja y blanda). Además, los cordones tendinosos se pueden estirar y así alargarse demasiado, o los cordones tendinosos se pueden romper. Como resultado, la válvula no se cierra normalmente y la valva de válvula no soportada puede sobresalir hacia atrás, o sufrir "prolapso," a la aurícula izquierda como un paracaídas. Así, cuando el ventrículo se contrae, la valva anómala puede ser propulsada hacia atrás, más allá de su línea de cierre normal y adentro de la aurícula izquierda, permitiendo de ese modo que retorne sangre a la aurícula izquierda y los pulmones.

25 El prolapso de válvula mitral provoca regurgitación mitral. El prolapso aislado de valva posterior de la válvula mitral de corazón humano, es decir, prolapso de una única valva, es la causa más común de la regurgitación mitral. La causa exacta del prolapso no está clara. Una regurgitación mitral no tratada puede llevar a insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión pulmonar. El documento US2007/080188 describe una técnica basada en catéter para asegurar tejido que incluye el anillo de una válvula mitral. Se despliegan sujetadores desde el catéter al tejido.

30 A pesar de las diversas mejoras que se han hecho a dispositivos y métodos para la reparación de valva de válvula mitral, siguen existiendo desventajas. Por ejemplo, métodos convencionales para tratar prolapso de válvula mitral incluyen sustitución de la válvula mitral, sujeción de las dos valvas de válvula mitral entre sí, y resección del segmento con prolapso usando cirugía a corazón abierto. Dichos métodos quirúrgicos son o pueden ser invasivos para el paciente y pueden requerir un periodo de recuperación prolongado. Además, planteamientos tradicionales pueden no asegurar adecuadamente bastante tejido para reducir la regurgitación a un nivel satisfactorio.

Por lo tanto existe la necesidad de mejoras adicionales en las técnicas actuales para tratar prolapso de valva de válvula cardiaca. Entre otras ventajas, la presente invención puede abordar una o más de estas necesidades.

**Breve compendio de la invención**

40 Un aspecto de la descripción proporciona un dispositivo para reparación de una valva de válvula cardiaca que incluye un cuerpo alargado que tiene una luz que se extiende a través del mismo en una dirección longitudinal, un extremo proximal, y un extremo distal abierto. Se dispone una pluralidad de sujetadores en posiciones espaciadas dentro de la luz, la pluralidad de sujetadores se configura y dispone para acoplarse a una parte de la valva de válvula cardiaca. Al menos un sujetador en la pluralidad de sujetadores y la valva de válvula cardiaca puede tener traslación relativamente entre sí en la dirección longitudinal.

45 En un ejemplo, la pluralidad de sujetadores se configura de modo que la parte de la valva de válvula cardiaca pueda moverse en una dirección respecto a los sujetadores pero se le impide moverse en un segundo sentido opuesto a ese sentido. En otro ejemplo, la pluralidad de sujetadores incluye tres sujetadores. En otro ejemplo, el dispositivo incluye además una soldadura frangible para acoplar la pluralidad de sujetadores al cuerpo alargado. La pluralidad de sujetadores se puede fijar al cuerpo alargado en las posiciones espaciadas. El dispositivo puede incluir además un alambre dispuesto de manera deslizante dentro de la luz y configurado y dispuesto para tirar de la parte de la valva de válvula cardiaca adentro de la luz a través del extremo distal abierto. En un ejemplo, el alambre se dispone de manera deslizante en la luz para movimiento entre una posición de retirada y una posición de despliegue, el alambre se forma de un metal con memoria, una parte distal del alambre tiene una configuración lineal cuando el

alambre está en la posición de retirada y una configuración con forma de gancho cuando el alambre está en la posición de despliegue.

5 En algunos ejemplos, el dispositivo incluye además un mecanismo alimentador interpuesto entre la pluralidad de sujetadores y el extremo proximal del cuerpo alargado, y dispositivo de accionamiento para accionar el mecanismo alimentador para mover al menos uno de la pluralidad de sujetadores hacia el extremo distal abierto del cuerpo alargado. Cada uno de la pluralidad de sujetadores puede ser movable independientemente hacia el extremo distal abierto del cuerpo alargado.

10 En otro aspecto de la invención, un dispositivo para reparación de una valva de válvula cardiaca incluye un cuerpo alargado que tiene una luz que se extiende a través del mismo en una dirección longitudinal, un extremo proximal, y un extremo distal abierto. El dispositivo también incluye un tubo de despliegue dispuesto con el cuerpo alargado y paralelo a la luz,

y una pluralidad de sujetadores acoplados al tubo de despliegue, la pluralidad de sujetadores es movable desde el tubo de despliegue a la luz, y se configura y dispone para acoplarse a una parte de la valva de válvula cardiaca dentro de la luz.

15 En un ejemplo, el tubo de despliegue incluye una ventana para mover uno de la pluralidad de sujetadores desde el tubo de despliegue a la luz. El dispositivo puede incluir además un mecanismo alimentador interpuesto entre la pluralidad de sujetadores y el extremo proximal del cuerpo alargado, el mecanismo alimentador es operable para hacer avanzar secuencialmente la pluralidad de sujetadores desde dentro del tubo de despliegue a una posición de acoplamiento dentro de la luz. La pluralidad de sujetadores se puede disponer dentro del tubo de despliegue en un estado comprimido. La pluralidad de sujetadores se puede sostener alrededor del tubo de despliegue en un estado expandido.

25 En otro aspecto, la descripción contempla un método para reparar una valva de válvula cardiaca que incluye las etapas de i) colocar un dispositivo de reparación adyacente a la valva de válvula cardiaca de un paciente, el dispositivo de reparación incluye un cuerpo alargado que tiene una luz que se extiende a través del mismo en una dirección longitudinal, un extremo proximal, y un extremo distal abierto, y una pluralidad de sujetadores dispuestos en posiciones espaciadas dentro de la luz; ii) arrastrar una parte de la valva de válvula cardiaca adentro de la luz a través del extremo distal abierto del cuerpo alargado para formar una parte de valva recogida; iii) acoplar al menos un sujetador de la pluralidad de sujetadores a la parte de valva recogida; y iv) liberar la valva de válvula cardiaca del cuerpo alargado mientras se mantiene el al menos un sujetador asegurado a la parte de valva recogida.

30 En un ejemplo, la etapa de acoplamiento incluye acoplar un sujetador de la pluralidad de sujetadores a la parte de valva recogida cada vez que la valva de válvula cardiaca se traslada una distancia predeterminada dentro de la luz. La pluralidad de sujetadores puede trasladarse en la dirección longitudinal dentro de la luz y la etapa de acoplamiento puede incluir: (i) acoplar un sujetador de la pluralidad de sujetadores a la parte de valva recogida en una primera posición; (ii) trasladar la parte de valva recogida con el sujetador acoplado en la dirección longitudinal desde una primera posición a una posición más proximal dentro de la luz; y (iii) repetir sucesivamente las etapas (i) y (ii) hasta que un número deseado de sujetadores se han acoplado a la parte de valva recogida.

40 En un ejemplo, la distancia predeterminada es aproximadamente 1 mm. En otro ejemplo, la etapa de arrastre incluye tirar de la valva de válvula cardiaca con un alambre de manera deslizante dispuesto dentro de la luz. Al menos uno del cuerpo alargado o un sujetador de la pluralidad de sujetadores se puede formar de un material ecogénico. En otro ejemplo, el método incluye además mover al menos uno de la pluralidad de sujetadores hacia el extremo distal abierto del cuerpo alargado antes de la etapa de acoplamiento. La etapa de liberación incluye desconectar el al menos un sujetador del cuerpo alargado y retirar el cuerpo alargado del paciente.

### Breve descripción de los dibujos

45 Ahora se tratarán diversas realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos. Se debe apreciar que estos dibujos representan únicamente algunas realizaciones de la invención y por lo tanto no se deben considerar limitativas de su alcance.

La figura 1 es una vista en perspectiva esquemática de una valva posterior de una válvula mitral;

La figura 2A es una sección transversal longitudinal sumamente esquemática de una realización de un dispositivo para reparar valvas de válvula cardiaca según la presente invención;

50 Las figuras 2B-D son una vista en perspectiva de varias realizaciones de sujetadores para uso en la presente invención;

Las figuras 3A-3C son secciones transversales longitudinales sumamente esquemáticas del dispositivo de la figura 2A que muestran diversas posiciones de valva de válvula durante un procedimiento de reparación según la presente invención;

La figura 4 es una sección transversal longitudinal sumamente esquemática que muestra una pluralidad de sujetadores fijados al tejido de valva recogida de la figura 3C después de la retirada del dispositivo de reparación;

La figura 5 es una vista en perspectiva de una segunda realización de un sujetador para uso en la presente invención;

5 La figura 6 es una vista en perspectiva de una tercera realización de un sujetador para uso en la presente invención;

La figura 7 es una vista en perspectiva del sujetador de la figura 6 aplicado a tejido de valva;

La figura 8A es una vista delantera esquemática de una segunda realización de un dispositivo para reparar valvas de válvula cardiaca según la presente invención;

10 La figura 8B es una vista lateral esquemática del dispositivo de la figura 8A con una valva de válvula que se extiende dentro del extremo distal del mismo;

La figura 9 es una vista delantera esquemática de una tercera realización de un dispositivo para reparar valvas de válvula cardiaca según la presente invención;

La figuras 10A-10C son vistas ilustrativas que muestran el avance y traslación de los sujetadores usando el dispositivo de la figura 9; y

15 La figura 11 es una vista ilustrativa de una valva de válvula mitral reparada.

#### Descripción detallada

Como se emplea en esta memoria, los términos "proximal y distal" se deben tomar con respecto a un usuario (p. ej., un cirujano o un cardiólogo intervencionista) que usa los dispositivos descritos. "Proximal" se tiene que entender como relativamente cerca del usuario y "distal" se tiene que entender como relativamente más alejado del usuario.  
20 La invención se describirá en conexión con la reparación de una valva de válvula mitral, pero también puede ser útil en la reparación de otros tipos de válvulas cardiacas o en la reunión y aseguramiento de otros tipos de tejido corporal suelto.

Como se muestra en la figura 1, una válvula mitral 1 ejemplar incluye una valva posterior 2 y una parte de una valva anterior 3. Las valvas 2 y 3 se extienden desde un anillo 4 a una línea de coaptación 5 donde se encuentran las valvas. La valva posterior 2 tiene una parte superior 6 que es generalmente perpendicular a la dirección del flujo sanguíneo a través de la válvula 1 y se extiende entre el anillo 4 y la línea de coaptación 5. Adicionalmente, la valva posterior 2 tiene una parte inferior 7 que es generalmente paralela a la dirección de flujo sanguíneo a través de la válvula 1 y se extiende debajo de la línea de coaptación 5. La valva posterior 2 tiene tres partes festoneadas P1, P2 y P3, cualquiera de cuales puede incluir una parte que está hinchada, floja o blanda, y por lo tanto ser la causa de una situación de prolapso de la válvula. Los dispositivos, sistemas y métodos inventivos descritos en esta memoria se pueden adaptar para reparación de una parte de la valva posterior 2 o de la valva anterior 3 hinchada, floja o blanda.  
30

Haciendo referencia a la figura 2A, un dispositivo ejemplar 10 para reparación de tejido de valva de válvula cardiaca puede incluir un cuerpo alargado o conjunto de catéter 12 adaptado para ser insertado en la aurícula izquierda o ventrículo izquierdo de un corazón humano de modo que una parte extrema distal 14 del conjunto de catéter pueda llegar a la válvula mitral del paciente para reparación de la misma. El dispositivo 10 se puede emplear cerca de la valva posterior 2, la valva anterior 3 o cualquier otro tejido adecuado dentro del corazón o tejido similar.  
35

Cada cuerpo 12 incluye un extremo proximal 13 y un extremo distal 14. El cuerpo 12 sirve como dispositivo de administración y se puede formar de cualquier tubo, vástago o funda huecos con una luz longitudinal 18. La luz 18 se puede formar a través del centro axial del cuerpo 12. Como se ve en la figura 2A, la luz 18 define una abertura en el extremo distal 14 del cuerpo 12. Se entenderá que la forma y tamaño de la abertura pueden ser modificados según sea necesario.  
40

Dispuestos dentro de la luz 18 hay varios sujetadores 11. Como se emplea en esta memoria, el término "sujetador" se refiere a cualquier sujetador, pinza, grapa u otro sujetador adecuado que pueda sostener tejido corporal en una configuración recogida. Los sujetadores 11 se pueden formar de un metal con memoria de forma tal como, por ejemplo, nitinol. Si bien la figura 2A ilustra una configuración que tiene tres sujetadores 11a, 11b y 11c, se entenderá que se puede emplear cualquier número de sujetadores 11 según sea necesario. Así, la presente invención contempla dispositivos que tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sujetadores 11.  
45

Como se ve en la figura 2B, el sujetador 11 puede tener generalmente forma de taza con una abertura 27 en un extremo que es de diámetro y sección transversal más grandes que la abertura 29 del otro extremo. Cuando se tira de la valva 2 a través del sujetador 11, se estruja y comprime desde su entrada en la abertura 27 a su salida en la abertura 29, expandiéndose ligeramente cuando sale del sujetador. El sujetador 11 queda de ese modo fijado a la valva 2. Se entenderá que se pueden usar diversas configuraciones de los sujetadores 11 para asegurar la valva recogida 2. Los sujetadores 11 pueden cambiar de forma cuando se aplican a la valva 2, flectando ligeramente en la  
50

abertura 27 o en la apertura 29 en una clase de acción de trinquete. Esta acción de trinquete se puede mejorar proporcionando al sujetador 11 una pluralidad de rendijas (no mostradas) que se extienden desde la apertura 29 parcialmente a lo largo de la longitud del sujetador hacia la apertura 27. Estas rendijas dividirían el cuerpo del sujetador en la apertura 29 en una pluralidad de segmentos que pueden desviarse hacia fuera independientemente entre sí, pero predispuestos para volver a la forma original del sujetador. Cuando se tira de la valva 2 a través del sujetador 11, algunos de estos segmentos se pueden desviar hacia fuera una mayor cantidad que otros, dependiendo de la forma de la valva recogida y la fuerza que se ejerce sobre el sujetador. Sin embargo, una vez se detiene el movimiento relativo entre sujetador 11 y la valva 2, los segmentos tratarán de volver a la forma original del sujetador, acoplado de ese modo con seguridad la valva. Por tanto, la aportación de estas rendijas puede hacer que sea más fácil tirar del tejido de valva a través del sujetador 11 sin interferir con la capacidad del sujetador para quedar fijado con seguridad a la valva. En todavía otras disposiciones, los sujetadores 11 pueden tener una forma diferente que todavía permite tirar de la valva 2 a través del sujetador para fijar el sujetador a la valva.

En lugar de una forma de taza como se ve en la figura 2B, el sujetador 11 puede incluir una región anular en la parte superior y múltiples dientes para capturar tejido. La figura 2C ilustra un sujetador 11 de este tipo, que tiene dos dientes 26. Los dientes 26 pueden funcionar como trinquete como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, el sujetador 11 puede incluir cualquier número de dientes 26. Por ejemplo, la figura 2D ilustra un sujetador 11 que tiene ocho dientes. Se entenderá que un sujetador 11 puede incluir uno, dos, tres, cuatro, seis, ocho o cualquier otro número de dientes 26.

Volviendo a la figura 2A, la pluralidad de sujetadores 11 se pueden disponer en serie en la dirección longitudinal de la luz 18, con los sujetadores orientados para que la apertura más grande 27 se oriente hacia el extremo distal abierto 14 del cuerpo 12. Una distancia longitudinal  $x$  puede separar cada uno de los sujetadores 11 del sujetador adyacente más cercano. Esta distancia  $x$  entre sujetadores 11 puede ser de aproximadamente 0 mm (es decir, los sujetadores contactan entre sí) a aproximadamente 10 mm, y se puede ajustar según sea necesario. Preferiblemente, los sujetadores 11 están separados entre sí de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm. Además, cada sujetador 11 se puede conectar a un siguiente sujetador adyacente por una nervadura o banda estrecha con el fin de mantener la distancia apropiada entre los sujetadores 11 después de la fijación.

Los sujetadores 11 se pueden sostener dentro de la luz 18 mediante una variedad de métodos. En un método de este tipo, los sujetadores se pueden acoplar flojos a la pared interior del cuerpo 12. Por ejemplo, se puede acoplar un adhesivo biocompatible a un lado del sujetador 11 que contacta en la pared interior del cuerpo 12. El adhesivo se puede elegir de manera que una fuerza predeterminada relativamente pequeña puede desacoplar los sujetadores 11 del cuerpo 12. Como alternativa, los sujetadores se pueden encajar por salto elástico en el cuerpo 12. Como alternativa, los sujetadores 11 se pueden soldar por calor o soldar por ultrasonidos a la pared interior del cuerpo 12, dependiendo del material que forma el sujetador y el cuerpo. Todavía además, los sujetadores 11 se pueden formar integralmente con el cuerpo 12, y pueden incluir una región que se fractura o rompe fácilmente para separar los sujetadores 11 del cuerpo 12. En cada una de estas disposiciones, los sujetadores 11 se pueden desconectar fácilmente del cuerpo 12 por la aplicación de una pequeña fuerza de tracción, o por operación de un raspador opcional (no se muestra) que se puede disponer de manera deslizante dentro del cuerpo 12. Se entenderá que se puede usar cualquier método adecuado para acoplar los sujetadores 11 a la pared interior del cuerpo 12 siempre que la conexión entre sujetadores y cuerpo se pueda seccionar según sea necesario.

Las figuras 3A-3C ilustran un método para utilizar el dispositivo 10 para reparar la valva posterior 2 de la válvula mitral. Con los sujetadores 11 cargados en cuerpo 12, el dispositivo 10 se puede insertar en un paciente y avanzar hasta que el extremo distal 14 de cuerpo 12 se ubica adyacente a las valvas de válvula mitral, preferiblemente usando un planteamiento transseptal. Esto es, el dispositivo 10 se puede avanzar desde la vena femoral a través de la vena ilíaca, la vena cava inferior, y la aurícula derecha, y a través de la pared de septo a la aurícula izquierda, hasta que el extremo distal 14 de cuerpo 12 se coloca adyacente a la valva posterior 2 y la valva anterior 3 de la válvula mitral. Esta ruta requiere la menor cantidad de curvatura o giro y proporciona una ruta relativamente directa a las valvas de válvula mitral. Minimizar el número de giros puede facilitar el control operativo sobre el dispositivo 10. Se puede usar cualquier otro planteamiento para colocar el cuerpo 12 adyacente a las valvas de válvula mitral, incluyendo, en particular, un planteamiento transapical. Si el extremo distal 14 del cuerpo 12 o estructuras adyacentes se forman de materiales ecogénicos, o los incluyen, el extremo distal del cuerpo puede ser guiado a una posición adyacente a las valvas 2 y 3 usando ecocardiografía bidimensional o tridimensional.

Después de que el dispositivo 10 haya sido colocado de modo que el extremo distal 14 del mismo se encuentre adyacente a las valvas de válvula mitral, se puede desplegar un mecanismo desde el dispositivo 10 o manejar de otro modo para tirar o arrastrar el tejido de una valva seleccionada, en este caso valva posterior 2, a la luz 18 a través del extremo distal abierto 14 del cuerpo 12. En un ejemplo, mostrado en las figuras 3A-3C, el dispositivo 10 puede incluir un alambre 32 que se puede desplegar, por ejemplo, desde la luz 18. El alambre 32 se puede formar como un alambre guía, y puede incluir una varilla angulada o gancho en su extremo distal para capturar y tirar del tejido flojo. Se entenderá que el alambre 32 se puede formar con cualquier configuración deseada y en diferentes disposiciones para tirar eficazmente de tejido flojo hacia la luz 18.

El alambre 32 se puede formar de un metal con memoria de forma tal como, por ejemplo, nitinol. En disposiciones en las que el alambre 32 se dispone dentro del cuerpo alargado 12, el uso de un metal con memoria de forma

permite al alambre tener una primera configuración lineal cuando está totalmente retraído dentro del cuerpo 12 y una segunda configuración en forma de gancho cuando el alambre se despliega fuera del cuerpo 12, o fuera de un cuerpo secundario que puede estar dentro del cuerpo 12. Al principio de un procedimiento, el usuario puede empezar con un alambre totalmente retraído 32. Luego el alambre 32 se puede desplegar fuera del cuerpo alargado 12 para capturar tejido. Cuando se despliega el alambre 32, puede empezar a formar una forma de gancho. El alambre en forma de gancho 32 se puede usar entonces para agarrar la valva posterior 2 y tirar de ella proximalmente adentro de la luz 18 a través del extremo distal abierto 14 de cuerpo 12.

Cuando se tira de la valva 2 adentro de la luz 18, forma una configuración recogida, que incluye una parte juntada de tejido de valva flojo, dando como resultado un apriete de las partes restantes de la valva 2. Cuando se tira aún más de ella adentro de la luz 18, se tirará del tejido de valva recogida a través de un primer sujetador 11a que se acopla a la valva. El sujetador 11a se puede acoplar al interior del cuerpo 12 y predisponer para quedar firmemente fijado a la valva 2, de manera que la valva no pueda soltarse una vez acoplada por el sujetador. Una vez que el sujetador más distal 11a se ha acoplado a la valva 2, se pueden valorar los efectos en la regurgitación midiendo el volumen o caudal a través de la válvula cardiaca. Si se ha eliminado o se ha restringido adecuadamente la regurgitación, el usuario puede empezar el proceso para retirar el dispositivo 10 del paciente, como se describe más adelante. Sin embargo, si se encuentra que es deseable un segundo sujetador 11, el usuario puede tirar del tejido de la valva 2 aún más adentro de la luz 18 tirando proximalmente del alambre 32. Se puede acoplar un sujetador 11 a la valva recogida 2 cada vez que la valva 2 se traslada una distancia predeterminada dentro de la luz 18. En al menos algunos ejemplos, esta distancia predeterminada es la misma distancia entre sujetadores 11. Por ejemplo, se puede acoplar un sujetador 11 a la valva 2 cada vez que la valva 2 se traslada 1 mm.

Como se ve en la figura 3B, se ha tirado de la valva 2 desde una primera posición, mostrada en la figura 3A con sombreado cruzado, a una segunda posición, mostrada en la figura 3B con sombreado diagonal hacia abajo, de manera que se han acoplado dos sujetadores 11a y 11b a la valva. De nuevo, se valora la regurgitación y se evalúan los efectos del segundo sujetador 11b. Si la regurgitación se ha restringido adecuadamente, el usuario puede retirar el dispositivo 10 del paciente; si no, se puede tirar aún más del tejido de valva adentro de la luz 18 hasta que se acopla con un tercer sujetador 11c, como se muestra en la figura 3C. Como se ilustra en la figura 3C, se ha tirado de la valva 2 a una tercera posición, mostrada con sombreado horizontal, y los tres sujetadores 11a, 11b y 11c están fijados a la valva.

Como se trata anteriormente, el dispositivo 10 puede incluir cualquier número de sujetadores 11 y se pueden emplear sujetadores adicionales si es necesario. Se puede tirar de la valva 2 adentro de la luz 18 y se puede acoplar con una serie de sujetadores 11 de una manera semejante a un trinquete, permitiendo un único sentido de movimiento de la valva 2. Esto es, una vez que se tira de la valva 2 a través de un sujetador 11, el sujetador se acopla a la valva 2 e impide que la valva se traslade en sentido inverso hacia el extremo distal 14 del dispositivo 10. En cambio, la valva 2 bien se mantiene en su posición o bien se tira de ella aún más adentro de la luz 18. Como se ha descrito anteriormente, la forma y configuración de los sujetadores 11 puede ser de ayuda para proporcionar esta acción de trinquete para impedir que la valva 2 se libere del dispositivo 10 y para permitir aplicaciones secuenciales de sujetadores 11 según sea necesario.

Si, después de fijar uno o más sujetadores 11, se ve que los sujetadores han remediado adecuadamente la regurgitación y/o fuga en la válvula cardiaca, la valva 2 con los sujetadores fijados se puede retirar del dispositivo 10. Con sujetadores 11 firmemente fijados a la valva 2, la retirada de la valva del dispositivo 10 puede implicar simplemente tirar de la valva desde el extremo distal del dispositivo para separar la valva del dispositivo. Tirar de la valva 2 puede seccionar una parte de los sujetadores 11 en su región de fractura, liberar el encaje por salto elástico, o romper la soldadura o adhesivo que acopla los sujetadores 11 al cuerpo 12 dependiendo del método de conexión. En al menos algunas realizaciones, se puede usar un raspador 36 para desconectar los sujetadores 11 del cuerpo 12. En un ejemplo, el raspador 36 puede ser un tubo de pared delgada que es concéntrico al cuerpo 12. Como se ve en la figura 3C, el raspador 36 se puede avanzar hacia el extremo distal del dispositivo 10 después de que todos los sujetadores deseados 11 se hayan asegurado al tejido. Cualesquiera sujetadores 11 que no estén fijados firmemente a la valva 2 pueden permanecer en el cuerpo 12 del dispositivo 10 y se retirarán del paciente cuando se retire el dispositivo.

La figura 4 muestra una valva posterior 2 que se ha retirado del dispositivo 10, estando los sujetadores 11a, 11b y 11c sujetos a la valva. Los sujetadores 11 mantienen el tejido de valva en su configuración recogida. Como resultado, la configuración recogida del tejido puede cambiar la forma de la valva 2, apretando tejido flojo o blando en el mismo. Este apriete del tejido de valva puede reducir la probabilidad de prolapso y regurgitación de válvula mitral, reparando de ese modo la funcionalidad de la válvula. Sujetadores 11 se pueden formar a partir de, o incluir, un material ecogénico para permitir que los sujetadores, y sus posiciones de despliegue final, sean visualizados usando ecocardiografía tridimensional.

El dispositivo 10 puede ser accionado por un mecanismo operativo (no se muestra). En un ejemplo, el dispositivo 10 puede incluir un motor accionado eléctricamente para controlar el movimiento del alambre 32 en sentido proximal y distal. El alambre 32 se puede acoplar al motor de manera que, oprimiendo, deslizando o rotando un miembro de accionamiento en un asidero (no se muestra) del dispositivo 10, el motor se puede hacer funcionar para desplegar/retirar el alambre.

En una realización alternativa, en lugar de una pluralidad de sujetadores 11 dispuestos en serie en la dirección longitudinal de cuerpo 12, se puede aplicar una pluralidad de sujetadores, tales como los que se ven en las figuras 5-7, al tejido de valva en la misma posición dentro del cuerpo. Esta realización se describirá más en detalle con referencia a las figuras 8-10.

5 Las figuras 5-7 muestran varios ejemplos de un sujetador que se puede usar en la realización de las figuras 8-10. Haciendo referencia a la figura 5, un sujetador 51 puede incluir un bastidor sustancialmente cilíndrico 52. Cada lado del bastidor 52 puede terminar en un brazo 54, con los dos brazos superpuestos 54 completando la configuración sustancialmente cilíndrica del bastidor. Cada brazo 54 puede ser en disminución en anchura o formarse de otro modo con una punta en su extremo libre. Estas puntas se pueden incrustar en el tejido de valva cuando se despliega el sujetador 51. El sujetador 51 se puede montar en la luz 18 del cuerpo 12 mediante el uso de soldadura, adhesivo, región de fractura u otro mecanismo como se ha descrito anteriormente en conexión con los sujetadores 11. Cuando se monta en la luz 18, el sujetador 51 se puede sostener en una configuración expandida, con los brazos 54 no superpuestos, o superpuestos en menor medida que lo mostrado en la figura 5. El sujetador 51 se puede hacer de un metal con memoria, tal como nitinol, y se puede predisponer para rizarse hacia la configuración sustancialmente cilíndrica contraída de la figura 5 una vez que el sujetador se desconecta del cuerpo 12.

La figura 6 muestra un sujetador 61 que tiene una estructura ligeramente diferente que el sujetador 51. El sujetador 61 incluye un bastidor sustancialmente cilíndrico 62 con un brazo superpuesto 64 en cada lado del bastidor. Cada brazo 64 puede ser en forma de punta que se puede incrustar en el tejido de valva cuando se despliega el sujetador 61. El sujetador 61 también incluye una pareja de recortes 66 en el bastidor 62. Los recortes 66 sirven para aliviar el esfuerzo en el bastidor 62. El sujetador 61 se puede montar en la luz 18 del cuerpo 12 en la misma configuración expandida, y usando los mismos mecanismos, que el sujetador 51. Como se ve en la figura 7, cuando se coloca la valva 2 u otro tejido dentro del sujetador 61, el sujetador se puede romper o desacoplarse de otro modo del cuerpo 12, volviendo a su configuración contraída y quedando fijado a la valva. La figura 7 muestra el sujetador constriñéndose y asegurándose de ese modo en el tejido circunferencialmente. Como alternativa, el sujetador se puede asegurar al tejido al incrustarse sus puntas en el tejido.

La figura 8A muestra una vista delantera esquemática de un dispositivo 80 que tiene un mecanismo elevador de sujetador para avanzar sujetadores, tales como los descritos en las figuras 5 y 6, a una posición de despliegue. El dispositivo 80 es similar al dispositivo 10 de las figuras 2-3 e incluye un cuerpo tubular alargado 82 que tiene un extremo proximal 83, un extremo distal 84 y una luz 88 que se extiende desde el extremo proximal al extremo distal, estando abierto el extremo distal.

El dispositivo 80 incluye además un tubo de despliegue 95 dispuesto dentro del cuerpo 82. El tubo de despliegue 95 se puede configurar como una funda cilíndrica para alojar los sujetadores 81. La figura 8B es una vista lateral esquemática del dispositivo 80 de la figura 8A e ilustra cómo se dispone el tubo de despliegue 95 dentro y a un lado del cuerpo 82. Una pluralidad de sujetadores 81a, 81b, 81c y 81d se disponen axialmente dentro del tubo de despliegue 95. Aunque las figuras ilustran cuatro sujetadores, el dispositivo 80 puede incluir más o menos de cuatro sujetadores según se desee. Los sujetadores 81 pueden tener la estructura de los sujetadores 51 o 61 descritos anteriormente. Los sujetadores 81 se pueden comprimir dentro del tubo de despliegue 95 con el fin de reducir el diámetro total del dispositivo 80.

El tubo de despliegue 95 puede incluir una ranura 92 que permite comunicación entre el interior del tubo de despliegue y la luz 88. La ranura 92 se puede configurar como una ventana, orificio u abertura que permite que los sujetadores 81 sean avanzados desde el tubo de despliegue 95 a la luz 88. El tubo de despliegue 95 puede alojar además un mecanismo alimentador 99 que avanza los sujetadores 81 distalmente a través del tubo de despliegue hacia la ranura 92. El mecanismo alimentador 99 puede incluir una varilla de empuje o algo semejante que se pueda predisponer mediante un resorte de compresión para avanzar los sujetadores 81 distalmente, o que se acopla a un motor eléctrico que se puede accionar según sea necesario para avanzar los sujetadores hacia la ranura 92.

El mecanismo alimentador 99 avanza los sujetadores 81 hacia la ranura 92 con el fin de introducir los sujetadores 81 en la luz 88. El tubo de despliegue 95 puede ser curvado en su extremo distal o el dispositivo 80 puede incluir un miembro que se desvía inclinado o curvado en el extremo distal del tubo de despliegue 95 de modo que la fuerza axial ejercida por el mecanismo alimentador 99 no únicamente avanza los sujetadores 81 en una dirección longitudinal como indica la flecha A, sino que también empuja los sujetadores 81 afuera del tubo de despliegue 95 y adentro de la luz 88 para acoplarse a la valva 2. La figura 8B muestra un sujetador 81a que se ha avanzado desde una posición dentro del tubo de despliegue 95 (mostrado en líneas imaginarias) a una posición dentro de la luz 88 para acoplarse a la valva 2. El sujetador 81a, así como los sujetadores 81 posteriores, se puede predisponer para expandirse desde su estado previamente comprimido en el tubo de despliegue 95 a un estado expandido dentro de la luz 88. Este estado expandido puede ser el estado relajado de los sujetadores 81 (p. ej., la forma que se asume cuando no se aplican fuerzas externas), o puede ser un estado ligeramente comprimido, pero inferior al grado de compresión del tubo de despliegue 95. La fuerza radial ejercida por un sujetador ligeramente comprimido 81 ayudará a sostener el sujetador en el sitio en la luz 88. Con el sujetador 81a en la luz 88, se puede tirar de la valva 2 aún más adentro de la luz usando el alambre 32. Entonces se puede tirar de la valva 2 a través del sujetador expandido de modo que el sujetador quede fijado a la valva y agarre la valva en la configuración recogida. Cuando se tira de la valva 2 hacia el extremo proximal 83 del dispositivo usando el alambre 32, el sujetador 81a se acopla a la valva y

también tira de ella hacia el extremo proximal 83 del dispositivo. Los efectos en la regurgitación se pueden valorar en este momento y si no se ha eliminado o no se ha restringido adecuadamente la regurgitación, entonces se puede usar el mecanismo alimentador 99 para avanzar el sujetador 81b como indica la flecha A afuera del tubo de despliegue 95 y adentro de la luz 88 para acoplarse a la valva 2 en una posición distal al sujetador 81a. Este proceso de avance adicional de sujetadores se puede repetir hasta que la regurgitación se haya eliminado o restringido adecuadamente, o cuando el número máximo de sujetadores en el dispositivo 80 se haya acoplado en la valva 2. Incluso si los sujetadores 81 se expanden ligeramente, una vez retirados de la luz 88, la cantidad de expansión será pequeña, y los sujetadores todavía permanecerán fijados al tejido de valva recogida.

Aunque se han descrito anteriormente varios métodos para avanzar sujetadores 81 dentro del dispositivo 80 usando un mecanismo alimentador 99, se entenderá que se pueden utilizar configuraciones y disposiciones adicionales de tubo de despliegue 95 dentro del dispositivo 80 y diferentes métodos para avanzar sujetadores 81 dentro del dispositivo 80, y que la presente descripción no se limita a dichas configuraciones.

La figura 9 ilustra un dispositivo 90 que tiene un mecanismo elevador de sujetador alternativo. El dispositivo 90 incluye un cuerpo tubular 92 que tiene un extremo proximal 93, un extremo distal 94 y una luz 98 se extiende desde el extremo proximal al extremo distal, estando abierto el extremo distal. El dispositivo 90 incluye además un tubo de despliegue 95 dispuesto dentro del cuerpo 92 concéntricamente con la luz 98. En efecto, el tubo de despliegue 95 divide la luz 98 en dos partes, una primera parte que es la luz dentro del tubo de despliegue 95, y segunda parte que es el espacio anular 96 entre el tubo de despliegue y la pared tubular del cuerpo 92. Se dispone una pluralidad de sujetadores 91a, 91b, 91c y 91d dentro del espacio anular 96 de modo que los brazos del mismo envuelven alrededor del tubo de despliegue 95. Los sujetadores 91 pueden tener la estructura de los sujetadores 51 o 61 descritos anteriormente. Los sujetadores 91 se pueden hacer de nitinol u otro material con memoria de forma y se pueden disponer alrededor del tubo de despliegue 95 de modo que se expandan más allá de su forma relajada. Los sujetadores 91 se pueden empujar hacia el extremo distal del cuerpo 92 como indican las flechas A' usando un mecanismo alimentador 99 que puede ser similar a los mecanismos alimentadores descritos anteriormente en conexión con el dispositivo 80. Cuando son empujados distalmente, los sujetadores 91 se trasladarán en el estado expandido a lo largo del exterior del tubo de despliegue 95. Cuando los sujetadores 91 llegan al extremo distal del tubo de despliegue 95, finalmente son empujados fuera del mismo. Al no estar ya constreñido por el tubo de despliegue 95, los sujetadores 91 se contraerán a su configuración natural alrededor de la valva 2. Como se ve en la figura 9, el sujetador 91a se ha avanzado desde una posición inicial (mostrada en líneas imaginarias) dentro del espacio anular 96 a una posición de acoplamiento dentro de la luz 98 para asegurar la valva 2. Sujetadores adicionales 91b, 91c y 91d se pueden avanzar hacia el extremo distal del tubo de despliegue 95 usando el mecanismo alimentador 99 según sea necesario. Aunque lo anterior describe el uso de cuatro sujetadores 91, se apreciará que el dispositivo 90 puede incluir más o menos de cuatro sujetadores según se desee.

Para usar el dispositivo 90 para reparar tejido de valva de válvula cardiaca, el cuerpo alargado 92 se puede insertar en el paciente y avanzar a la válvula mitral, preferiblemente usando un planteamiento transseptal de una manera similar al dispositivo 10 anterior. Si el extremo distal 94 del cuerpo 92 o estructuras adyacentes incluyen materiales ecogénicos, el extremo distal del cuerpo puede ser guiado a una posición contra una valva en la línea de coaptación 5 usando ecocardiografía bidimensional o tridimensional.

Una vez que el dispositivo 90 ha llegado a la valva 2, se puede desplegar un alambre u otro mecanismo para agarrar o capturar una parte floja de la valva 2 y tirar de ella dentro de la luz 98. En el despliegue, la forma del alambre puede cambiar desde una configuración lineal dentro del cuerpo 92 a una configuración en forma de gancho que puede agarrar y tirar de tejido flojo. Cuando se tira de la valva 2 adentro de la luz 98, el tejido flojo forma una configuración recogida, dando como resultado un apriete de las partes restantes de la valva. En esta juntura, se puede aplicar uno o más sujetadores 91 al tejido para sostenerlo en la configuración recogida.

Las figuras 10A-10C son unas ilustraciones esquemáticas que muestran la aplicación de los sujetadores 91 al tejido flojo de valva 2. Por claridad, el tubo de despliegue 95 no se muestra en estas figuras. Como se ve en la figura 10A, un primer sujetador 91a se avanza a la posición A para acoplarse a la valva 2. Después de que el sujetador 91a se haya fijado con seguridad a la configuración recogida de la valva 2, se pueden valorar los efectos del sujetador 91a en la función de válvula (p. ej., regurgitación y fugas). Si se necesitan sujetadores adicionales 91b, 91c, 91d, etc., se puede tirar del sujetador de apoyo 91a de tejido hacia el extremo proximal 93 del dispositivo 90 hasta que el sujetador 91a está en, o cerca de, la posición B, proximal de la posición A. Tirar del tejido se puede conseguir por medio de alambre 32 que, por motivos de claridad, tampoco se muestra en la figura. Con el sujetador 91a ahora en la posición B, la posición A está libre para recibir un sujetador adicional 91b. El mecanismo alimentador 99 puede avanzar el sujetador 91b a la posición A en la que se acoplará a la valva 2. De nuevo se pueden medir los efectos de los sujetadores 91a y 91b en la función de válvula. Si el funcionamiento de la válvula todavía es inadecuado, se puede tirar de los sujetadores de apoyo 91a y 91b de tejido aún más hacia dentro hasta que los sujetadores están en, o cerca de, las posiciones C y B, respectivamente, liberando la posición A para que acepte un sujetador 91c. Este proceso de acoplamiento, valoración y avance se puede repetir cualquier número de veces hasta que se haya fijado el número deseado de sujetadores 91 a la valva 2 y el funcionamiento de la válvula sea aceptable. El dispositivo 90 se puede retirar entonces del cuerpo, dejando detrás la valva 2 en la configuración recogida con los sujetadores 91 asegurados a la misma.



5 En al menos algunas variaciones, el alambre 32 y el mecanismo alimentador 99 se pueden acoplar ambos a un motor para traslación dentro de la luz de dispositivo. Así, una vez que el alambre 32 agarra una parte de la valva 2, se puede tirar de la valva 2 a través de la luz 98 y los sujetadores 91 pueden avanzar para el despliegue al accionar el motor, tal como accionando un botón. En la práctica, se puede presionar un único botón tanto para avanzar los sujetadores 91 con el mecanismo alimentador 99 como para tirar del alambre 32 acoplado a la valva 2. Al presiona y mantener el botón, se pueden avanzar y desplegar múltiples sujetadores 91 hasta que se hayan fijado bastantes sujetadores 91 a la valva 2.

10 En cualquiera de las realizaciones descritas, el extremo distal del dispositivo, en el que entra la valva posterior 2, se puede colocar adyacente a la parte superior 6 de la valva proximal 2, la parte inferior 7 de la valva proximal 2, o en el lado inferior (lado opuesto) de la valva proximal.

En los dispositivos mostrados en las figuras, se muestran estructuras particulares que se adaptan para agarrar, asegurar y reparar tejido de valva de válvula cardiaca. La invención también contempla el uso de cualquier estructura alternativa para dichos propósitos, incluyendo estructuras que tengan diferentes longitudes, formas y configuraciones.

15 Aunque la invención de esta memoria se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, se tiene que entender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto se ha de entender que se pueden hacer numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que se pueden ingeniar otras disposiciones sin apartarse del alcance de la presente invención como se define mediante las reivindicaciones anexas.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo (10) para reparación de una valva de válvula cardiaca, el dispositivo comprende:
  - un cuerpo alargado (12) que tiene una luz que se extiende a través del mismo en una dirección longitudinal, un extremo proximal, y un extremo distal abierto (14); y
- 5 una pluralidad de sujetadores (11) dispuestos en posiciones espaciadas dentro de la luz (18), la pluralidad de sujetadores se configura y dispone para acoplarse a una parte de la valva de válvula cardiaca (2),
  - en donde al menos un sujetador en la pluralidad de sujetadores (11) y la valva de válvula cardiaca (2) pueden tener traslación relativamente entre sí en la dirección longitudinal,
- 10 caracterizado por que la luz (18) del cuerpo alargado (12) se configura y dimensiona para recibir la parte de la valva de válvula cardiaca (2).
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la pluralidad de sujetadores (11) se configuran de modo que la parte de la valva (2) de válvula cardiaca pueda moverse en un sentido respecto a los sujetadores (11) pero se le impide moverse en un segundo sentido opuesto a ese sentido.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la pluralidad de sujetadores (11) incluye tres sujetadores.
- 15 4. El dispositivo de la reivindicación 1, comprende además una soldadura frangible para acoplar la pluralidad de sujetadores (11) al cuerpo alargado (12).
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la pluralidad de sujetadores (11) se fijan al cuerpo alargado (12) en las posiciones espaciadas.
- 20 6. El dispositivo de la reivindicación 1, comprende además un alambre dispuesto de manera deslizante dentro de la luz (18) y configurado y dispuesto para tirar de la parte de la valva de válvula cardiaca (2) adentro de la luz (18) a través del extremo distal abierto (14).
7. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde el alambre (32) se dispone de manera deslizante en la luz para movimiento entre una posición de retirada y una posición de despliegue, el alambre (32) se forma de un metal con memoria, una parte distal del alambre (32) tiene una configuración lineal cuando el alambre (32) está en la posición de retirada y una configuración con forma de gancho cuando el alambre (32) está en la posición de despliegue.
- 25 8. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además:
  - un mecanismo alimentador (99) interpuesto entre la pluralidad de sujetadores (11) y el extremo proximal (13) del cuerpo alargado (12); y
- 30 dispositivo de accionamiento para accionar el mecanismo alimentador (99) para mover al menos uno de la pluralidad de sujetadores (11) hacia el extremo distal abierto (14) del cuerpo alargado (12).
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde cada uno de la pluralidad de sujetadores (11) es movable independientemente hacia el extremo distal abierto (14) del cuerpo alargado (12).
10. Un dispositivo (90) para reparación de una valva de válvula cardiaca (2), el dispositivo comprende:
  - 35 un cuerpo alargado (92) que tiene una luz (88) que se extiende a través del mismo en una dirección longitudinal, un extremo proximal (83), y un extremo distal abierto (84);
  - caracterizado por que se dispone un tubo de despliegue (95) dentro del cuerpo alargado (92) y paralelo a la luz; y
  - 40 una pluralidad de sujetadores (81) se acoplan al tubo de despliegue (95), la pluralidad de sujetadores (81) es movable desde el tubo de despliegue (95) a la luz (88), y se configura y dispone para acoplarse a una parte de la valva de válvula cardiaca (2) dentro de la luz (88).
11. El dispositivo de la reivindicación 10, en donde el tubo de despliegue (95) incluye una ventana para mover uno de la pluralidad de sujetadores (81) desde el tubo de despliegue a la luz (88).
12. El dispositivo de la reivindicación 10, que comprende además un mecanismo alimentador (99) interpuesto entre la pluralidad de sujetadores (81) y el extremo proximal (83) del cuerpo alargado (92), el mecanismo alimentador (99) es operable para hacer avanzar secuencialmente la pluralidad de sujetadores (81) desde dentro del tubo de despliegue (95) a una posición de acoplamiento dentro de la luz (88).
- 45 13. El dispositivo de la reivindicación 10, en donde la pluralidad de sujetadores (81) se dispone dentro del tubo de despliegue (95) en un estado comprimido.

14. El dispositivo de la reivindicación 10, en donde la pluralidad de sujetadores (81) se sostiene alrededor del tubo de despliegue (95) en un estado expandido.

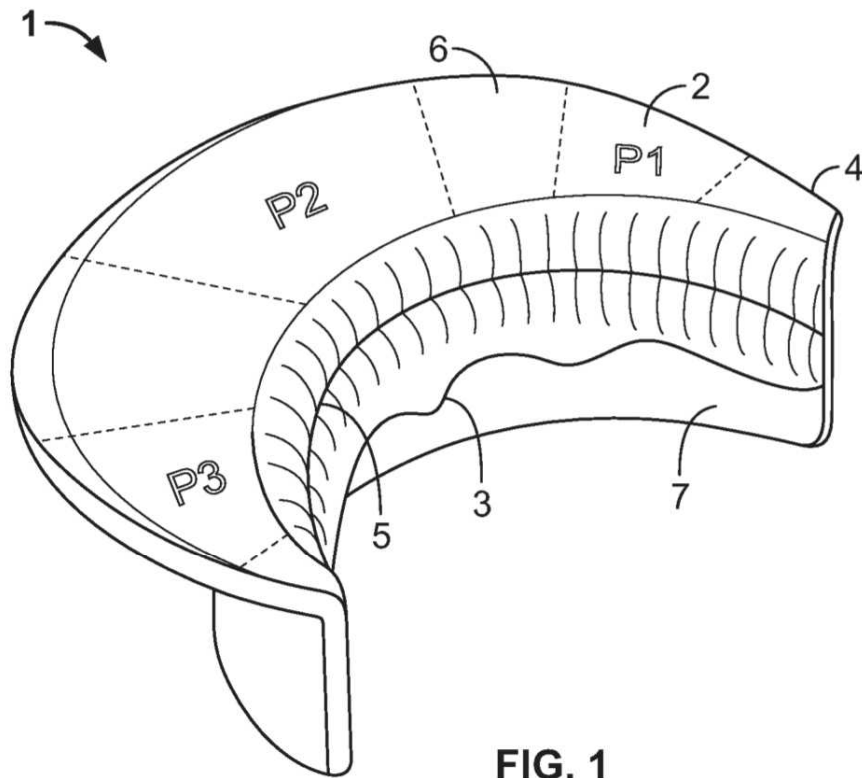


FIG. 1

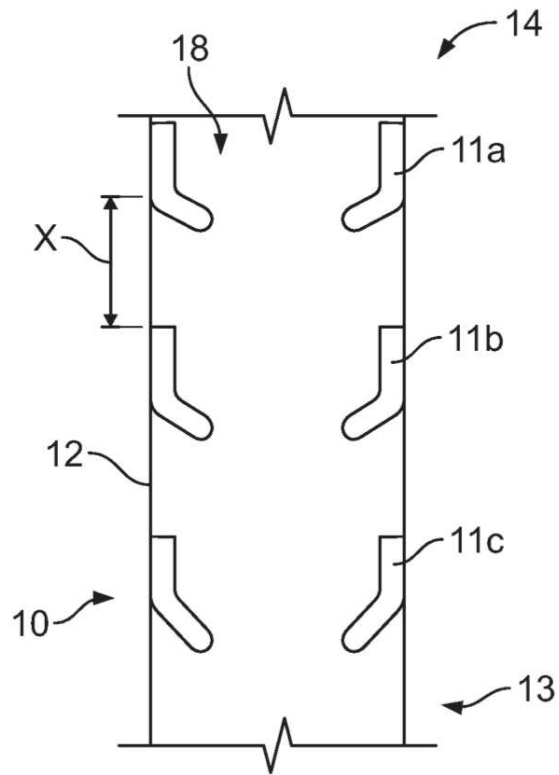


FIG. 2A

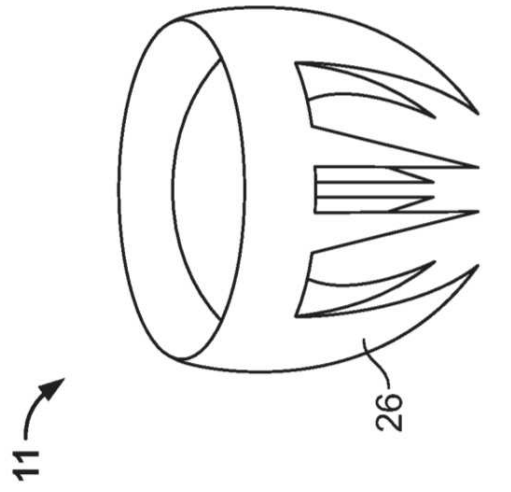


FIG. 2D

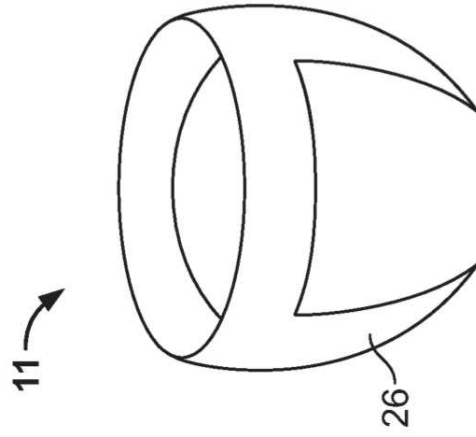


FIG. 2C

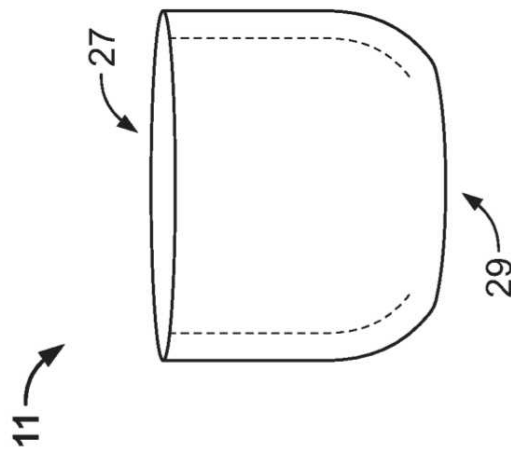


FIG. 2B

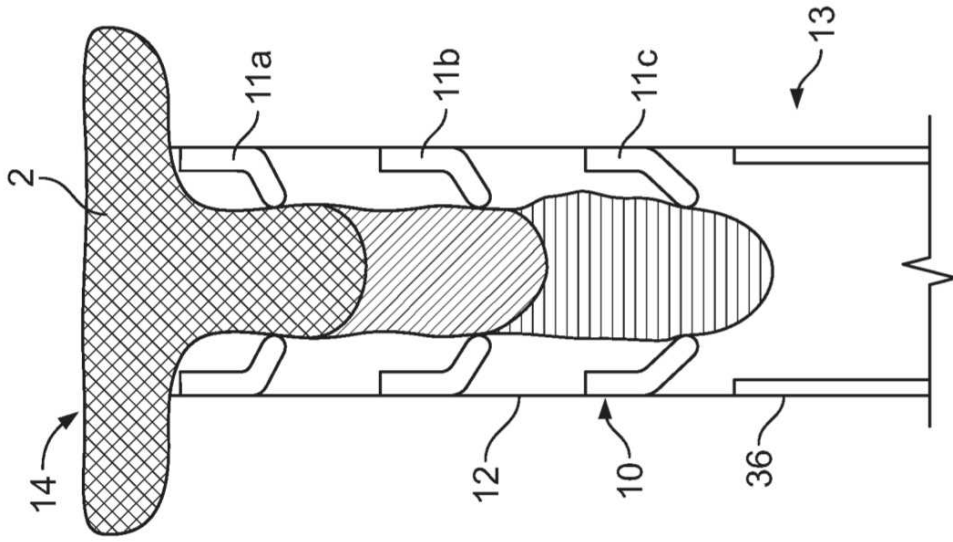


FIG. 3A

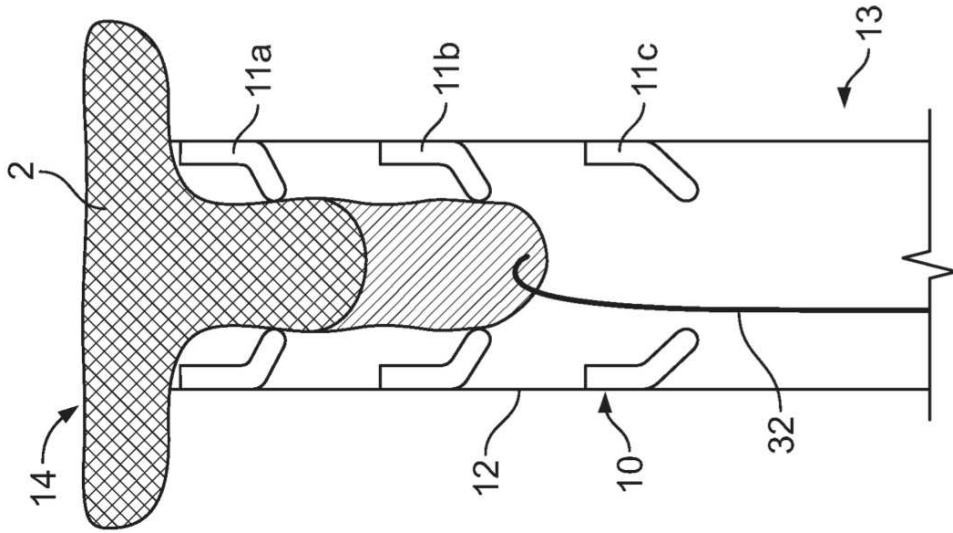


FIG. 3B

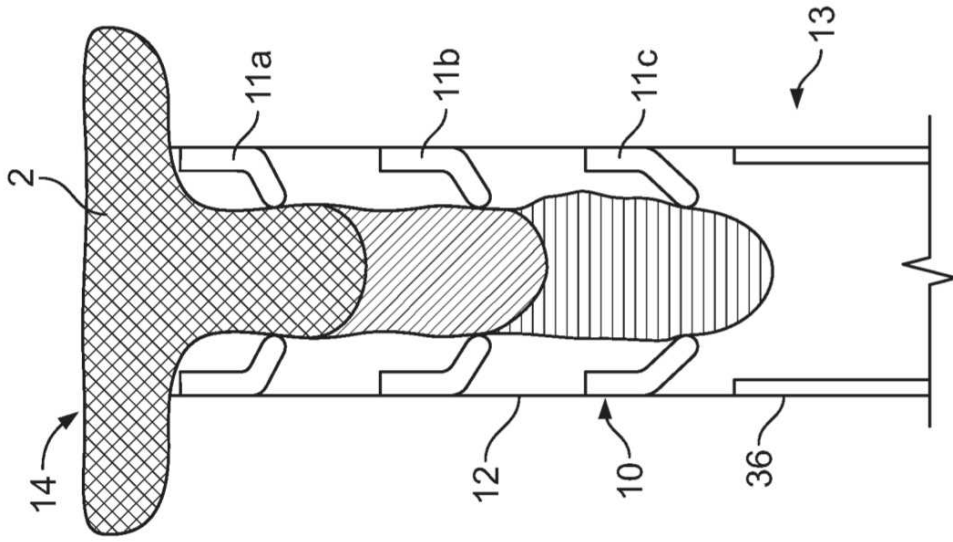
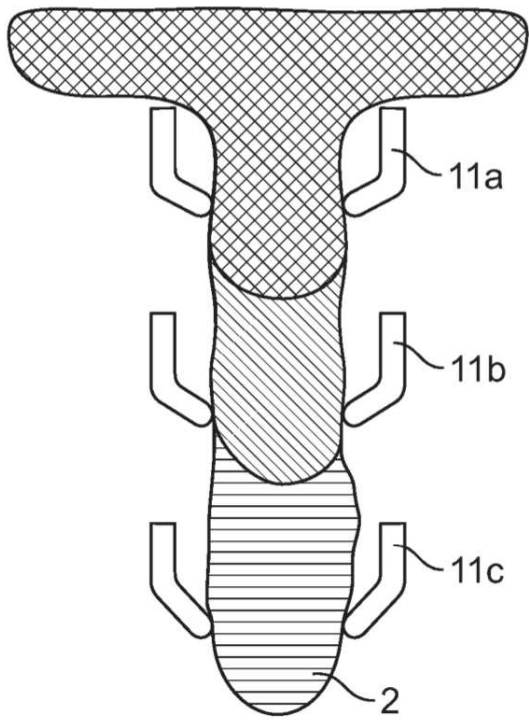
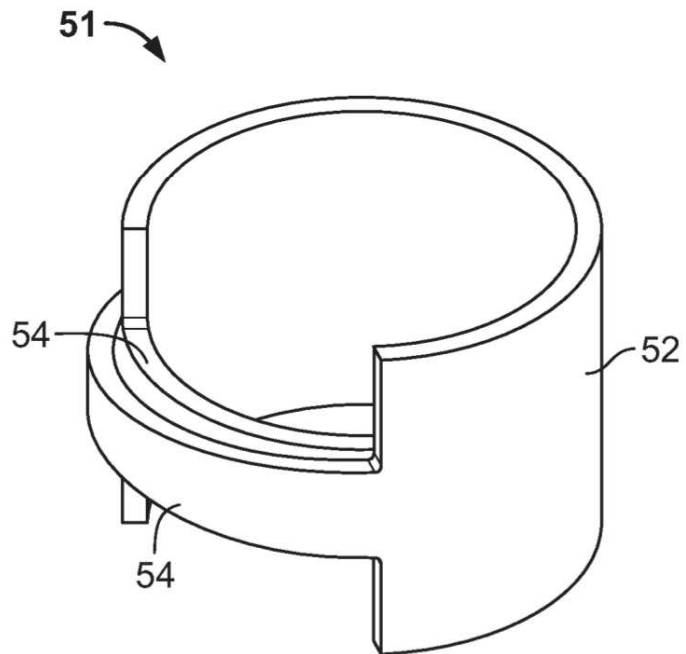


FIG. 3C



**FIG. 4**



**FIG. 5**

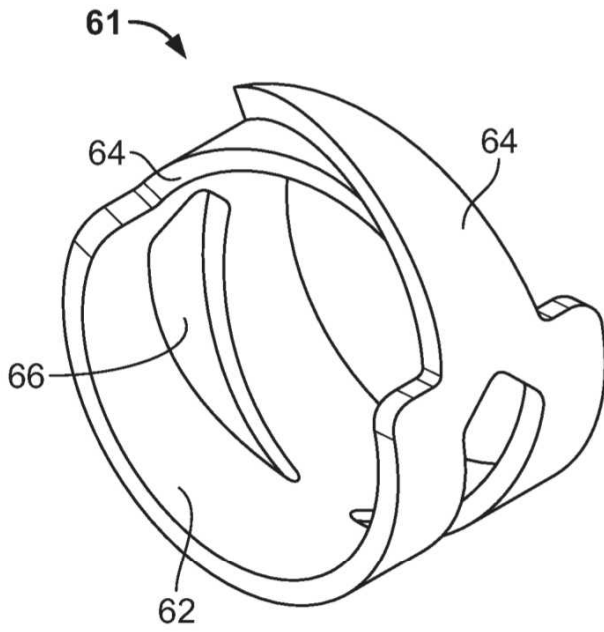


FIG. 6

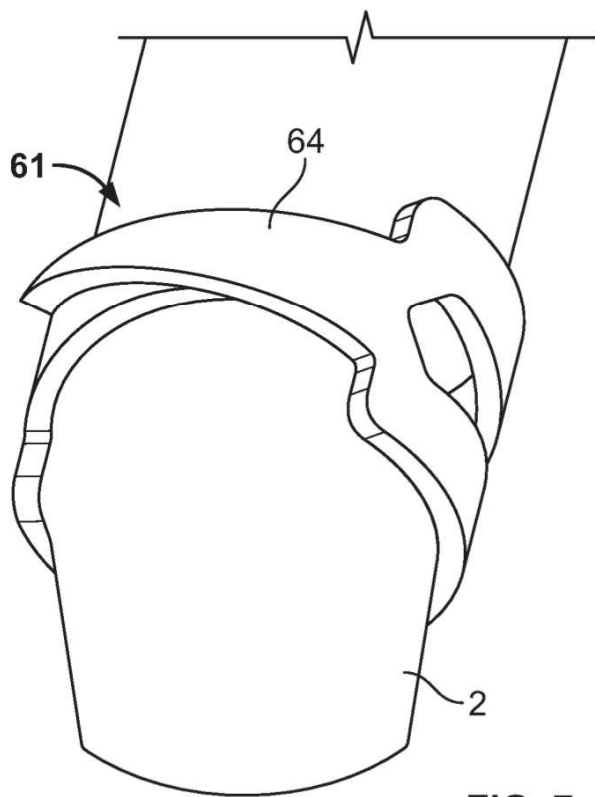


FIG. 7

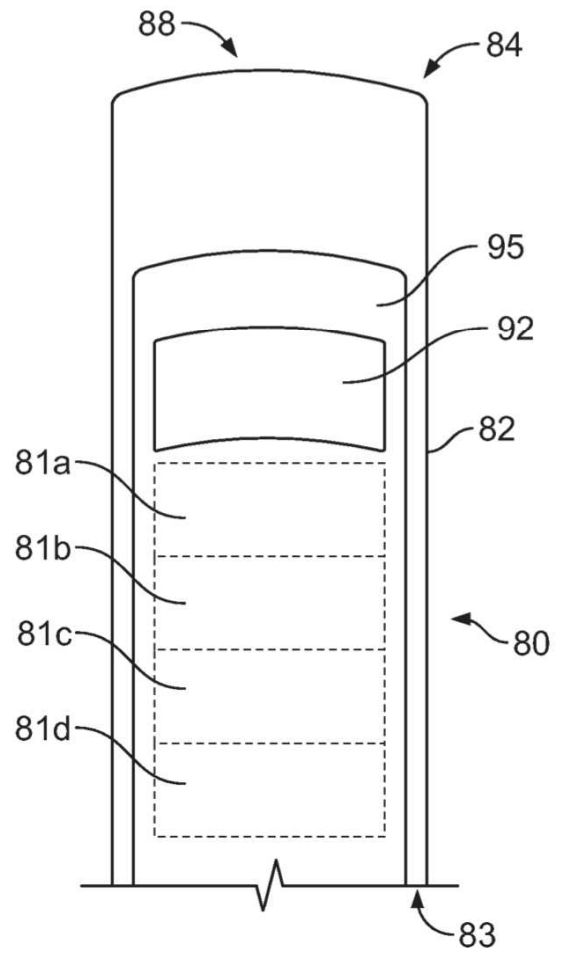
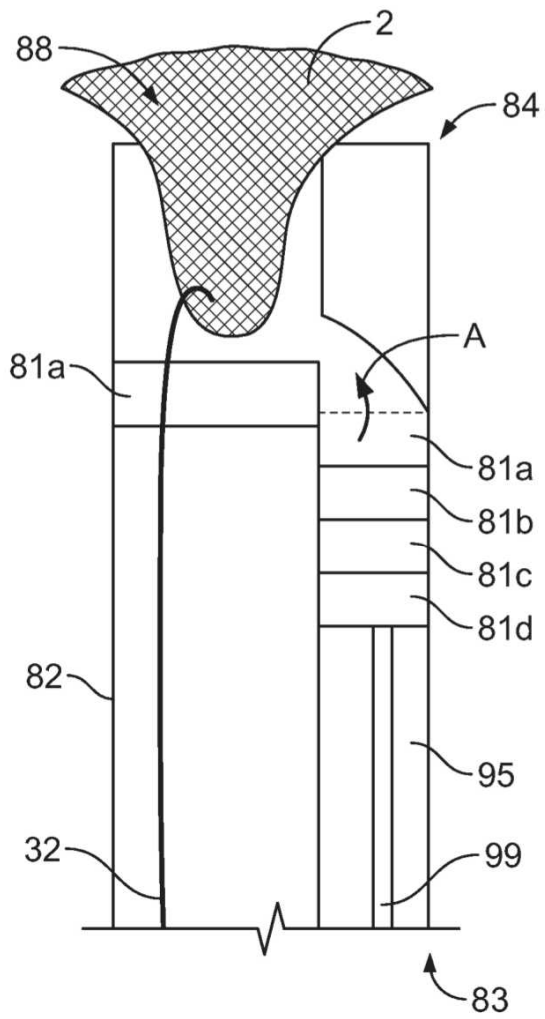
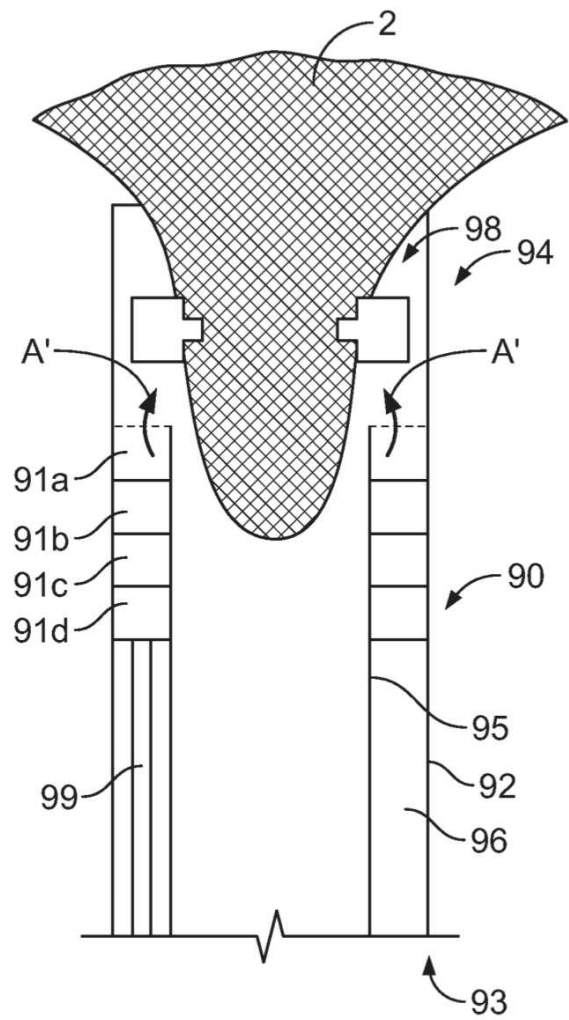


FIG. 8A





**FIG. 8B**



**FIG. 9**

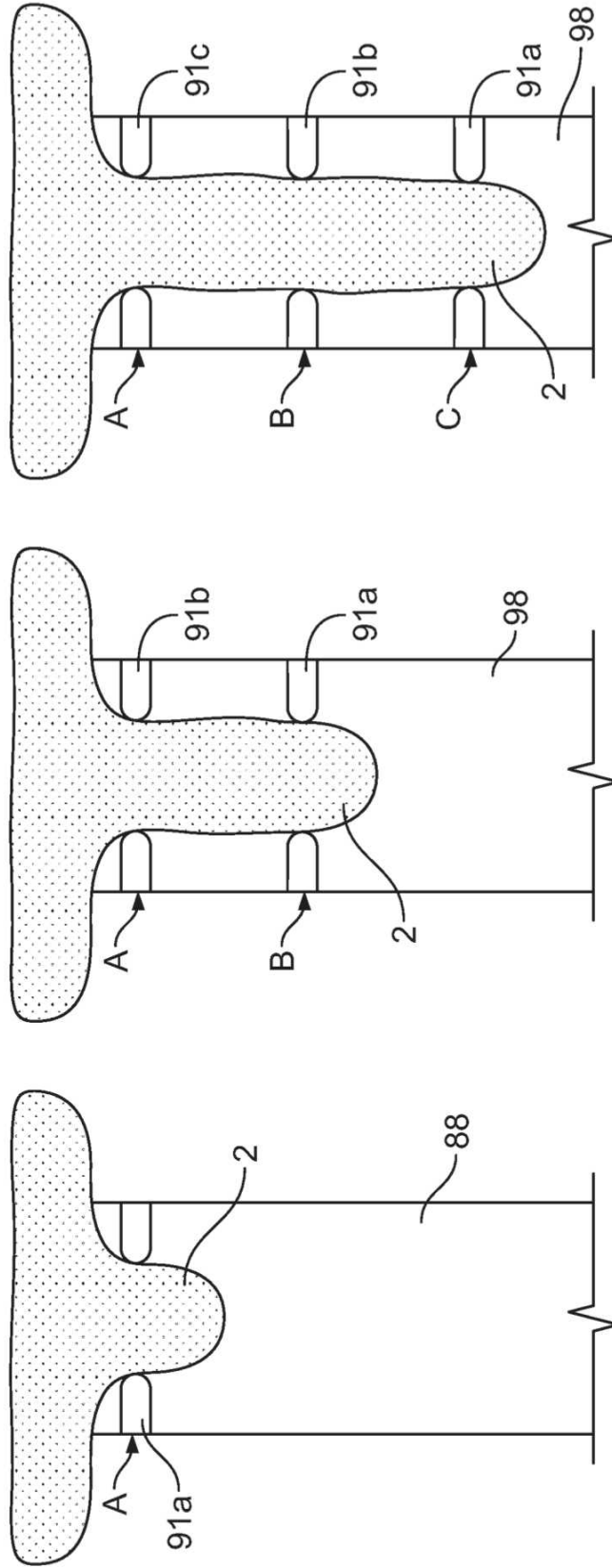
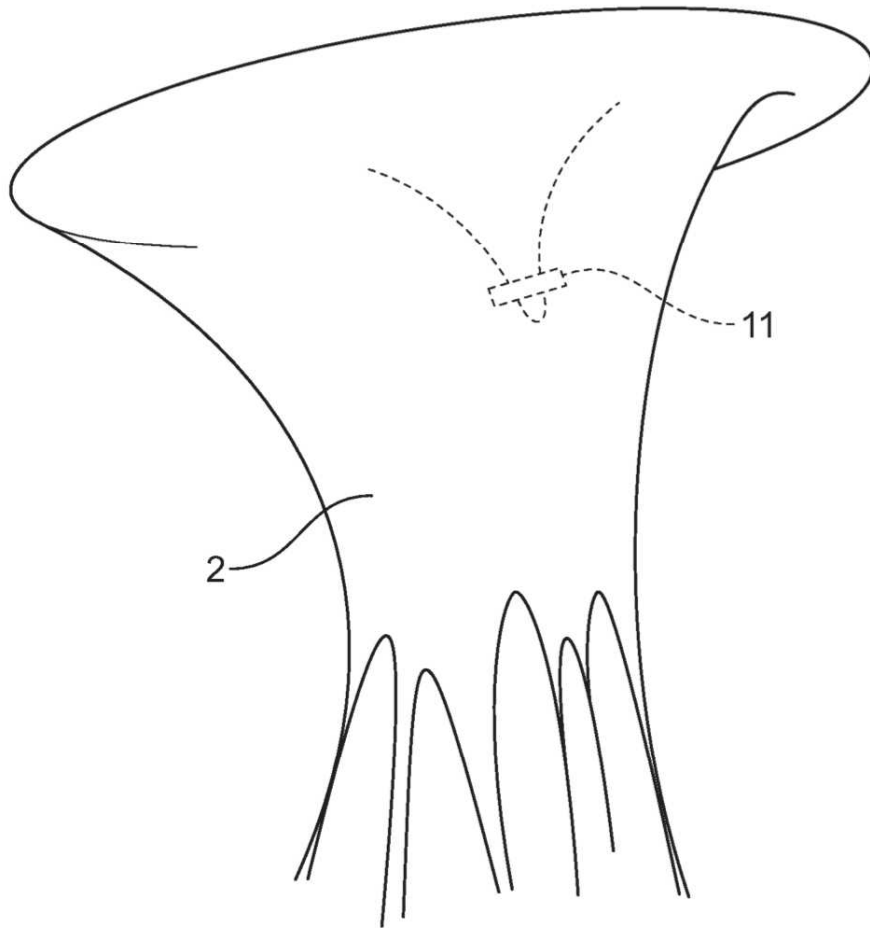


FIG. 10A

FIG. 10B

FIG. 10C



**FIG. 11**