

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 930**

51 Int. Cl.:

A61B 17/22 (2006.01)

A61B 17/3207 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2013 PCT/EP2013/003166**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14067631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2013 E 13783842 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2914188**

54 Título: **Dispositivo para el desprendimiento de trombos parietales de un vaso corporal**

30 Prioridad:

05.11.2012 DE 102012021729

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

02.03.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG (100.0%)
Stefan-Meier-Strasse 8
79104 Freiburg, DE**

72 Inventor/es:

HEHRLEIN, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 603 930 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

Dispositivo para el desprendimiento de trombos parietales de un vaso corporal

Ámbito técnico

- 5 La invención se refiere a un dispositivo para el desprendimiento de trombos parietales de un vaso corporal con un catéter, previéndose a lo largo de su extensión longitudinal de catéter al menos una sección de catéter cuyo diámetro exterior de catéter asignable se puede modificar y practicándose en su pared de catéter asignable al menos una abertura de pared que atraviesa completamente la pared de catéter.

Estado de la técnica

- 10 Para la terapia de intervención de vasos estenosados por trombos parietales y por los que fluyen líquidos corporales se conoce una pluralidad de instrumentos médicos basados en catéteres que sirven para la ablación cuidadosa de depósitos en paredes vasculares internas debidos al envejecimiento o a enfermedades. Los instrumentos médicos, a menudo también denominados sistemas de catéter de trombectomía, prevén respectivamente una punta de catéter idónea para la ablación de tejido con la que se elimina extracorporalmente el material trombótico desprendido, en la
15 mayoría de los casos con apoyo de una presión negativa reinante en el interior del lumen de catéter.

- Con esta finalidad, en el documento US 2010/0087844 A1 se puede ver un sistema de catéter de trombectomía mecánico con un catéter de varios lúmenes que con ayuda de un alambre de guía y de posicionamiento se puede
20 posicionar relativamente respecto a una trombosis que en principio se trata previamente a través de un canal de irrigación con una solución de lisis. A través de un canal de instrumentos que se desarrolla a lo largo del catéter, sale a continuación por el lado distal del catéter un rascador configurado en forma de cesto y que fragmenta el material trombótico que lo rodea mediante un movimiento axial de vaivén. Por medio de otro canal de aspiración previsto a lo largo del catéter se pueden recoger los fragmentos de material trombótico separados y extraerlos del cuerpo.

- A diferencia del rascador axialmente móvil realizado a modo de cesto, como se ha explicado antes, los documentos
25 US 2006/0074441 A1, así como US 2011/0040314 A1 muestran herramientas de desprendimiento de material trombótico configurados a modo de alambre que poseen respectivamente en una punta de herramienta configurada a modo de alambre, una forma de alambre sinusoidal que durante la rotación alrededor del eje longitudinal de alambre asume el efecto de una estructura de corte fusiforme y que al entrar en contacto con material trombótico adherido a la pared vascular puede triturarlo como consecuencia de las fuerzas cortantes rotatorias y retirarlo. Los fragmentos de material trombótico desprendidos también se sacan en este caso extracorporalmente con un catéter
30 de aspiración adecuadamente colocado.

- En el documento US 2006/0064073 A1 se describe otra herramienta de ablación de material trombótico que se
refiere a un catéter de herramienta guiado a través de un catéter de aspiración, en cuya zona de catéter distal se fija un elemento de ablación que se puede abrir a modo de cuña radialmente respecto al eje de catéter y que, mediante un movimiento rotatorio alrededor del eje de catéter puede separar y fragmentar material trombótico intravascular.
35 Gracias a los brazos de herramienta orientados en forma de cuña y al efecto de succión reinante por medio del catéter de aspiración, las partículas de material trombótico fragmentadas llegan en dirección proximal respecto a la punta de catéter de herramienta al catéter de aspiración. Una ampliación ventajosa del sistema de catéter de trombectomía mecánico antes mencionado se describe en el documento US 2006/0253145 A1 en el que en el extremo distal del catéter de herramienta se prevé un balón inflable que, por una parte, centra el catéter de
40 herramienta axialmente en el interior del vaso y, por consiguiente, relativamente respecto al material trombótico a desprender y que, por otra parte, se encarga de que ningún fragmento de material trombótico separado de la pared vascular pueda llegar de forma descontrolada a la vía sanguínea por el lado distal respecto a la herramienta de desprendimiento ensanchada en forma de abanico y rotatoria.

- El documento US 2007/0208361 A1 describe un sistema de catéter de aterectomía que prevé un catéter de
45 aspiración del que por el lado distal sobresalen una malla de Stent radialmente ensanchable, así como una aguja guiada céntricamente que se apoyan rotando conjuntamente y que puntea, separa y tritura, comparable a un cabezal de perforación, material trombótico mediante el avance por el lado distal a lo largo de un vaso sanguíneo estenosado. Los trozos de material trombótico fragmentados se extraen del cuerpo a través del catéter de aspiración.

- Los sistemas de catéter con herramientas de corte representan otra forma para el desprendimiento local de zonas
50 tisulares estenosadas. Del documento US 2009/0270800 A1 resulta un catéter en cuya zona exterior periférica distal se disponen en dirección perimetral distintos cuerpos inflables a fin de posicionar individualmente la posición axial de la punta de catéter distal relativamente respecto a un vaso a tratar. Además, en el interior del catéter se prevé una cuchilla, que se puede guiar por encima de la punta de catéter, con cuya ayuda es posible separar material trombótico de la pared vascular. Los fragmentos de material trombótico desprendidos se desplazan, a continuación,
55 a través de un canal de aspiración a lo largo de la disposición de catéter.

En el documento WO 2010/132748 A1 se puede ver una disposición de catéter comparable que también prevé una herramienta de corte que se apoya de forma que se puede guiar tanto axialmente por una punta de catéter que se

puede abrir radialmente, como también a través de una abertura prevista lateralmente a lo largo de la disposición de catéter.

Por el documento US 2008/0300532 A1 se conoce un catéter de trombectomía por el que fluye un fluido que se puede posicionar con ayuda de un alambre de guía a lo largo de una zona estenosada y que a lo largo de una sección de catéter distal dispone de, al menos, dos aberturas orientadas transversalmente respecto a la extensión longitudinal del catéter, sirviendo una de las aberturas como abertura de salida del fluido desde la que una corriente de fluido incide transversalmente respecto a la extensión longitudinal del vaso sobre el material trombótico a desprender y lo separa localmente de la pared vascular interior conformando fragmentos mínimos de material trombótico. Los fragmentos trombóticos desprendidos pasan a través de la segunda abertura al interior del catéter, a lo largo del cual el fluido mezclado con material trombótico sale del cuerpo.

Por último, el documento DE 10 2009 017 050 A1 describe un dispositivo para el desprendimiento de cálculos de un vaso corporal con un catéter por medio del cual es posible posicionar un catéter relativamente respecto a una trombosis a retirar. El catéter presenta un elemento de retención configurado a modo de Stent que se ensancha radialmente de forma automática después de la extracción del catéter por el lado distal. El elemento de retención dispone de aberturas de entrada configuradas como ranuras longitudinales a través de las cuales los cálculos a eliminar, especialmente trombos, penetran en el interior del elemento de retención. Mediante movimientos axiales, así como también rotatorios del catéter se produce, en virtud de las fuerzas de corte originadas, el desprendimiento del material trombótico que penetra a través de las aberturas de entrada en el interior del elemento de retención y que se puede extraer del cuerpo en forma de fragmentos individuales mediante la aplicación de una presión negativa existente dentro del catéter. Para la extracción de la disposición de catéter del vaso, el elemento de retención se desplaza por el canal en dirección proximal por medio de fuerzas de compresión que actúan radialmente y se extrae del cuerpo en este estado comprimido.

Todas las soluciones anteriores conocidas representan técnicamente configuraciones de catéter en parte complicadas cuyo manejo operativo formula exigencias elevadas al cirujano, sobre todo teniendo en cuenta que las herramientas, en la mayoría de los casos de los casos de aristas cortantes, para el desprendimiento local intravascular de trombos parietales deben manejarse con sumo cuidado para evitar lesiones en las paredes vasculares.

Los dispositivos publicados en la memoria impresa US 7 063 671 B2 para la toma de muestras o para la extirpación de pólipos del cuerpo de un paciente presentan actores de material de polímero electroactivo que se pueden contraer o expandir mediante estimulación eléctrica. Mediante la correspondiente activación de los actores es posible ampliar las aberturas del dispositivo, a fin de sujetar una muestra o el pólipo.

En la memoria impresa US 2010/0125239 A1 se explica, como alternativa a procedimientos de tratamiento de estenosis mediante corte, ablación o evaporación, un catéter con un balón inflable con el que se pueden administrar medicamentos en un punto determinado dentro de un lumen, por ejemplo, de una arteria. Así, el catéter presenta un balón rodeado por una membrana porosa. En el espacio intermedio entre balón y membrana se encuentra un medicamento. Mediante la excitación de los electrodos que se encuentran en la membrana y la energía térmica aportada en este proceso, los poros de membrana se abren y las moléculas de un medicamento se introducen a presión por medio de la presión generada con el balón a través de los poros de membrana hasta el tejido a tratar. El balón también provoca una expansión radial en la que el catéter entra en contacto con el tejido que lo rodea.

De la solicitud de patente alemana DE 10 2011 120 004 B3 resulta un dispositivo de catéter para el desprendimiento de trombos parietales que, en comparación con las soluciones de catéter conocidas antes citadas, resulta más económico y más fácil de manejar para el cirujano y que aprovecha las propiedades elásticas de un catéter tubular compuesto de un elastómero en cuya pared de catéter se practican aberturas de pared que penetran por completo en la pared de catéter, siendo posible, con ayuda de un cuerpo de desplazamiento que se puede introducir a lo largo del catéter, transformarlas a un estado de apertura ensanchado gracias a la dilatación radial del catéter tubular. Mediante el posicionamiento intravascular adecuado del catéter, el material trombótico parietal penetra en la zona de las aberturas de pared de catéter ensanchadas y después de la separación del cuerpo de desplazamiento del catéter y de una reposición elástica asociada del catéter ensanchado a su estado original, se sujeta de forma fija dentro de las aberturas de pared de catéter que van reduciendo su tamaño desarrollándose fuerzas de corte y, a continuación, se separa mediante la extracción extracorporal del catéter.

Por el documento US 2005/0080430 A1 se conoce un catéter con un extremo distal que se puede ensanchar con el que un dispositivo médico situado delante del extremo de catéter en un lumen corporal y que presenta un diámetro mayor que el del catéter, se puede extraer o desplazar a otro punto en el interior del cuerpo. El extremo del catéter presenta ranuras que, al menos parcialmente, no se desarrollan paralelamente a la extensión longitudinal del catéter. La zona ranurada se mantiene unida a través de una capa elastomérica dilatada dispuesta en la cara exterior.

La memoria impresa US 2001/041899 A1 publica un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Representación de la invención

La invención se basa en la tarea de diseñar un dispositivo para el desprendimiento de trombos parietales de un vaso corporal de la forma más sencilla posible, económica y de fácil manejo para el cirujano, de manera que sea posible excluir en gran medida una lesión en la pared vascular. Por otra parte se trata de eliminar el material trombótico

parietal de la pared vascular de forma segura y eficaz, es decir, con la menor cantidad posible de residuos, y extraer del cuerpo los fragmentos trombóticos separados de la pared vascular de un modo seguro.

La solución de la tarea en la que se basa la invención se indica en la reivindicación 1. Las características que perfeccionan ventajosamente el dispositivo según la solución son objeto de las subreivindicaciones, así como de la posterior descripción, especialmente haciendo referencia a los ejemplos de realización.

Partiendo de la solicitud de patente alemana DE 10 2011 120 004 B3, en relación con la cual la presente solicitud representa una solicitud adicional, el dispositivo según la solución aprovecha en cierto modo las propiedades elásticas y las fuerzas de reposición elásticas asociadas de una sección de catéter compuesta de un material elásticamente deformable con la finalidad de recibir o de separar material trombótico parietal de un vaso corporal, aunque se suprime la necesidad de un cuerpo de desplazamiento explicado en el caso conocido antes citado, por lo que el dispositivo de catéter novedoso se puede realizar aún más fácilmente en cuanto a la construcción, así como el manejo y también resulta más económico.

El dispositivo novedoso para el desprendimiento de trombos parietales de un vaso corporal con un catéter, en el que a lo largo de su extensión longitudinal de catéter se prevé al menos una sección de catéter en cuya pared de catéter asignable se prevé al menos una abertura de pared que atraviesa por completo la pared de catéter transversalmente respecto a la extensión longitudinal de catéter, se caracteriza por que la pared de catéter a lo largo de al menos una sección de catéter se compone de un material elásticamente deformable y por que al menos una de las aberturas de pared se realiza en forma de una hendidura de separación que rodea helicoidalmente la pared de catéter al menos por secciones a lo largo de la sección de catéter. La hendidura de separación que rodea helicoidalmente la sección de catéter, preferiblemente a través de toda la extensión axial de la misma, se configura con preferencia como una muesca que separa completamente la pared de catéter, es decir, para la configuración de la muesca no se ha desprendido ningún material de pared de catéter, de manera que las superficies de corte de la pared de catéter orientadas unas hacia otras y que se desarrollan a lo largo de la hendidura de separación helicoidalmente perimetral, se tocan de forma plana.

Por el lado distal respecto a al menos una de las aberturas de pared configurada como hendidura de separación helicoidalmente perimetral, el catéter prevé un elemento de fijación que permite una fijación provisional, es decir, que se puede separar de nuevo, del catéter en o dentro de un vaso corporal. El elemento de fijación se configura especialmente de modo que el catéter se pueda anclar o fijar intracorporalmente de la forma más resistente a la torsión posible alrededor de su eje longitudinal de catéter.

En una variante de realización preferida, el elemento de fijación se configura como un balón dilatable que se coloca de forma fija preferiblemente en la punta de catéter distal o al menos por el lado distal respecto a al menos una hendidura de separación helicoidalmente perimetral a lo largo del catéter y que se puede dilatar a través de un lumen guiado dentro del catéter mediante el llenado con un medio gaseoso o líquido apropiado. Alternativamente a una colocación fija de un balón en el catéter también es posible prever un catéter de balón que se puede manejar por separado respecto al catéter y empujarlo a través del lumen interior del catéter por el lado distal hasta que el balón se posiciona en el extremo distal del catéter o sobresale del mismo por el lado distal. Mediante el inflado correspondiente, el balón puede fijar de forma estable por el lado distal el catéter en el interior de un vaso, de manera que el catéter se fije por un lado por el extremo de forma especialmente resistente a la torsión relativamente con respecto al eje longitudinal de catéter.

Naturalmente es posible e imaginable configurar el elemento de fijación de otro modo, por ejemplo en forma de estructuras de anclaje que se configuran en la zona distal del catéter de forma dinámicamente extensible o abatible desde el catéter. Las estructuras de anclaje de este tipo son suficientemente conocidas para el experto y, por consiguiente, no requieren una descripción detallada.

El catéter según la solución explicado con anterioridad se posiciona, a efectos de una ablación intravascular cuidadosa de material trombótico parietal en el interior de un vaso corporal, de manera que la sección de catéter que presenta la, al menos, una hendidura de separación helicoidalmente perimetral se ajuste directamente a lo largo de un depósito trombótico parietal intravascular. En esta posición se trata de fijar el catéter preferiblemente de forma distal por un extremo con ayuda del elemento de fijación, de modo que el catéter se fije por un lado axialmente a lo largo del vaso, pero de manera especialmente resistente a la torsión. En este estado, se trata de ejercer una fuerza mecánica exterior sobre el catéter en forma de un par de giro que actúa torsionalmente a lo largo del catéter a través de una sección de catéter extracorporalmente accesible, de manera que la dirección de giro en la que se basa el par de giro se pueda orientar frente a la dirección de torsión asignable a la hendidura de separación helicoidalmente perimetral. El par de giro se puede generar de forma dosificada mediante torsión manual del catéter o con ayuda de un accionamiento de giro electromotor montado adecuadamente en el extremo proximal del catéter.

Gracias a la fijación distal por el extremo del catéter con ayuda del elemento de fijación que absorbe por el extremo el par de giro, el par de giro que actúa a lo largo del catéter puede transformar la sección de catéter, a lo largo de la cual se extiende la, al menos, una hendidura de separación helicoidalmente perimetral, de un estado con un diámetro exterior de catéter relativamente menor a un estado con un diámetro exterior de catéter relativamente mayor mediante una deformación elástica de la pared de catéter, ensanchándose la hendidura de separación helicoidalmente perimetral de un estado de hendidura cerrado a un estado de hendidura abierto. Mediante el ensanchamiento radial de la sección de catéter, la pared exterior de catéter entra en contacto a presión con los

trombos parietales que penetran, al menos parcialmente, en el espacio intermedio de la hendidura de separación abierta.

Una vez suprimida la fuerza mecánica exterior, es decir, después de eliminar el par de giro que actúa torsionalmente sobre el catéter, el catéter puede adoptar de nuevo automáticamente el estado con el diámetro exterior de catéter relativamente menor debido a las fuerzas de reposición elásticas inherentes al material, pasando la hendidura de separación abierta forzosamente al estado de hendidura cerrado inicial. Mediante la reducción de las anchuras de hendidura se aprisiona correctamente el material trombótico que penetra en el interior de la hendidura de separación y finalmente se corta del material parietal restante.

El corte de material trombótico se puede apoyar ventajosamente introduciendo por el lado proximal a lo largo del catéter un par de giro orientado en dirección de torsión de la hendidura de separación helicoidalmente perimetral, pudiéndose presionar las superficies de corte de hendidura, que limitan respectivamente a ambos lados la hendidura de separación helicoidalmente perimetral, la una contra la otra con una fuerza adicional y, por lo tanto, aumentar las fuerzas de corte orientadas hacia el material trombótico.

A efectos de una detección, ablación y finalmente extracción del cuerpo lo más completa posible de material trombótico parietal de un vaso corporal resulta ventajoso aplicar a lo largo del catéter, es decir, a lo largo del lumen rodeado por el catéter, especialmente a lo largo de la sección de catéter dotada de la, al menos, una hendidura de separación helicoidalmente perimetral, una presión negativa que pueda succionar el material trombótico parietal a través de la hendidura de separación en estado abierto al interior de la sección de catéter y guardarlo allí de forma segura incluso en el estado otra vez cerrado del catéter. Para ello, en una variante de realización el catéter prevé en su extremo de catéter proximal una estructura de conexión para la unión impermeable al fluido a una fuente de presión negativa o aspiración adecuada.

Naturalmente es posible prever en el interior de la pared de catéter a lo largo de la sección de catéter que se compone preferiblemente de un elastómero elásticamente deformable y se configura en forma de tubo o manguito y que, por consiguiente, comprende un lumen de catéter interior, dos, tres o más hendiduras de separación helicoidalmente perimetrales con la dirección de torsión orientada respectivamente de igual manera. La helicidad de la, al menos, una hendidura de separación se realiza preferiblemente con una inclinación constante uniforme que se extiende con preferencia a lo largo de toda la longitud de la sección de catéter. Sin embargo es posible prever a lo largo de la sección de catéter al menos dos zonas axiales en cuyo interior la hendidura de separación helicoidalmente perimetral dispone de sendas inclinaciones diferentes. Si se trata, por ejemplo, de desprender la mayor cantidad posible de material trombótico parietal de una zona de pared vascular, resulta adecuado un catéter configurado según la invención con, al menos, una hendidura de separación helicoidalmente perimetral cuya inclinación se elige lo más reducida posible, es decir, en el interior de una zona axial a lo largo de la sección de catéter se prevén el mayor número posible de espiras.

Otra variante de realización ventajosa prevé a lo largo de la sección de catéter además de la, al menos, una hendidura de separación helicoidalmente perimetral, como mínimo una abertura de pared que atraviesa completamente la pared de catéter y que, a diferencia de la configuración de la al menos una hendidura de separación helicoidalmente perimetral, está formada por una escotadura de material de la pared de catéter y presenta preferiblemente una anchura de abertura máxima de 0,1 a 20 mm. La, al menos, otra abertura de pared conserva su geometría de abertura, que se configura preferentemente de forma redonda, ovalada o de n-esquinas o que presenta una forma de abertura que difiere de ésta, en gran medida invariable, incluso en caso de una deformación del catéter antes explicada condicionada por un par de giro que actúa sobre el mismo.

La, al menos, otra abertura de pared sirve como abertura de aspiración en caso de una presión negativa aplicada dentro del lumen rodeado por el catéter, por medio de la cual se puede succionar el material trombótico parietal, sobre todo en el estado de catéter cerrado descrito con anterioridad que adopta el catéter durante una introducción intracorporal y un posicionamiento, así como también durante una siguiente extracción extracorporal.

En otra variante de realización preferida del catéter según la solución es posible apoyar mediante movimientos relativos axiales y/o radiales relativamente respecto al punto vascular estenosado tanto el proceso de ablación de material trombótico parietal por medio de la al menos una hendidura de separación helicoidalmente perimetral, así como por medio de las aberturas de pared a prever adicionalmente en el interior de la pared de catéter a lo largo de la sección de catéter. Los movimientos relativos se pueden llevar a cabo manualmente bien por parte del cirujano o bien apoyar con ayuda de una unidad de vibración prevista adecuadamente por el lado proximal en el catéter.

En principio, el sistema de catéter según la solución no prevé ningún tipo de herramienta cortante que pueda dañar la pared vascular sana y que se tengan que guiar de forma intravascular además del catéter, como es el caso en el estado de la técnica pertinente. El sistema de catéter según la solución permite, más bien, una ablación del material trombótico cuidadosa y sin lesiones de ningún tipo de la pared vascular interior, sobre todo teniendo en cuenta que al llegar el catéter a la pared vascular interior sana, el material de pared vascular sano se ajusta paralelamente a la pared exterior de catéter y no puede llegar a la hendidura de separación ensanchada. El catéter dotado de al menos una abertura de hendidura de separación lateral, así como, en su caso, de aberturas de pared adicionales sólo puede, por consiguiente, desprender el material de tejido adherido a la pared vascular que sobresale de la superficie de pared vascular.

A fin de eliminar completamente el material trombótico parietal se requiere, en la mayoría de los casos, un posicionamiento del catéter a realizar varias veces de forma sucesiva relativamente respecto al material trombótico intravascular existente y al proceso de separación antes descrito. Ciertamente es posible retirar el catéter después de cada una de las separaciones de tejido a través de un catéter de trabajo también introducido intracorporalmente en dirección proximal y eliminar debidamente de forma extracorporal el material de tejido separado para posicionar de nuevo el catéter intracorporalmente, aunque en casos en los que es preciso eliminar cantidades mayores de material trombótico de una estenosis resulta ventajoso conectar al catéter por el lado proximal una fuente de presión negativa a través de la cual se pueda trasladar extracorporalmente el material trombótico separado en el interior del catéter por el lado proximal.

10 La pared del catéter, especialmente en la zona de la sección de catéter, se compone de un elastómero biocompatible compuesto de, al menos, un material a partir de los materiales que se indican a continuación:

15 polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoretileno (PTFE), poliuretanos, polieteruretanos, polieteruretanos de silicona, poliuretanos de silicona, uretanos de policarbonato-silicona, elastómeros de poliolefinas, poliisobutilenos, fluorsiliconas, polivinilcloruro (PVC), polidimetilsiloxano (PDMS), poliláctidos, polietileno, polibutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilos, poliamidas, poliéteramidas, polietilenamina polimidas, policarbonatos, policarbouretonos, polivinilcetonas, polivinilhaluros, polivinilidenhaluros, poliviniléter, poliisobutilenos, sustancias aromáticas de polivinilo, poliviniléster, polivinilpirolidonas, polioximetilenos, óxido de politetrametileno, nylon o poliéster.

20 Los materiales antes descritos permiten una fabricación sencilla y económica del catéter según la solución, aplicando, mediante la utilización de procedimientos de corte de uso corriente, al menos una hendidura de separación helicoidalmente perimetral en forma de una simple muesca a lo largo de la sección de catéter. Por medio del proceso de corte, el catéter no experimenta ningún tipo o prácticamente ninguna eliminación de material, de manera que se forman dos superficies de corte de hendidura de separación directamente adyacentes a lo largo de la sección de catéter y limitadas respectivamente por un canto cortante afilado situado dentro y fuera radialmente respecto al catéter. Sobre todo el canto cortante situado radialmente en el exterior apoya una separación completa del material trombótico a desprender de la pared vascular interior.

Breve descripción de la invención

La invención se describe a continuación a modo de ejemplo sin limitación de la idea inventiva general a la vista de ejemplos de realización y haciendo referencia a los dibujos: Se muestra en la:

30 Figuras 1a, b una representación esquemática de un catéter configurado según la solución a) en un estado libre de fuerzas externas, así como b) bajo la influencia de un par de giro que actúa a lo largo del catéter,

Figuras 2a a e variantes para un mecanismo de fijación,

Figura 3 una sección de catéter colocada en el interior de un vaso hueco frente a un trombo, y

35 Figuras 4a, b una representación esquematizada de otra variante de realización de un catéter configurado según la solución a) en un estado libre de fuerzas externas, así como b) bajo la influencia de un par de giro que actúa a lo largo del catéter.

Vías para la realización de la invención, aplicación comercial

40 La figura 1a muestra de forma muy esquematizada un catéter 1 configurado según la solución que se configura a modo de tubo o manguito y cuya pared de catéter se compone de un elastómero elástico biocompatible. A lo largo del catéter 1 se prevé al menos una sección de catéter 2 en la que se practica una hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral que, con ayuda de un procedimiento de separación sin desprendimiento de material, se establece preferiblemente mediante un procedimiento de corte en forma de una muesca que separa completamente la pared de catéter. A través de la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral, la sección de catéter 2 no experimenta ninguna irritación superficial que se manifieste ópticamente hacia el exterior, más bien la hendidura de separación 3 configurada como muesca helicoidal adopta una forma cerrada, es decir, sin apertura de hendidura. En el caso representado en la figura 1a, la hendidura de separación helicoidal 3 presenta dos espiras y media 31 respectivamente con una inclinación constante.

50 Si el catéter representado en la figura 1a dotado de, al menos, una hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral, se fija en su punta de catéter distal 4, el catéter 1 se solicita además por el lado proximal con un par de giro D cuya dirección de giro se orienta de forma opuesta a la dirección de torsión de la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral colocada en el catéter 1, abriéndose la hendidura de separación 3 y distanciándose unas de otras las superficies de corte opuestas 32, 33 de la hendidura de separación 3 como se ilustra en la figura 1b. Al mismo tiempo, el diámetro exterior de catéter d_2 se amplía de forma significativa con $d_2 > d_1$ como se puede ver en la representación según la figura 1b en comparación con la figura 1a. Con la apertura de hendidura de la hendidura de separación 3 condicionada por la torsión también se produce una dilatación longitudinal del catéter 1 en la zona de la sección de catéter 2.

55 Si, por el contrario, el par de giro D se reduce a cero, la sección de catéter 2 ensanchada representada en la figura 1b recupera automáticamente, en virtud de las fuerzas de reposición elásticas inherentes al material, la posición

inicial representada en la figura 1a. De este modo la hendidura de separación 3 abierta se cierra, como se representa en la figura 1a.

El mecanismo antes descrito para abrir y volver a cerrar la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral en dirección longitudinal alrededor de la sección de catéter 2 se adecúa para la separación de trombos parietales en el interior de vasos corporales por los que fluye sangre. En relación con el proceso de ablación se trata de procurar que el catéter 1 posicionado de forma intravascular frente un trombo se fije relativamente respecto al vaso corporal por su extremo distal 4 o al menos por el lado distal respecto a la sección del catéter 2 con ayuda de un elemento de fijación adecuado. Especialmente hay que prestar atención durante la fijación a que el catéter 1 se fije de forma resistente a la torsión alrededor de su eje longitudinal en el interior del vaso hueco, a fin de absorber el par de giro necesario para la apertura de la hendidura de separación o de apoyarlo frente al vaso hueco. Para ello, como elemento de fijación apropiado sirve preferiblemente un balón dilatado 5 colocado en el extremo distal 4 del catéter 1, véase figura 2a, que se puede rellenar, a través de un canal de suministro (no representado) que se desarrolla adecuadamente en el interior del lumen del catéter 1, con un elemento de inflado apropiado como aire o un elemento líquido. El balón 5 se puede montar bien de forma fija en el extremo distal del catéter 1 o bien se puede desplazar por el lado distal separado del catéter 1 a través del lumen interior del catéter 1. Por el lado distal y proximal, adyacentes a la sección de catéter 2 a lo largo de la cual se coloca la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral, se aplican o practican en el catéter 1 marcas 7, 7' impermeables a los rayos X.

La figura 2b muestra una sección longitudinal parcial de un catéter 1 colocado en el interior de un vaso hueco 10 que dispone de una hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral a lo largo de una sección de catéter 2. La hendidura de separación 3 termina justo antes del extremo distal 4 del catéter 1. Al menos en esta zona próxima al extremo distal 4, el catéter 1 se une a un catéter de balón 6 guiado paralelamente fuera del catéter 1. La unión 18 entre el catéter 1 y el catéter de balón 6 se configura de manera que el catéter de balón 6 se una de forma fija al menos en dirección perimetral del catéter 1, por ejemplo, mediante una unión por adhesión o por unión de materiales.

El catéter de balón 6 rodea un lumen interior que se puede unir por el lado proximal a un dispositivo de inflado (no representado) con el que se puede inflar el balón 5 montado por el lado distal en el catéter de globo 6. El balón 5 se combina preferiblemente con un Stent reticular 15 radialmente ensanchable que puede oprimir en estado inflado el balón 5 mediante la aplicación de fuerza contra la pared interior del vaso corporal 9, para, de este modo, proporcionar un apoyo resistente a la torsión del catéter 1 dentro del vaso corporal 10, por una parte, y para dejar en su sitio el Stent 15 después del correspondiente desinflado del balón 5 y de la extracción por el lado proximal con fines de una ampliación local del vaso, por otra parte.

Mientras el balón de Stent inflado 5/15 se oprime contra la pared vascular interior 9 y, por lo tanto, cierra localmente el vaso, el inflado de balón dura normalmente de 1 a 5 minutos, la sección de catéter del catéter 1 cortada de forma helicoidal se deforma torsionalmente mediante la aplicación de un par de giro a lo largo del catéter 1 por el lado del extremo de catéter proximal, abriéndose la hendidura de separación 3. Por medio de una presión negativa de aspiración aplicada por el lado proximal a lo largo del lumen de catéter, se succiona trombo parietal por el lado del catéter respecto al balón 5 y, concretamente, a través de la hendidura de separación 3 giratoria y, por consiguiente, abierta de la sección de catéter cortada de forma helicoidal. Igualmente, a efectos de la navegación intracorporal del catéter 1, un alambre de guía 16 guiado en un lumen adicional que se desarrolla dentro del lumen de catéter, se extiende a modo de una configuración "over the wire" que sobresale del catéter 1 por el lado distal y que pasa lateralmente al lado del balón dilatado 5 o lo atraviesa a través de una escotadura correspondiente.

Hay que añadir que la sección de catéter intravascular a lo largo de la cual se coloca la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral presenta normalmente una longitud de 2-50 cm y se posiciona por completo de forma intravascular, de manera que a través de la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral no se puede succionar ningún otro material de tejido ni siquiera aire.

En otra variante de realización que se muestra en la figura 2c, un catéter de balón 6 se guía fuera con un movimiento longitudinal a lo largo del catéter 1. Para la unión resistente a la torsión del catéter de balón 6 relativamente respecto al catéter 1, éste prevé en su zona extrema distal un lumen adicional exterior corto 19 a través del cual se guía el catéter de balón 6.

Con ayuda de un alambre de guía 16, todo el catéter 1 se guía de forma intravascular junto con el catéter de balón 6 montado en el mismo con un movimiento longitudinal y se posiciona relativamente respecto a un trombo parietal, siendo posible desplazar adicionalmente el balón 5 en dirección distal respecto al catéter 1, a fin de colocar el balón 5 a una distancia respecto al extremo distal 4 del catéter 1 e inflarlo en esta posición. Al igual que en el ejemplo de realización según la figura 2b, el balón 5 se realiza como balón Stent 5/15.

En este caso, el alambre de guía 16 se desarrolla en forma de una configuración monorail, es decir, en gran medida fuera del catéter 1. Sólo en la zona distal del catéter 1, el alambre de guía 16 entra en un lumen guiado a lo largo del catéter 1 que, en el caso ilustrado, se desarrolla como lumen adicional 14 en el interior del catéter de balón 6. A este respecto véase la representación detallada de la figura 2c.

En la figura 2d se muestra otra variante de realización que, en lugar del catéter de balón antes descrito o del balón Stent, prevé como elemento de fijación un catéter 20 con un conjunto de tejidos de filtración 17 autoexpandible que, en cierto modo, se guía con movimiento longitudinal por el extremo distal 4 del catéter 1 a través de un lumen

adicional 19 fijado en el mismo. El conjunto de tejidos de filtración 17 presenta dos tejidos de filtración autoexpandibles 17', 17" dispuestos a lo largo de un alambre 20 que se configuran preferiblemente a modo de cestos pequeños y se componen de un material con memoria de forma, por ejemplo, de una aleación Ni-Ti. Para la introducción intracorporal de toda la disposición de catéter, es decir, del catéter 1 con el catéter 21 montado en el mismo, ambos tejidos de filtración 17', 17" se encuentran en el interior del catéter 21 en un estado plegado. Después del correspondiente posicionamiento intravascular del catéter 1 a través de un alambre de guía, compárese figura 2c, el conjunto de tejidos de filtración 17 se puede desplegar secuencialmente mediante la retirada del catéter hueco 20 relativamente respecto al alambre 20 con el conjunto de tejidos de filtración 17 montado en el mismo en virtud del efecto de memoria de forma inherente al material de tejido de filtración, es decir, en primer lugar se despliega el tejido de filtración 17" por el lado distal configurado con un tamaño menor y se ajusta con su borde periférico a modo de paraguas a la pared interior 9 del vaso corporal. A través de una posterior retirada también se despliega el tejido de filtración 17' configurado con un tamaño algo mayor a distancia respecto al tejido de filtración 17" más pequeño. En el estado desplegado de ambos tejidos, que se ajustan respectivamente a la pared vascular interior 9, se garantiza que ningún material trombótico desprendido pueda vagabundear sin control en el vaso corporal, dado que todo el material de tejido separado de la pared vascular interior 9 bien se succiona a través de la hendidura de separación abierta 3 del catéter 1 o bien se recoge con el conjunto de tejidos de filtración 17. Por otra parte, ambos tejidos de filtración 17", 17' extendidos garantizan el par de retención o el contrapar, que sirve de apoyo frente a la pared vascular interior 9, necesario para la acción del par de giro a lo largo del catéter 1 para la apertura de la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral.

Una vez finalizado el desprendimiento de tejido, el catéter 21 se empuja relativamente respecto al alambre 20 por el lado distal hacia adelante, desplazándose el catéter 21 en principio a través del tejido de filtración mayor y plegándolo a modo de paraguas, véase figura 2e. En este caso, todas las partículas de tejido recogidas por el tejido de filtración 17' se guardan de forma segura en el interior del catéter 21. Mediante un posterior empuje hacia adelante del catéter 21, el tejido de filtración 17" más pequeño se recoge del mismo modo en el interior del catéter 21.

El catéter 1 dispone además, en todas las variantes de realización imaginables para una navegación intracorporal del catéter más sencilla, de al menos una marca 7 impermeable a los rayos X, por medio de la cual un cirujano puede supervisar la posición exacta del catéter 1 con ayuda de procedimientos de observación radiológicos adecuados. Preferiblemente dos marcas 7, 7' impermeables a los rayos X (véase figura 4a) limitan la sección de catéter 2, a lo largo de la cual se practica, por el lado distal y el lado proximal, la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral, de manera que un cirujano siempre tenga conocimiento de la posición intracorporal de toda la sección de catéter 2 durante la intervención.

Después del correspondiente posicionamiento y anclaje del catéter 1 en el interior del vaso hueco se trata de abrir el catéter 1 a lo largo de su, al menos, una hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral. Para ello, un cirujano ejerce sobre el catéter 1, por el lado proximal en el catéter bien manualmente o con ayuda de un dispositivo de giro 8 apropiado, véase figura 1a, un par de giro D con un sentido de giro orientado en contra de la dirección de torsión de la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral. Mediante la apertura de la hendidura de separación también aumenta al mismo tiempo el diámetro exterior de catéter d_2 y se ajusta, sometido a fuerza de compresión, a la pared interior 9 de un vaso hueco 10, véase a este respecto figura 3. Ahora en la hendidura de separación 3 abierta puede penetrar material trombótico parietal 11. Este proceso de penetración de material trombótico a través de la hendidura de separación 3 abierta en el lumen del catéter 1 se puede apoyar de un modo ventajoso mediante la aplicación de una presión negativa de aspiración a lo largo del lumen de catéter. Con esta finalidad, el catéter 1 presenta en la zona proximal una estructura de unión impermeable al fluido para el montaje de una fuente de presión negativa adecuada 12 (véase figura 1a).

Una vez suprimido debidamente el par de giro D, la hendidura de separación 3, mostrada en la figura 3 en una representación abierta, se cierra cortando al mismo tiempo de la pared interior 9 del vaso hueco 10 el material trombótico 11 restante que llega hasta el interior del catéter 1 de la pared interior 9. Mediante la extracción por el lado proximal es posible, de este modo, trasladar extracorporalmente el material trombótico de forma segura al interior del catéter.

En las figuras 4a, b se muestra otro ejemplo de realización alternativo para la concepción del catéter 1 según la solución que, además de la hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral, prevé a lo largo de la sección de catéter 2 aberturas de pared 13 que atraviesan completamente la pared de catéter 3 y que, a diferencia de la hendidura de separación 3, se practican en la pared de catéter por la vía de un procedimiento de desprendimiento de material, por ejemplo, mediante un procedimiento de punción o de un procedimiento abrasivo mecánico o térmico que desprende material. Las aberturas de pared 13 conservan invariable su geometría de abertura independientemente de la deformación elástica del catéter 1 y permiten, en combinación con una aplicación de presión negativa en el interior del catéter 1, posibilidades adicionales para la ablación segura y el almacenamiento en el interior del catéter 1 del material trombótico parietal separado.

Las dimensiones del catéter 1 según la solución dependen de las características geométricas de los vasos huecos intracorporales. Así, la longitud axial de la sección de catéter 2, a lo largo de la cual está prevista la al menos una hendidura de separación 3 helicoidalmente perimetral, se dimensiona en un orden de magnitud de entre 1 cm y 1 m.

Naturalmente cabe la posibilidad de colocar a lo largo del catéter 1 en diferentes zonas axiales distanciadas axialmente unas de otras, respectivamente una o varias hendiduras de separación helicoidalmente perimetrales.

5 Los diámetros exteriores de catéter apropiados, que el catéter adopta en estado libre de fuerza, son normalmente de entre 1 mm y 25 mm, presentando el catéter un grosor de pared de catéter de entre 0,1 mm y 2,5 mm. En el caso del ensanchamiento del catéter condicionado por el par de giro, la hendidura de separación abierta presenta normalmente anchuras de hendidura de entre 0,1 mm y 50 mm, preferiblemente entre 0,5 y 10 mm. Las aberturas de pared adicionales 13 ilustradas en las figuras 4a y 4b disponen normalmente de anchuras de abertura de 0,1 mm a 20 mm.

10 Por lo tanto, el catéter 1 según la invención no necesita para la ablación de depósitos de material trombótico en las paredes interiores ninguna herramienta de corte a manejar además del catéter ni ningún cuerpo de desplazamiento que se ensanche radialmente, más bien el catéter configurado según la solución ha de fijarse de forma intravascular y someterse exclusivamente a un par de giro a través del cual el catéter despliegue toda su funcionalidad.

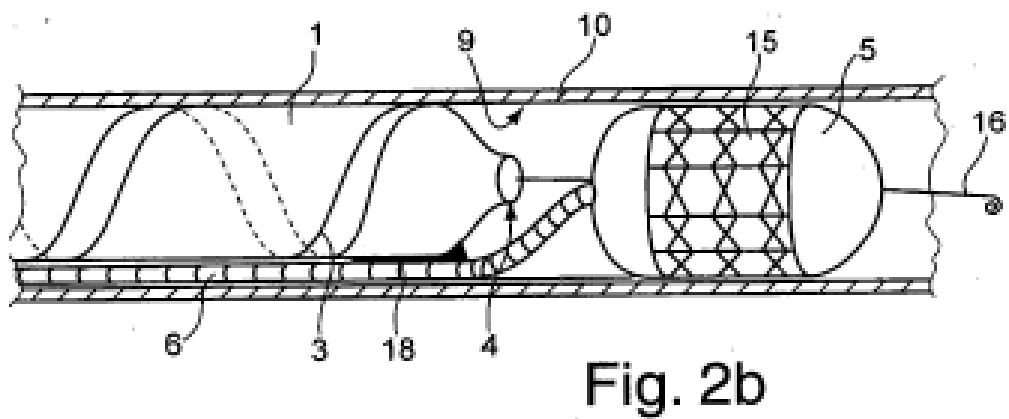
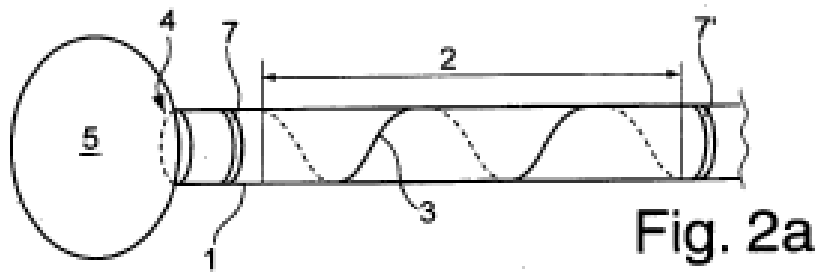
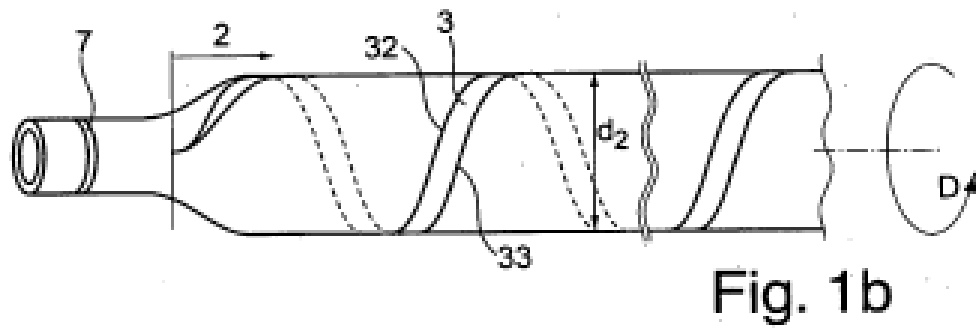
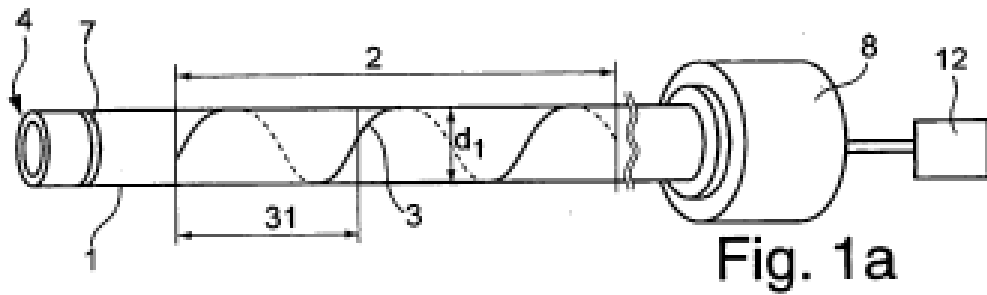
Lista de referencias

- | | | |
|----|----------|--|
| 15 | 1 | Catéter |
| | 2 | Sección de catéter |
| | 3 | Hendidura de separación helicoidalmente perimetral |
| | 31 | Espira |
| | 32, 33 | Superficies de corte |
| 20 | 4 | Extremo de catéter distal |
| | 5 | Balón |
| | 6 | Catéter de balón |
| | 7, 7' | Marca impermeable a los rayos X |
| | 8 | Motor de giro |
| 25 | 9 | Pared vascular interior |
| | 10 | Vaso hueco |
| | 11 | Material trombótico |
| | 12 | Fuente de presión negativa |
| | 13 | Abertura de pared |
| 30 | 14 | Lumen adicional |
| | 15 | Stent |
| | 16 | Alambre de guía |
| | 17 | Conjunto de tejidos de filtración |
| | 17', 17" | Tejido de filtración |
| 35 | 18 | Unión |
| | 19 | Lumen adicional |
| | 20 | Alambre |
| | 21 | Catéter |

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para el desprendimiento de trombos parietales de un vaso corporal con un catéter (1), previéndose a lo largo de su extensión longitudinal de catéter al menos una sección de catéter (2), en cuya pared de catéter asignable se practica al menos una abertura de pared que atraviesa completamente la pared de catéter, componiéndose la pared de catéter a lo largo de al menos una sección de catéter (2) de un material elásticamente deformable, caracterizado por que la al menos una abertura de pared se realiza en forma de hendidura de separación (3) que rodea helicoidalmente la pared de catéter al menos por secciones a lo largo de la sección de catéter, por que el catéter (1) prevé por el lado distal, respecto a la hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral, un elemento de fijación que permite una fijación separable del catéter (1) en un vaso corporal (10), por que el catéter (1) puede pasar exclusivamente mediante una fuerza mecánica exterior en forma de un par de giro que actúa torsionalmente sobre el catéter, de un estado con un diámetro exterior de catéter relativamente más pequeño a un estado con un diámetro exterior de catéter relativamente más grande por la vía de una deformación elástica, ensanchándose la hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral de un estado de hendidura cerrado a un estado de hendidura abierto, y por que al suprimirse la fuerza exterior el catéter (1) recupera automáticamente el estado con el diámetro exterior de catéter relativamente más pequeño gracias a las fuerzas elásticas de reposición inherentes al material y adoptando la hendidura de separación (3) el estado de hendidura cerrado.
- 10 2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que la pared de catéter de la al menos una sección de catéter (2) se configura en forma de tubo, comprende un lumen interior de catéter y por que el material elásticamente deformable es un elastómero.
- 15 3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que la al menos una sección de catéter (2) se configura en su extensión longitudinal de catéter con una longitud de 1 cm a 100 cm y por que presenta una sección elástica con un diámetro exterior de catéter de 1 mm a 25 mm, así como un grosor de pared de catéter, sin intervención de la fuerza exterior, de entre 0,1 mm y 2,5 mm.
- 20 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral presenta, a lo largo de la al menos una sección de catéter (2), al menos un paso helicoidal.
- 25 5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la al menos una hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral se configura a lo largo de la al menos una sección de catéter (2) como una muesca que separa completamente la pared de catéter, con dos superficies de corte (32, 33) que se tocan directamente en el estado de hendidura cerrado.
- 30 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la al menos una hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral presenta una inclinación constante a lo largo de la al menos una sección de catéter (2).
- 35 7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que a lo largo de la extensión longitudinal de catéter se prevén al menos una primera sección de catéter y a distancia axial de ésta una segunda sección de catéter y por que en las al menos dos secciones de catéter (2) se practican respectivamente al menos una hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral con respectivamente la misma dirección helicoidal.
- 40 8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el elemento de fijación se configura en forma de un balón dilatante (5) que se coloca en el catéter (1) por el lado distal respecto a la al menos una hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral o se puede posicionar a través del catéter (1) por el lado distal respecto a éste y por que el balón (5) se puede inflar por medio de un lumen adicional que se desarrolla en el interior o el exterior del lumen de catéter.
- 45 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el elemento de fijación se configura en forma de un cuerpo mecánicamente extensible que se coloca en el catéter (1) por el lado distal respecto a la al menos una hendidura de separación (3) helicoidalmente perimetral o se puede posicionar por el lado distal a través del catéter (1) y por que el cuerpo extensible se puede separar y plegar por medio de un alambre de activación (20) guiado a través de un lumen adicional que se desarrolla al menos por secciones en el interior o el exterior del lumen de catéter.
- 50 10. Dispositivo según la reivindicación 9, caracterizado por que el cuerpo extensible se configura de forma reticular y por que en un estado extendido posee una función de filtración para un fluido que fluye por el vaso corporal.
- 55 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el catéter prevé por el lado proximal una conexión en la que se puede/pueden conectar una fuente de presión negativa (12) en forma de una unidad de aspiración y/o un accionamiento de giro motor (8).
- 60 65

12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que en la zona de la punta de catéter asignable al catéter (1) y/o a lo largo de la al menos una sección de catéter (2) se coloca una marca (7, 7') impermeable a los rayos X.
- 5 13. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que desde la punta de catéter asignable al catéter (1) hasta la al menos una sección de catéter (2) se monta en la cara exterior de catéter a lo largo de una longitud de 20-50 mm, un lumen adicional para el guiado del catéter a través de un alambre de guía (16).
- 10 14. Dispositivo según una de las reivindicaciones 5 a 13, caracterizado por que al pasar el catéter (1) del estado con el diámetro exterior de catéter relativamente más pequeño al estado con el diámetro exterior de catéter relativamente más grande, las superficies de corte de la al menos una muesca helicoidalmente perimetral se distancian una de otra como consecuencia de la fuerza exterior, formando una hendidura helicoidalmente perimetral con una inclinación que es mayor que una inclinación asignable a la muesca helicoidalmente perimetral en el estado con el diámetro exterior de catéter relativamente más pequeño.
- 15 15. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado por que la hendidura helicoidalmente perimetral presenta una anchura de hendidura máxima b del orden de $0,1 \text{ mm} \leq b \leq 50 \text{ mm}$, $0,5 \text{ mm} \leq b \leq 10 \text{ mm}$.



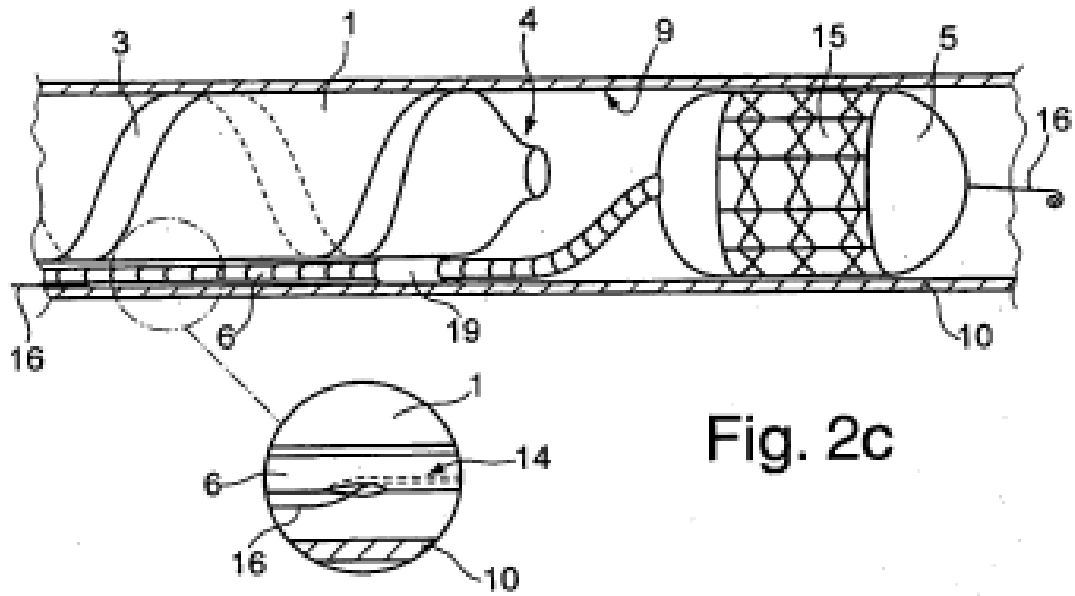


Fig. 2c

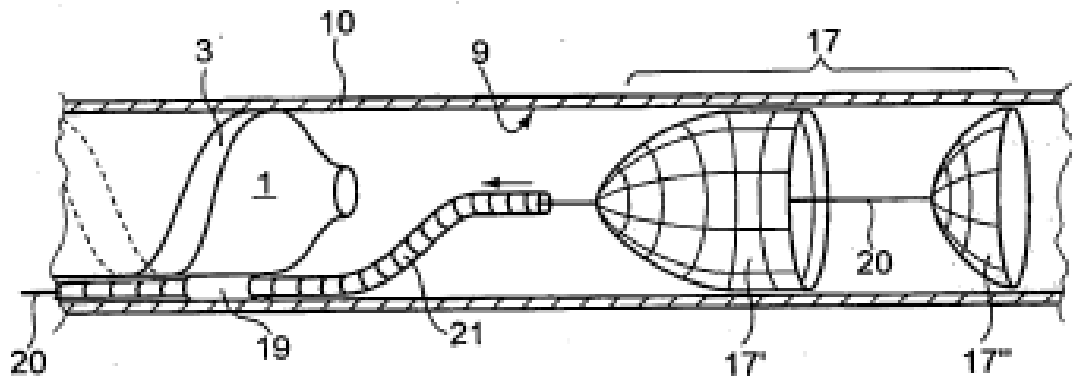


Fig. 2d

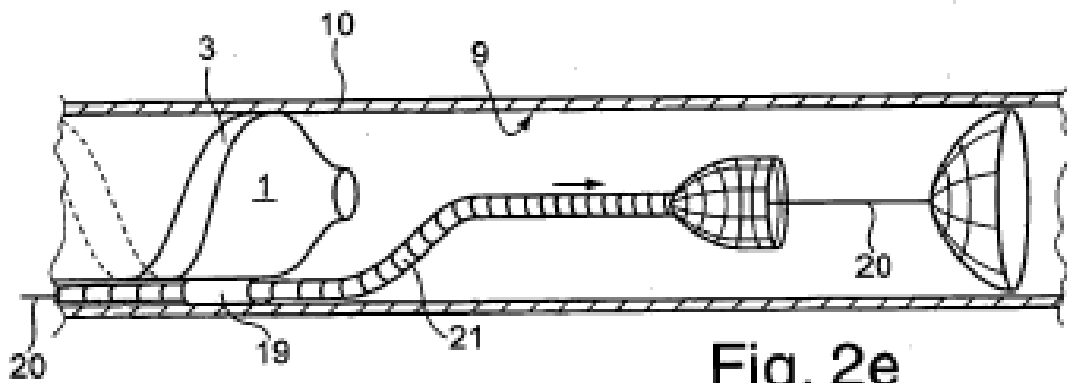


Fig. 2e

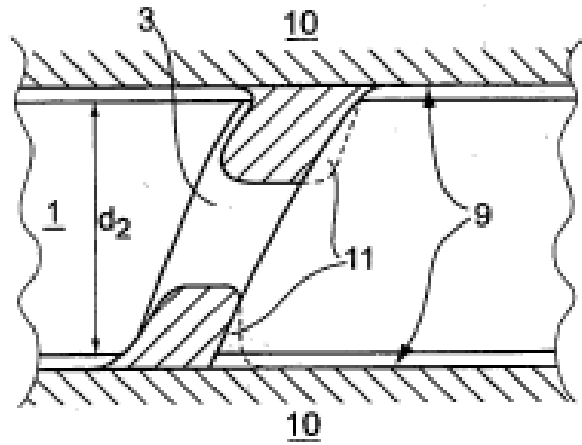


Fig. 3

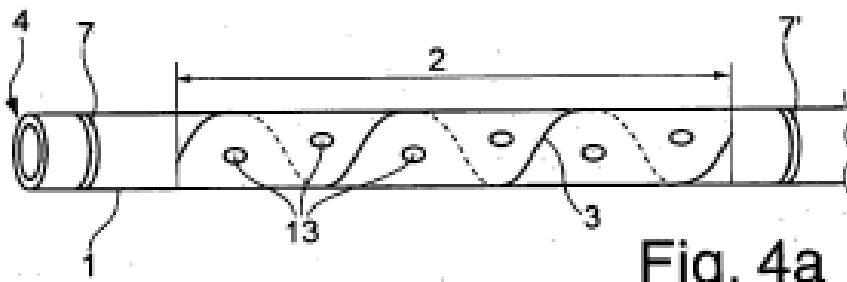


Fig. 4a

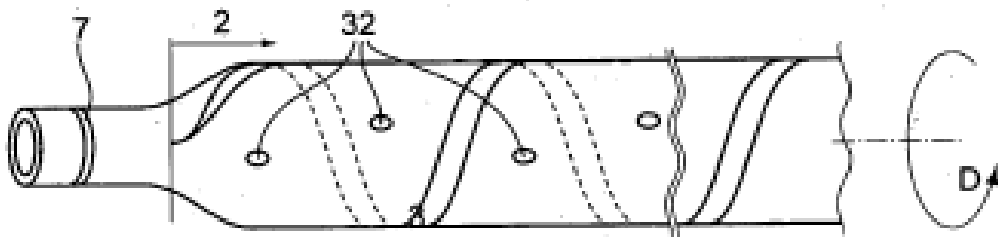


Fig. 4b