

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 182**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013 PCT/US2013/064095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO2014062448**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013 E 13780031 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2908778**

54 Título: **Elemento antitrómbico para dispositivos médicos implantados**

30 Prioridad:

19.10.2012 US 201261716265 P

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

15.06.2017

73 Titular/es:

**Boston Scientific Scimed, Inc. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, MN 55311-1565, US**

72 Inventor/es:

**PU, ZHOU;
DONGMING, HOU;
HUIBREGTSE, BARBARA A.;
WEBER, JAN y
AIDEN, FLANAGAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 182 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

Elemento antitrombótico para dispositivos médicos implantados

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional estadounidense No. 61/716,265, depositada el 19 de octubre de 2012.

Campo técnico

La divulgación se refiere, en general, a dispositivos médicos percutáneos y, más concretamente, a unos dispositivos médicos percutáneos para su implantación en el sistema circulatorio.

Antecedentes

10 Muchos dispositivos médicos permanentemente implantados dentro del sistema circulatorio, como por ejemplo unos dispositivos de implantación en una orejuela auricular izquierda, en dispositivos de sustitución de la válvula aórtica, u otros dispositivos implantados, pueden incorporar conexiones o conectores al descubierto después de su instalación. En algunos pacientes, existe la posibilidad de que se produzcan trombos dentro, sobre o alrededor de estas conexiones o conectores al descubierto, que pueden perturbar el flujo sanguíneo normal y / o crear áreas de sangre estancada. Los trombos pueden romperse dentro de la corriente sanguínea. Los trombos de la corriente sanguínea pueden generar un riesgo de ictus si los trombos se desplazan hacia arriba por las arterias carótidas. Los trombos de la corriente sanguínea pueden crear un riesgo de bloqueo de vasos más pequeños, privando al tejido / a los órganos de la adecuada oxigenación, si los trombos se desplazan más todavía corriente abajo. Existe una necesidad permanente de unos dispositivos y unos procedimientos mejorados para controlar la formación de trombos dentro, sobre, por encima y alrededor de los dispositivos médicos implantados.

Sumario

25 Un dispositivo médico para su implantación permanente en un sistema circulatorio de un paciente puede incluir un implante configurado para su inserción percutánea o mínimamente invasiva en el paciente, al menos un conector unido de manera fija al implante y configurado para su fijación de manera liberable a un dispositivo de administración, estando el al menos un conector expuesto al flujo sanguíneo dentro del sistema circulatorio después de su implantación, y un elemento antitrombótico configurado para pasar de un estado no desplegado a un estado desplegado.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 es una vista en sección transversal esquemática parcial de un corazón;
la Figura 2 es una vista en perspectiva esquemática de un dispositivo médico implantable ejemplar;
la Figura 2A es una vista en perspectiva esquemática de tamaño ampliado de un conector ejemplar del dispositivo médico ejemplar de la Figura 2;
la Figura 3 es una vista en sección transversal esquemática parcial de un dispositivo médico implantable ejemplar;
35 la Figura 3A es una vista en sección transversal parcial esquemática de tamaño ampliado de un conector ejemplar del dispositivo médico ejemplar de la Figura 3;
la Figura 4 es una vista lateral esquemática de un dispositivo médico implantable ejemplar;
la Figura 4A es una vista lateral esquemática de tamaño ampliado de un conector ejemplar del dispositivo médico implantable ejemplar de la Figura 4;
40 la Figura 5A ilustra un conector ejemplar que incluye un elemento antitrombótico ejemplar en un estado no desplegado;
la Figura 5B ilustra el conector ejemplar que incluye el elemento antitrombótico ejemplar de la Figura 5A en un estado desplegado;
45 la Figura 6A ilustra un conector ejemplar en un estado de instalación que incluye un elemento antitrombótico ejemplar en un estado no desplegado;
la Figura 6B ilustra el conector ejemplar de la Figura 6A en un estado administrado que incluye el elemento antitrombótico en un estado no desplegado;

la Figura 6C ilustra el conector ejemplar de las Figuras 6A y 6B en un estado administrado que incluye el elemento antitrómbico ejemplar en un estado desplegado;

la Figura 7A ilustra un conector ejemplar en un estado de instalación que incluye un elemento antitrómbico ejemplar en un estado no desplegado;

5 la Figura 7B ilustra el conector ejemplar de la Figura 7A en un estado administrado que incluye el elemento antitrómbico ejemplar en un estado desplegado;

la Figura 8A ilustra el conector ejemplar en un estado de instalación que incluye un elemento antitrómbico ejemplar en un estado no desplegado;

10 la Figura 8B ilustra el conector ejemplar de la Figura 8A en un estado administrado que incluye el elemento antitrómbico ejemplar en un estado desplegado;

la Figura 9A ilustra un conector ejemplar en un estado parcialmente administrado que incluye un elemento antitrómbico en un estado no desplegado;

la Figura 9B ilustra el conector ejemplar de la Figura 9A en un estado administrado que incluye el elemento antitrómbico ejemplar en un estado desplegado;

15 la Figura 10A ilustra un conector ejemplar en un estado de instalación que incluye un elemento antitrómbico ejemplar en un estado no desplegado; y

la Figura 10B ilustra el conector ejemplar de la Figura 10A en un estado parcialmente administrado que incluye el elemento antitrómbico ejemplar en un estado parcialmente desplegado.

20 Aunque la invención puede ponerse en práctica con diversas modificaciones y formas alternativas, se han mostrado, a modo de ejemplo, formas específicas en los dibujos y serán descritas con mayor detalle en las líneas que siguen. Sin embargo, se debe entender, que la intención no es la de limitar la invención a las formas de realización concretamente descritas. Por el contrario, la invención está concebida para amparar todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que se incluyan dentro del espíritu y alcance de la invención.

Descripción detallada

25 En relación con los términos definidos subsecuentes, estas definiciones se aplicarán, a menos que se ofrezca una definición diferente en las reivindicaciones o en cualquier otro aspecto de la presente memoria descriptiva.

Los términos "corriente arriba" y "corriente abajo" se refieren a una posición o emplazamiento con respecto a la dirección del flujo sanguíneo a través de un elemento o emplazamiento concreto, como por ejemplo un vaso (por ejemplo, la aorta) o una luz del vaso, una válvula cardíaca (por ejemplo, la válvula aórtica), y similares.

30 Todos los valores numéricos se presume, en la presente memoria, que son modificados por el término "aproximadamente", ya se indique de forma explícita o no. El término "aproximadamente", en el contexto de los valores numéricos, se refiere en general a un intervalo de números que un experto en la materia consideraría equivalente el valor consignado (por ejemplo, que ofrece la misma función o resultado). En muchos casos, el término "aproximadamente" puede incluir unos números que estén redondeados o que estén muy próximos al número exacto. Pueden adoptarse otros usos del término "aproximadamente" (por ejemplo en un contexto distinto de los valores numéricos) para ofrecer su(s) definición(es) ordinaria(s) o habitual(es), según se entiende a partir de y en consonancia con el contexto de la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario.

40 El porcentaje en peso, el tanto por ciento en peso, el wt%, el wt%, el % en peso, y similares, son sinónimos que se refieren a la concentración de una sustancia como peso de esa sustancia dividida por el peso de la composición y multiplicado por 100.

La relación de intervalos numéricos mediante puntos terminales incluye todos los números dentro del intervalo, incluyendo los puntos terminales (por ejemplo 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, y 5).

45 Según se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno-a", y "el, la" incluyen referentes plurales a menos que el contenido claramente dicte lo contrario. Según se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, el término "o" se emplea en general en su sentido inclusivo de "y / o" a menos que el contenido claramente dicte lo contrario.

50 La descripción subsecuente debe considerarse con referencia a los dibujos en los que las mismas referencias numerales indican los mismos elementos a lo largo de las diferentes vistas. La descripción detallada y los dibujos están concebidos para ilustrar pero no para limitar la invención reivindicada. Los expertos en la materia advertirán que los diversos elementos descritos y / o mostrados pueden disponerse en diversas combinaciones y configuraciones sin apartarse del alcance de la divulgación. Los diversos elementos individuales descritos *infra*, incluso si no se muestran explícitamente en una combinación concreta, se contemplan, no obstante, como que

pueden combinarse o disponerse entre sí para constituir otras formas de realización o para completar y / o enriquecer la(s) forma(s) de realización descrita(s), como advertirá el experto en la materia.

Las enfermedades y / o las anomalías médicas que inciden en el sistema cardiovascular son predominantes en los Estados Unidos y en el mundo. Tradicionalmente, el tratamiento del sistema cardiovascular a menudo se trató accediendo directamente a la parte lesionada del sistema. Por ejemplo, el tratamiento de un bloqueo en una o más de las arterias coronarias fue tradicionalmente tratado utilizando procedimientos quirúrgicos de baypass de la arteria coronaria. Como puede fácilmente apreciarse, dichas terapias son en buena medida invasivas para el paciente y requieren periodos y / o tratamientos de recuperación considerables. Más recientemente, se han desarrollado terapias menos invasivas, por ejemplo, aquellas en las que podría accederse y tratarse la arteria coronaria bloqueada por medio de un catéter percutáneo (por ejemplo angioplastia). Dichas terapias han obtenido amplia aceptación entre pacientes y facultativos.

Algunas anomalías médicas relativamente habituales pueden incluir o ser el resultado de una ineficiencia, ineficacia o un fallo completo de una o más de las válvulas cardíacas. Por ejemplo, el fallo de la válvula aórtica puede tener graves repercusiones en una persona y podría conducir a una anomalía cardíaca grave y / o la muerte si no se trata. El corazón humano incluye diferentes válvulas cardíacas, incluyendo las válvulas aórticas, pulmonar, mitral y tricúspide, que controlan el flujo de sangre hacia y desde el corazón. Con el tiempo, una válvula cardíaca puede quedar obstruida, estrechada, y / o resultar menos flexible (por ejemplo estenosada) debido a un endurecimiento, una deposición de calcio u otros factores, reduciendo con ello el flujo de sangre a través de la válvula y / o incrementando la presión dentro de las cámaras del corazón cuando el corazón intenta bombear la sangre a través de la vasculatura. Un tratamiento tradicional es una sustitución de válvula, en el que la válvula estenosada es retirada y se implanta un tejido de sustitución o válvula mecánica por medio de un procedimiento quirúrgico a corazón abierto. Se han desarrollado tratamientos alternativos, incluyendo procedimientos de sustitución de válvulas percutáneas (por ejemplo implantación transcaterética de la válvula aórtica, o TAVI) los cuales pueden administrar e implantar una válvula cardíaca sustitutoria (por ejemplo la válvula aórtica) que pueden ser mucho menos invasivos para el paciente.

La aparición de trombos en la orejuela auricular izquierda (LAA) en el curso de una fibrilación auricular, puede deberse a un estancamiento del depósito sanguíneo en la LAA. Para reducir la aparición de la formación de trombos dentro de la orejuela auricular izquierda en el curso de una fibrilación auricular, se han desarrollado determinados dispositivos médicos que cierran la orejuela auricular izquierda respecto del sistema cardíaco y / o circulatorio. Reduciendo o eliminando el depósito de estancamiento de la sangre, se puede reducir o evitar la formación de trombos de manera considerable, reduciendo de esta manera el riesgo de ictus debido al material trombolítico que entra en la corriente sanguínea procedente de la orejuela auricular izquierda.

Cada uno de los dispositivos anteriores médicos utilizados, así como otros, pueden incluir unos conectores que incorporen unas superficies irregulares y / o unas aberturas que perturben el flujo normal de sangre y / o creen áreas de sangre estancada. Los dispositivos y procedimientos descritos en la presente memoria pueden proporcionar unos elementos característicos y ventajas convenientes adicionales para su uso en dichos dispositivos.

Volviendo a los dibujos, la Figura 1 es una vista en sección transversal parcial de determinados elementos de un corazón 10 de persona típico y de algunos vasos sanguíneos inmediatamente adyacentes. Un corazón 10 puede incluir un ventrículo 12 izquierdo, un ventrículo 14 derecho, una aurícula 16 izquierda y una aurícula 18 derecha. Una válvula 22 aórtica está dispuesta entre el ventrículo 12 izquierdo y una aorta 20. Una válvula 26 pulmonar o semilunar está dispuesta entre el ventrículo 14 derecho y una arteria 24 pulmonar. Una vena cava 28 superior y una vena cava 30 inferior retornan la sangre desde el cuerpo a la aurícula 18 derecha. Una válvula 32 mitral está dispuesta entre la aurícula 16 izquierda y el ventrículo 12 izquierdo. Una válvula 34 tricúspide está dispuesta entre la aurícula 18 derecha y el ventrículo 14 derecho. Las venas 36 pulmonares retornan la sangre de los pulmones hacia la aurícula 16 izquierda. Una orejuela auricular izquierda (LAA) 50 está fijada a y en comunicación de fluido con la aurícula 16 izquierda por medio de una abertura 56.

La Figura 2 ilustra un dispositivo médico ejemplar como por ejemplo un dispositivo 100 de sustitución de una válvula aórtica utilizado en una implantación de válvula aórtica transcaterética (TAVI). En algunas formas de realización, un dispositivo 100 de sustitución de una válvula aórtica puede incluir una pluralidad de valvas 110 de válvula fijada cada una a una trenza 120 cilíndrica en un pilar 130. En algunas formas de realización, cada pilar 130 puede estar fijado a la trenza 120 cilíndrica, a lo largo de una superficie interior de la trenza 120 cilíndrica por ejemplo, mediante suturas, adhesivos u otros medios apropiados. En algunas formas de realización, cada pilar 130 puede incluir un conector 140 situado en posición adyacente a, longitudinalmente separado de, y / o alineado con su respectivo pilar 130. Cada conector 140 puede estar fijado a la trenza 120 cilíndrica, por ejemplo, mediante suturas, adhesivos u otros medios apropiados. En algunas formas de realización, el dispositivo 100 de sustitución de válvula puede también incluir un cierre hermético 150 dispuesto alrededor de la trenza 120 cilíndrica. En algunas formas de realización, la estructura y / o la operación del conector 140 puede ser similar a un dispositivo divulgado en la Solicitud de Patente estadounidense No. 61/559,941, depositada el 15 de noviembre de 2011, y / o en la Solicitud de Patente estadounidense No. 61/577,880, depositada el 20 de diciembre de 2001, las cuales se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria.

En algunas formas de realización, cada conector 140 puede ser configurado para su fijación de manera liberable a un dispositivo de administración (no mostrado) en un estado de instalación. El estado de instalación genéricamente incluye el dispositivo 100 de sustitución de la válvula aórtica que está dispuesta en un estado aplastado y / o alargado. En el estado de instalación, el dispositivo 100 de sustitución de la válvula aórtica puede ser insertado (de forma percutánea, en algunas formas de realización) dentro de la válvula 22 aórtica, cuando el dispositivo 100 de sustitución de la válvula aórtica puede ser expandido o accionado hasta adoptar el estado administrado. La Figura 2 ilustra el dispositivo 100 de sustitución de la válvula aórtica en un estado administrado. Cada conector 140 puede incluir una forma irregular, como se aprecia en la Figura 2A, por ejemplo, configurado para alinearse de forma correspondiente con y / o fijarse al dispositivo de administración. Tras el accionamiento hasta el interior del estado administrado, el dispositivo de administración puede ser retirado, dejando cada conector 140 con la forma irregular expuesta al flujo sanguíneo por medio de la válvula 22 aórtica (y / o al dispositivo 100 de sustitución de la válvula aórtica) y / o a la aorta 20. En algunos dispositivos médicos, una forma irregular puede perturbar el flujo sanguíneo y / o crear un área de sangre estancada que puede facilitar la formación de trombos.

La Figura 3 ilustra un dispositivo médico ejemplar, como por ejemplo un dispositivo 200 de filtro expansible utilizado para cerrar una orejuela 50 auricular izquierda del flujo de sangre a través de la aurícula 16 izquierda. En algunas formas de realización, un dispositivo 200 de filtro expansible puede incluir una membrana 210 de filtro soportada sobre un entramado 220 de alambre elástico. En algunas formas de realización, la membrana 210 de filtro puede ser impermeable a la sangre o la membrana 210 de filtro puede ser permeable a la sangre al tiempo que impide los trombos o los residuos embólicos que pasan a través de la membrana 210 de filtro. En algunas formas de realización, el dispositivo 200 de filtro expansible puede incluir un conector 240 que incorpore un inserto 242 con un receptáculo 244 dispuesto en su interior. En algunas formas de realización, el receptáculo 244 puede estar formado de manera integral con o directamente dentro del entramado 220 de alambre elástico sin un inserto 242 existente o requerido. En algunas formas de realización, la estructura y / o la operación del dispositivo 200 de filtro expansible puede ser similar a un dispositivo divulgado en la Solicitud estadounidense No. 10/351,736, depositado el 24 de enero de 2003, que se incorpora en su totalidad por referencia en la presente memoria.

En algunas formas de realización, el conector 240 puede estar configurado para su fijación de manera liberable a un dispositivo de administración (no mostrado) en un estado de instalación. El estado de instalación generalmente incluye el dispositivo 200 de filtro expansible dispuesto en un estado aplastado y / o alargado. En el estado de instalación, el dispositivo 200 de filtro expansible puede ser insertado (de forma percutánea, en algunas formas de realización) dentro de una abertura 56 de una orejuela 50 auricular izquierda, en la que el dispositivo 200 de filtro expansible puede ser expandido o accionado hasta adoptar el estado administrado. La Figura 3 ilustra el dispositivo 200 de filtro expansible en un estado administrado. En algunas formas de realización, el conector 240 puede ser configurado para alinearse de forma correspondiente con y / o fijarse al dispositivo de administración. Tras el accionamiento hasta el estado administrado, el dispositivo de administración puede ser retirado, dejando vacío el receptáculo 244 del conector 240, como se aprecia en la Figura 3A, por ejemplo, y expuesto al flujo sanguíneo a través de la aurícula 16 izquierda. En algunas formas de realización, el conector 240 y / o el receptáculo 244 pueden incluir, abrazaderas de refuerzo, muescas, y otros elementos de interbloqueo liberales dispuestos en su interior. En algunos dispositivos médicos, una abertura o receptáculo 244 puede interrumpir el flujo sanguíneo y / o crear un área de sangre estancada que puede facilitar la formación de trombos.

La Figura 4 ilustra una porción de un dispositivo 300 médico ejemplar que incluya un conector 340 ejemplar que esté compuesto por unas piezas complementarias de material de gancho y rizo, como por ejemplo un Velcro®. Como se muestra en la Figura 4A, el conector 340 puede comprender una primera pieza de material 340 que incluya una pluralidad de ganchos 352 y una segunda pieza de material 360 que incluya una pluralidad de rizos 362. En algunas formas de realización, el dispositivo 300 médico puede ser insertado (de forma percutánea, en algunas formas de realización) dentro de un paciente en un estado de instalación, en el que la pluralidad de ganchos 352 de la primera pieza de material 350 está encajada de forma correspondiente con la pluralidad de rizos 362 de la segunda pieza de material 360. Después de la inserción, el dispositivo médico puede ser accionado hasta adoptar el estado de administración, en el que la primera pieza de material 350 es separada de la segunda pieza de material 360. En el estado de administración la segunda pieza de material 360 puede ser retirada del paciente, dejando la pluralidad de ganchos 352 de la primera pieza de material 350 expuesta al flujo sanguíneo como una forma irregular, lo que puede perturbar el flujo sanguíneo y / o crear un área estancada lo que puede facilitar la formación de trombos. Como se puede apreciar, en algunas formas de realización, la primera pieza de material 350 y la segunda pieza de material 360 pueden invertirse, de forma que la primera pieza de material 350 pueda ser retirada del paciente, dejando la pluralidad de rizos 362 de la segunda pieza de material 360 expuesta al flujo sanguíneo como una forma irregular, lo que puede perturbar el flujo sanguíneo y / o crear un área de sangre estancada lo que puede provocar la formación de trombos.

La Figura 5A ilustra el conector 140 de las Figuras 2 y 2A anteriores que incluyen un elemento 400 antitrombico. Como se ilustra, el elemento 400 antitrombico se muestra como un revestimiento delgado dispuesto dentro, sobre, por encima y / o alrededor de la forma irregular del conector 140 en un estado no desplegado. En algunas formas de realización, el elemento 400 antitrombico puede estar dispuesto sobre unas superficies del conector 140 que estén solo expuestas, por ejemplo, al (a los) fluido(s) circundante(s), después de que el dispositivo de administración (no mostrado) haya sido separado y / o retirado. En algunas formas de realización, el elemento 400 antitrombico puede incluir un hidrogel esponjable y / o un polímero esponjable por agua que se esponje cuando resulte hidratado (esto

es, cuando el polímero esté expuesto a un entorno acuoso como por ejemplo un (unos) fluido(s) corporal(es), sangre y / o tejido). Algunos ejemplos de polímeros esponjables pueden incluir alcohol de polivinilo, polivinil pirrolidona (PVP), polietilenglicol, óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulosa, poli (hidroxialquil metacrilato), ácido poliacrílico, revestimientos fabricados a partir de o que incluyan polímeros cargados, y similares. En algunas formas de realizació, el elemento 400 antitrombico puede esponjarse y / o aumentar de volumen tras la exposición al (a los) fluido(s), como por ejemplo la sangre o el agua, hasta un estado desplegado, como puede apreciarse en la Figura 5B. En algunas formas de realización, el elemento 400 antitrombico en el estado desplegado puede aumentar de volumen en un 50%, 75%, 100%, 200%, 400%, 1000%, o más, tras la exposición al (a los) fluido(s) en comparación con el estado no desplegado. En uso, después de la inserción del dispositivo 100 de sustitución de la válvula aórtica y del accionamiento hasta el estado administrado, el dispositivo de administración (no mostrado) puede separarse del (de los) conector(es) 140 como se aprecia en la Figura 5A, exponiendo así el elemento 400 antitrombico al flujo sanguíneo. El elemento 400 antitrombico puede entonces esponjarse o aumenta de volumen en respuesta a la exposición de fluido (esto es, la sangre), hasta el estado desplegado, como se puede apreciar en la Figura 5B, para obtener una superficie protectora lisa por encima de la forma irregular lo que puede reducir la posibilidad de la formación de trombos.

El experto en la materia apreciará que el elemento 400 antitrombico descrito en la presente memoria no está limitado al uso sobre un conector 140, sino que puede igualmente ser aplicable a cualquier conector que tenga una forma irregular o una abertura expuesta al flujo sanguíneo. Por ejemplo, las Figuras 6A - 6C ilustran esquemáticamente un elemento 500 antitrombico dispuesto dentro del agujero ciego o abertura 544 de un conector 540. Como se describió en la presente memoria el conector 540 puede ser utilizado en lugar de o como sustituto del conector 240 anteriormente descrito y por ello ser utilizado de manera intercambiable con el conector 140 y / o el inserto 242 a lo largo de la divulgación, por ejemplo. De modo similar, el elemento 500 antitrombico puede tener una estructura, sustancia, materiales, función, y similares iguales o similares al elemento 400 antitrombico.

Con fines de ilustración, la abertura 544 de las Figuras 6A - 6C incluye unos hilos dispuestos en su interior. Como se analizó anteriormente con respecto al conector 240, también son posibles otros medios de aseguramiento y / o fijación de un dispositivo de administración al conector 540. En algunas formas de realización, un dispositivo de administración puede incluir un vástago 560 alargado que incorpore un extremo distal configurado para su fijación de manera liberable al conector 540. En algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 560 alargado puede incluir unos hilos configurados para su alineación correspondiente con los hilos de la abertura 544. De modo similar, en algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 560 alargado puede incluir uno o más elementos configurados para encajar con otros elementos de interbloqueo dispuestos dentro del agujero ciego o abertura 544.

En algunas formas de realización, el elemento 500 antitrombico puede estar dispuesto dentro de la abertura 544 del conector 540, y el dispositivo de administración puede ser fijado de manera liberable al conector 540, antes de la inserción percutánea o mínimamente invasiva, por ejemplo, para obtener un estado de instalación de un dispositivo médico, como por ejemplo, el dispositivo 200 de filtro expansible. En el estado de instalación, el elemento 500 antitrombico puede estar dispuesto entre el conector 540 y el extremo distal del vástago 560 alargado en un estado no desplegado, como se muestra en la Figura 6A, de manera que el elemento 500 antitrombico esté protegido de la exposición al fluido (esto es, la sangre), lo que puede provocar que el elemento 500 antitrombico se esponje y / o aumente de volumen. El experto en la materia advertirá que son posibles también otras disposiciones del elemento 500 antitrombico, por ejemplo, un revestimiento dispuesto sobre los hilos de la abertura 544. Después de la inserción percutánea o mínimamente invasiva del dispositivo médico, el extremo distal del vástago 560 alargado puede ser retirado de la abertura 544 como se aprecia en la Figura 6B. Después de la retirada y / o de la supresión del extremo distal del vástago 560 alargado de la abertura 544, el elemento 500 antitrombico puede quedar expuesto al flujo sanguíneo. El elemento 500 antitrombico puede esponjarse y / o aumentar de volumen, respuesta a la exposición del fluido, (esto es, la sangre), hasta el estado desplegado como se puede apreciar en la Figura 6C, para llenar la abertura 544 y / o proporcionar una superficie lisa, protectora por encima de la abertura 544 lo que puede reducir la posibilidad de la formación de trombos.

Las figuras 7A - 7B ilustran esquemáticamente un elemento 600 antitrombico dispuesto por encima de o adyacente a un agujero ciego o abertura 644 de un conector 640. Como se describió en la presente memoria, el conector 640 puede ser utilizado en lugar de o como sustituto del conector 240 anteriormente descrito, y de esta forma puede ser utilizado de manera intercambiable con el conector 240 y / o el inserto 242 a lo largo de la divulgación, por ejemplo.

Con fines de ilustración, la abertura 644 de las Figuras 7A - 7B incluye unos hilos de rosca dispuestos en su interior. Como se analizó anteriormente con respecto al conector 240, también son posibles otros medios de aseguramiento y / o fijación de un dispositivo de administración al conector 640. En algunas formas de realización, un dispositivo de administración puede incluir un vástago 660 alargado que presenta un extremo distal configurado para su fijación de manera liberable al conector 640. En algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 660 alargado puede incluir unos hilos de rosca configurados para su alineación de manera correspondiente con los hilos de rosca de la abertura 644. De modo similar, en algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 660 alargado puede incluir uno o más elementos configurados para encajar con otros elementos de interbloqueo dispuestos dentro del agujero ciego o de la abertura 644.

5 En algunas formas de realización, el elemento 600 antitrombico puede incluir una solapa autopresionada fijada al conector 640 inmediatamente adyacente a la abertura 644. En algunas formas de realización, la solapa autopresionada puede incluir o puede estar formada a partir de un polímero, una película metálica o una(s) aleación(es) como por ejemplo acero inoxidable (por ejemplo acero inoxidable de 304v o acero inoxidable de 316L), una aleación de níquel - titanio (por ejemplo, nitinol, como por ejemplo un nitinol elástico o elástico lineal), una aleación de níquel - cromo, una aleación de níquel - cromo, una aleación de cobalto, níquel, titanio, platino o combinaciones de estas u otro(s) material(es) apropiado(s) que proporcionen la suficiente fuerza o empuje de resorte para trasladar el elemento 600 antitrombico de un estado no desplegado a un estado desplegado contra, o en algunas formas de realización, con asistencia del flujo de sangre por encima de la abertura 644 del dispositivo médico.

15 En algunas formas de realización, el dispositivo de administración puede ser fijado de manera liberable al conector 640, antes de la inserción percutánea o mínimamente invasiva, por ejemplo, para obtener un estado de instalación de un dispositivo médico como por ejemplo un dispositivo 200 de filtro expansible. En el estado de instalación, el elemento 600 antitrombico puede ser mantenido en el estado no desplegado por el vástago 660 alargado como se muestra en la Fig. 7A. Después de la inserción percutánea o mínimamente invasiva del dispositivo médico, el vástago 660 alargado puede ser retirado de la abertura 644 permitiendo que el elemento 600 antitrombico se traslade hasta el estado desplegado, en el que el elemento 600 antitrombico cubra la abertura 644, como se aprecia en la Figura 7B. Después de la retirada y / o la eliminación del vástago 660 alargado de la abertura 644, el elemento 600 antitrombico puede proporcionar una superficie lisa, protectora por encima de la abertura 644 lo que puede reducir la posibilidad de la formación de trombos.

20 Las Figuras 8A - 8B ilustran de forma esquemática un elemento 700 antitrombico dispuesto dentro de un agujero ciego o abertura 744 de un conector 740. Como se describió en la presente memoria, el conector 740 puede ser utilizado en lugar de o como sustituto del conector 240 descrito anteriormente, y así ser utilizado de manera intercambiable con el conector 240 y / o el inserto 242 a lo largo de la divulgación, por ejemplo.

25 Con fines de ilustración, la abertura 744 de las Figuras 8A - 8B incluye unos hilos de rosca dispuestos en su interior. Como se analizó anteriormente con respecto al conector 240, también son posibles otros medios de aseguramiento y / o fijación de un dispositivo de administración al conector 740. En algunas formas de realización, un dispositivo de administración puede incluir un vástago 760 alargado que presente un extremo distal configurado para su fijación de manera liberable al conector 740. En algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 760 alargado puede incluir unos hilos de rosca configurados para alinearse en la medida correspondiente con los hilos de rosca de la abertura 744. De modo similar, en algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 760 alargado puede incluir uno o más elementos configurados para encajar con otros elementos de interbloqueo dispuestos dentro del agujero ciego o abertura 744.

35 En algunas formas de realización, el elemento 700 antitrombico puede incluir un tapón cargado por resorte dispuesto dentro de y fijado a la abertura 744 del conector 740. En algunas formas de realización, el elemento 700 antitrombico puede incluir o estar formado a partir de un polímero, una película metálica o una(s) aleación(es) como por ejemplo acero inoxidable (por ejemplo acero inoxidable de 304v o acero inoxidable de 316L), una aleación de níquel - titanio (por ejemplo nitinol, como por ejemplo nitinol elástico o elástico lineal), una aleación de níquel - cromo, una aleación de níquel - cromo -hierro, una aleación de cobalto, níquel, titanio, platino o combinaciones de estas, u otro(s) material(es) apropiado(s), y puede incluir un resorte helicoidal, un resorte de muelle flexible, un elemento biestable u otro medio apropiado que proporcione la suficiente fuerza o empuje de resorte para trasladar el elemento 700 antitrombico de un estado no desplegado a un estado desplegado. En algunas formas de realización, el elemento 700 antitrombico puede incluir o estar formado a partir de un material esponjable o expansible como por ejemplo un hidrogel u otros materiales similares al elemento 400 antitrombico anteriormente descrito.

45 En algunas formas de realización, el dispositivo de administración puede estar unido de manera liberable al conector 740, antes de su inserción percutánea o mínimamente invasiva, por ejemplo, para obtener un estado de instalación de un dispositivo médico, como por ejemplo el dispositivo 200 de filtro expansible. En el estado de instalación, el elemento 700 antitrombico puede ser mantenido en el estado no desplegado por el extremo distal del vástago 760 alargado, como se muestra en la Figura 8A. Después de la inserción percutánea o mínimamente invasiva del dispositivo médico, el extremo distal del vástago 760 alargado puede ser retirado de la abertura 744, permitiendo que el elemento 700 antitrombico se traslade al estado desplegado, como se aprecia en la Figura 8B. Después de la retirada y / o la supresión del vástago 760 alargado de la abertura 744, el elemento 700 antitrombico puede proporcionar una superficie lisa, protectora en una embocadura de la abertura 744, bloqueando eficazmente la abertura 744 contra el flujo sanguíneo, lo que puede reducir la posibilidad de la formación de trombos.

55 La Figura 9A ilustra el conector 340 ejemplar de las Figuras 4 y 4A anteriores que incluye un elemento 800 antitrombico. Como se ilustra, el elemento 800 antitrombico se muestra como un revestimiento delgado dispuesto dentro, sobre, por encima de o alrededor de la pluralidad de ganchos 352 de la primera pieza de material 350, en un estado no desplegado. En algunas formas de realización, el elemento 800 antitrombico puede estar dispuesto sobre una superficie del conector 340 que estén solo expuestas después del dispositivo de administración (no mostrado) y / o de que la segunda pieza de material 360 haya sido retirada. En algunas formas de realización, el elemento 800 antitrombico puede incluir un hidrogel esponjable y / o un polímero esponjable por agua que se esponje cuando

5 resulte hidratado (esto es, cuando el polímero quede expuesto a un entorno acuoso como por ejemplo un (os) fluido(s) corporal(es), sangre, y / o tejido). Algunos ejemplos de polímeros esponjables pueden incluir alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol, óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulosa, poli (hidroxialquil metacrilato), ácido de poliacrílico, revestimientos fabricados a partir de o que incluyan polímeros cargados, y similares. En algunas formas de realización, el elemento 800 antitrombótico puede esponjarse y / o aumentar de volumen tras su exposición al (a los) fluido(s), como por ejemplo sangre o agua, a un estado desplegado, como se puede apreciar en la Figura 9B. En algunas formas de realización el elemento 800 antitrombótico en el estado desplegado puede aumentar de volumen hasta un 50%, un 75%, un 100%, un 200%, un 400%, un 1000%, o más, tras su exposición al (a los) fluido(s) en comparación con el estado no desplegado. En uso, la inserción posterior del dispositivo 300 médico y el accionamiento hasta el estado de administración, en el que la primera pieza de material 350 es separada de la segunda pieza de material 360, como se aprecia en la Figura 9A, el elemento 800 antitrombótico puede quedar expuesto al (a los) fluido(s) / flujo(s) sanguíneo. En el estado de administración, la segunda pieza de material 360 puede ser retirada del paciente, dejando la pluralidad de ganchos 352 de la primera pieza de material 350 expuesta al flujo sanguíneo como forma irregular. El elemento 800 antitrombótico puede entonces esponjarse y / o aumentar de volumen en respuesta a la exposición al fluido (esto es, la sangre), hasta el estado desplegado, como se puede apreciar en la Figura 9B para proporcionar una superficie lisa, protectora por encima y / o alrededor de una pluralidad de ganchos 352, y / o la forma irregular lo que puede reducir la pluralidad de formación de trombos. Como se puede apreciar, en algunas formas de realización, primera pieza de material 350 y la segunda pieza de material 360 pueden invertirse, de manera que, en el estado de administración, la primera pieza de material 350 pueda ser retirada del paciente, dejando la pluralidad de rizos 362 de la segunda pieza de material 360 expuesta al flujo sanguíneo como forma irregular. El elemento 800 antitrombótico puede entonces esponjarse y / o aumentar de volumen en respuesta a la exposición del fluido (esto es, la sangre) hasta el estado desplegado, para obtener una superficie lisa, protectora por encima de y / o alrededor de la pluralidad de rizos 362 y / o la forma y irregular lo que puede reducir la posibilidad de la formación de trombos.

25 Las Figuras 10A - 10B ilustran esquemática un conector 940 que presenta un agujero ciego o abertura 944 dispuesta en su interior. En algunas formas de realización, puede insertarse un elemento 900 antitrombótico, aplicado o añadido al conector 940 *in vivo*, o mientras el conector 940 esté dispuesto dentro de un paciente. Según se describió en la presente memoria, el conector 940 puede ser utilizado en lugar de, o como sustituto del conector 240 anteriormente descrito y, de esta manera, puede ser utilizado de manera intercambiable con el conector 240 y / o el inserto 242 en toda la divulgación, por ejemplo. De modo similar, un elemento 900 antitrombótico puede ser el mismo que o similar al elemento 400 antitrombótico en cuanto a estructura, sustancia, materiales, función y similares.

Con fines de ilustración, la abertura 944 de las Figuras 10A - 10B incluye unos hilos de rosca dispuestos en su interior. Como se analizó anteriormente con respecto al conector 240 también son posibles otros medios de asegurar y / o fijar un dispositivo de administración al conector 940. En algunas formas de realización, un dispositivo de administración puede incluir un vástago 960 alargado que presente un extremo distal configurado para su fijación de manera liberable el conector 940. En algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 960 alargado puede incluir unos hilos de rosca configurado para su alineación de manera correspondiente con los hilos de rosca de la abertura 944. De modo similar en algunas formas de realización, el extremo distal del vástago 960 alargado puede incluir uno o más elementos configurado para encajar con otros elementos de interbloqueo dispuestos dentro del agujero ciego o abertura 944. En algunas formas de realización, el vástago 960 alargado puede incluir una luz 962 que se extienda a través de aquél, estando la luz 962 en comunicación de fluido con la abertura 944 y una fuente (no mostrada) del elemento 900 antitrombótico.

En algunas formas de realización, el dispositivo de administración puede estar fijado de manera liberable al conector 940, antes de su inserción percutánea o mínimamente invasiva por ejemplo, para obtener un estado de instalación de un dispositivo médico, como por ejemplo el dispositivo 200 de filtro expansible. En el estado de instalación, el elemento 900 antitrombótico puede no estar presente dentro del conector 940 y por tanto en un estado no desplegado, como se muestra en la Figura 10A, el elemento 900 antitrombótico está protegido de la exposición al fluido (esto es, la sangre) lo que puede provocar que el elemento 900 antitrombótico se esponje y / o aumente de volumen. Después de la inserción percutánea o mínimamente invasiva del dispositivo médico, el extremo distal del vástago 960 alargado puede ser retirada de la abertura 944 como se aprecia en la Figura 10B. Durante la retirada y / o la supresión del extremo distal del vástago 960 alargado de la abertura 944, el elemento 900 antitrombótico puede ser transferido de la fuente del elemento 900 antitrombótico, a través de la luz 962 y hasta el interior de la abertura 944. Después de la retirada y / o la supresión del vástago 960 alargado de la abertura 944, el elemento 900 antitrombótico puede quedar dispuestos al fluido / flujo sanguíneo en un estado desplegado. En algunas formas de realización, el elemento 900 antitrombótico puede adicionalmente esponjarse y / o aumentar de volumen, en respuesta a la exposición al fluido (esto es, la sangre), para definir el estado desplegado. En el estado desplegado, el elemento 900 antitrombótico puede llenar la abertura 944 y / o proporcionar una superficie lisa, protectora por encima de la abertura 944 lo que puede reducir la posibilidad de la formación de trombos, de modo similar o igual a la que puede apreciar en la Figura 6C.

En algunas formas de realización, el (los) elemento(s) antitrombótico(s) descrito(s) en la presente memoria, puede(n) mezclado(s) con, cargado(s) con, corregido(s) con, revestido(s) con o de cualquier otra forma incluir un agente o fármaco favorecedor de la cicatrización (por ejemplo, Anexin A5, etc.), una sustancia antitrombogénica (por ejemplo heparina, derivados de la heparina, etc.), urquinasa, D - fenilalanilo - prolil - L - arginina clorometil cetona (PPACK), u otros agentes de tratamiento apropiados.

5 Se debe entender que aunque el análisis anterior se ha centrado en dispositivos y procedimientos médicos de uso dentro del sistema vascular de un paciente, otras formas de realización de dispositivos o procedimientos médicos de acuerdo con la divulgación pueden ser adaptados y configurados para su uso en otras partes de la anatomía de un paciente. Por ejemplo, unos dispositivos y procedimientos de acuerdo con la divulgación pueden ser adoptados para su uso en el tracto digestivo o gastrointestinal, como por ejemplo en la boca, garganta, intestino delgado y grueso, colon, recto y similares. Para otros dispositivos y procedimientos ejemplares pueden ser adaptados y configurados para su uso dentro del tracto respiratorio, por ejemplo en la boca, nariz, garganta, los pasos bronquiales, los pasos nasales, pulmones y similares. De modo similar, el aparato y / o los dispositivos médicos descritos en la presente memoria con respecto al despliegue percutáneo pueden ser utilizados en otros tipos de procedimientos quirúrgicos cuando sea apropiado. Por ejemplo, en algunas formas de realización, los dispositivos médicos pueden ser desplegados en un procedimiento no percutáneo, como por ejemplo un procedimiento de corazón abierto. Los dispositivos y procedimientos de acuerdo con la presente invención pueden ser adaptados y configurados para otros usos dentro de la anatomía.

10
15 Se debe entender que la presente divulgación es, en muchos aspectos, solo ilustrativa, pueden efectuarse cambios de detalle, en particular en materias de forma, tamaño y disposición de etapas sin sobrepasar el alcance de la invención. El alcance de la invención, por supuesto, se define en el lenguaje en el que se expresan las reivindicaciones adjuntas.

20

25

REIVINDICACIONES

- 1.- Un dispositivo médico para una implantación permanente en un sistema circulatorio de un paciente, que comprende:
- un implante configurado para una inserción percutánea o mínimamente invasiva;
- 5 al menos un conector (140, 240, 340; 540; 640; 740; 940) unido de manera fija al implante y configurado para su unión de manera liberable a un dispositivo de administración, estando el al menos un conector (140; 240; 240; 540; 640; 740; 940) expuesto al flujo sanguíneo dentro del sistema circulatorio después de la implantación; y
- 10 un elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico configurado para pasar de un estado no desplegado a un estado desplegado.
- 2.- El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el al menos un conector (140; 240; 340; 540; 650; 740; 940) incluye una forma irregular expuesta al flujo sanguíneo; y en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico está dispuesto por encima de la forma irregular en el estado no desplegado.
- 15 3.- El dispositivo médico de la reivindicación 2, en el que el elemento (400, 500; 600; 700; 800, 900) antitrombótico aumenta de volumen tras exposición a la sangre para pasar al estado desplegado, el aumento de volumen es de al menos un 50%, de modo preferente de al menos un 100%, de modo más preferente de al menos un 500%.
- 20 4.- El dispositivo médico de la reivindicación 2, en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico incluye un revestimiento dispuesto sobre unas superficies del al menos un conector que están expuestas al flujo sanguíneo después de que el dispositivo de administración ha sido separado del mismo, y en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico forma una superficie lisa por encima de la forma irregular en el estado desplegado.
- 5.- El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el al menos un conector (140; 240; 340; 540; 640; 740; 940) incluye una abertura (244; 544; 644; 744; 944) expuesta al flujo sanguíneo, en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico está dispuesto dentro de la abertura en el estado no desplegado.
- 25 6.- El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de administración incluye un vástago (560; 660; 760; 960) alargado que presenta un extremo distal configurado para su unión de manera liberable al el al menos un conector (140; 240; 340; 540; 640; 740; 940) en un estado de instalación, estando el extremo distal del vástago (560; 660; 760; 960) alargado configurado para separarse del al menos un conector (140; 240; 340; 540; 640; 740; 940) después de la implantación para producir un estado de administración.
- 30 7.- El dispositivo médico de la reivindicación 5, en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico incluye un material configurado para aumentar de volumen hacia el estado desplegado en respuesta a una exposición a la sangre; en el que el material llena la abertura (244; 544; 644; 744; 944) y proporciona una superficie lisa por encima de la abertura (244; 544; 644; 744; 944) en el estado desplegado, el material incluye un hidrogel.
- 35 8.- El dispositivo médico de la reivindicación 5, en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico incluye un tapón cargado por resorte, estando el tapón cargado por resorte configurado para bloquear sustancialmente la abertura (244; 544; 644; 744; 944) en el estado desplegado.
- 40 9.- El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el al menos un conector (140; 240; 340; 540; 640; 740; 940) incluye una primera pieza de material que presenta una pluralidad de ganchos (352) dispuestos sobre ella y una segunda pieza de material que presenta una pluralidad de rizos (362) sobre ella, en el que la pluralidad de ganchos (352) queda encajada de modo complementario con la pluralidad de rizos (362) en un estado de instalación;
- en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico está dispuesto sobre la primera pieza de material en el estado no desplegado en el estado de instalación.
- 45 10.- El dispositivo médico de la reivindicación 9, en el que en un estado administrado la pluralidad de rizos (362) ha sido desenganchada de la pluralidad de ganchos (352) y la segunda pieza de material ha sido separada de la primera pieza de material.
- 11.- El dispositivo médico de la reivindicación 10, en el que en el estado administrado el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico está configurado para aumentar por exposición a la sangre para pasar al estado desplegado, de manera que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrombótico cubre la pluralidad de ganchos con una superficie lisa en el estado desplegado.
- 50 12.- El dispositivo médico de la reivindicación 6, en el que el vástago (560; 660; 760; 960) alargado incluye una luz (962) que se extiende a través de ella;

en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrómbico está inicialmente dispuesto a distancia de la abertura (244; 544; 644; 744; 944) en el estado no desplegado; y

en el que la luz (962) está en comunicación de fluido con una fuente del elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrómbico.

- 5 13.- El dispositivo médico de la reivindicación 12, en el que el vástago (560; 660; 760; 960) alargado está separado del al menos un conector (140; 240; 340; 540; 640; 740; 940), el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrómbico es transferido desde la fuente a través de la luz (962) y hasta el interior de la abertura (244; 544; 644; 744; 944); y en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrómbico incluye un material configurado para aumentar por exposición a la sangre para pasar al estado desplegado.
- 10 14.- El dispositivo médico de la reivindicación 13, en el que el material llena la abertura (244; 544; 644; 744; 944) y proporciona una superficie lisa por encima de la abertura (244; 544; 644; 744; 944) en el estado desplegado.
- 15 15.- El dispositivo médico de la reivindicación 6, en el que el elemento (400; 500; 600; 700; 800; 900) antitrómbico incluye una solapa autopresionada hacia el recubrimiento de la abertura (244; 544; 644; 744; 944) en el que la solapa es mantenida en el estado no desplegado por el vástago (560; 660; 760; 960) alargado en el estado de instalación y en el que la separación del vástago (560; 660; 760; 960) alargado permite que la solapa pase al estado desplegado en el que la solapa cubre la abertura (244; 544; 744; 944).

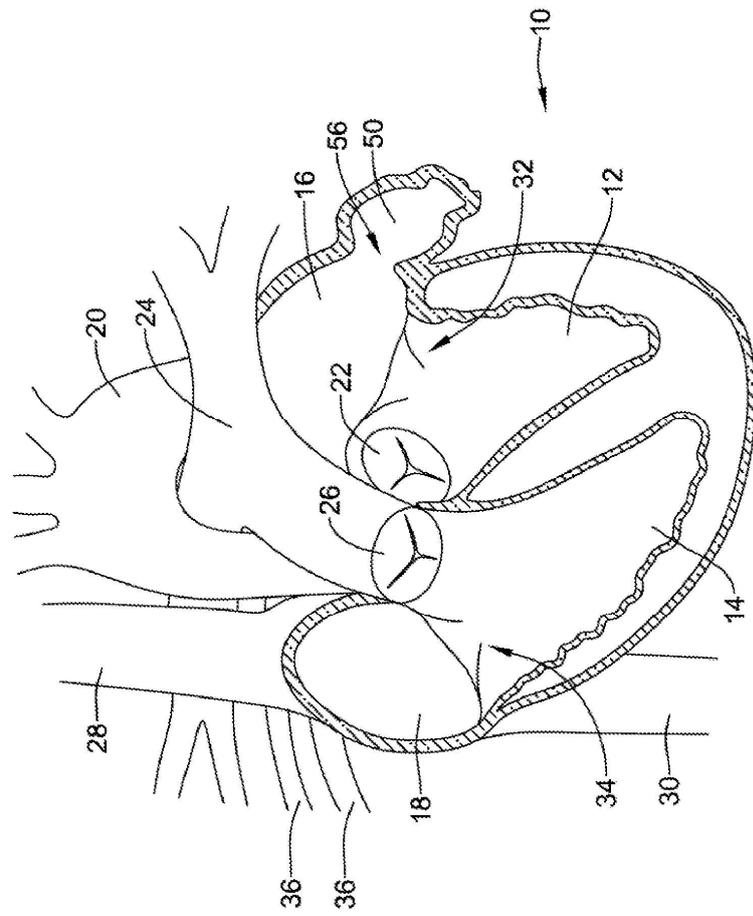


Figura 1

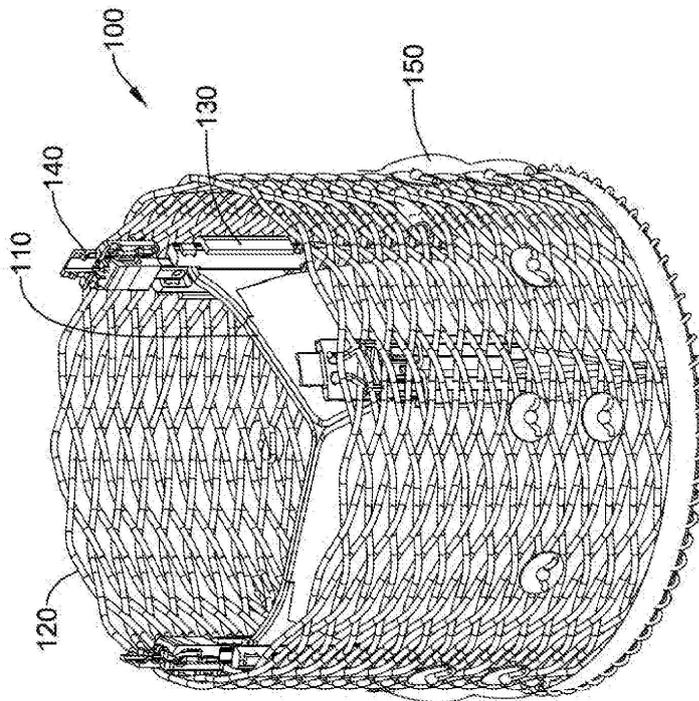


Figura 2

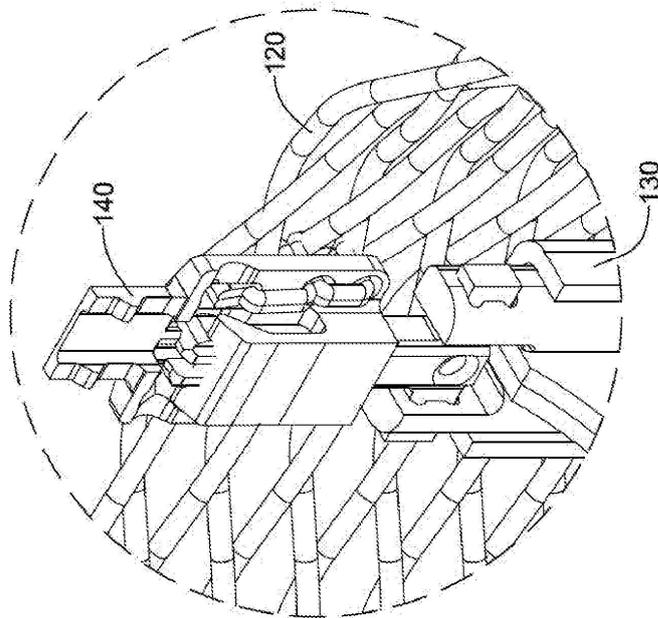


Figura 2A

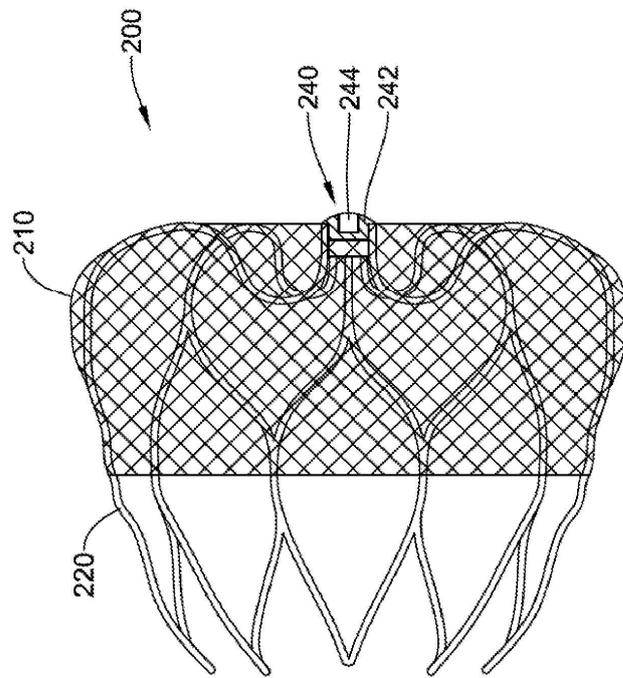


Figura 3

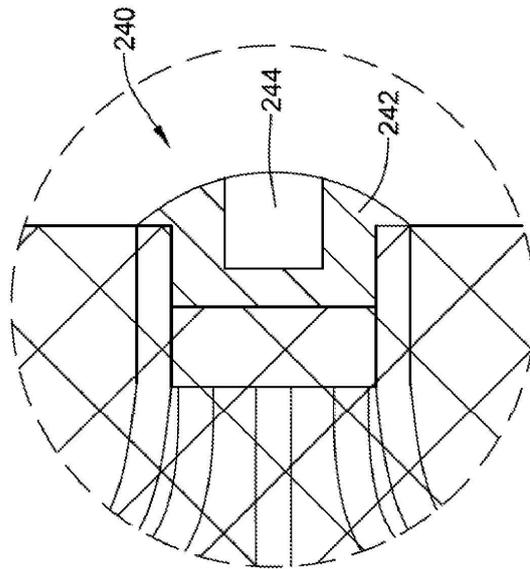


Figura 3A

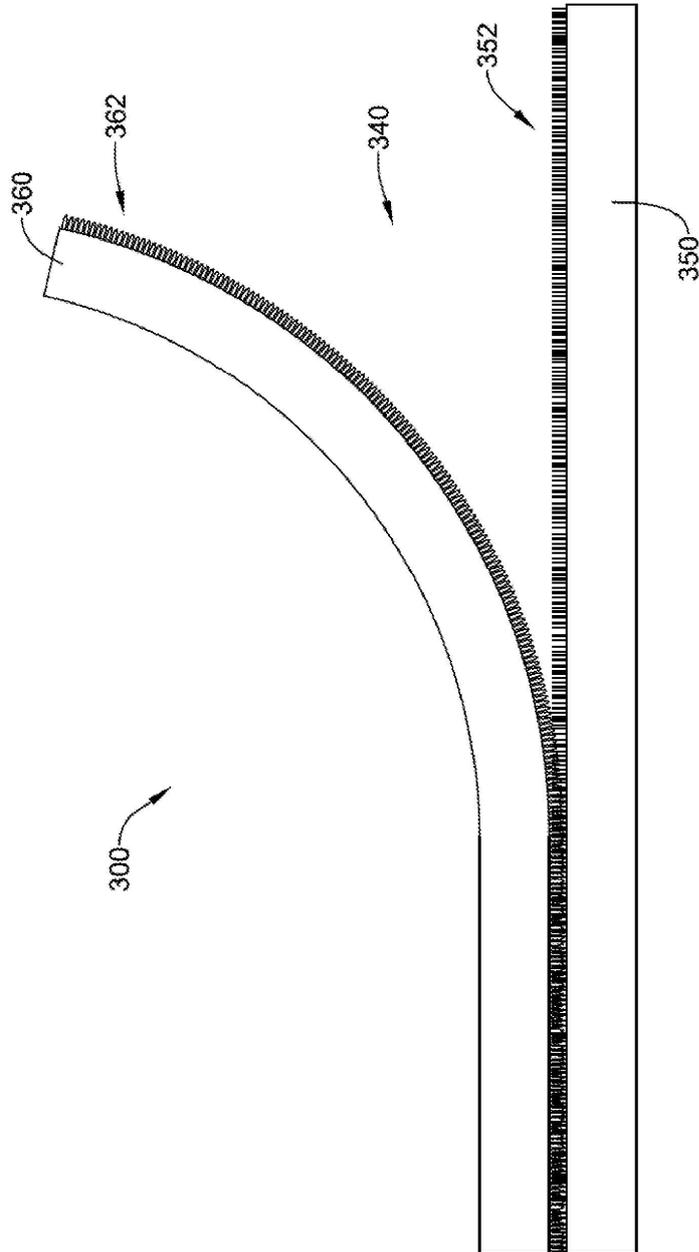


Figura 4

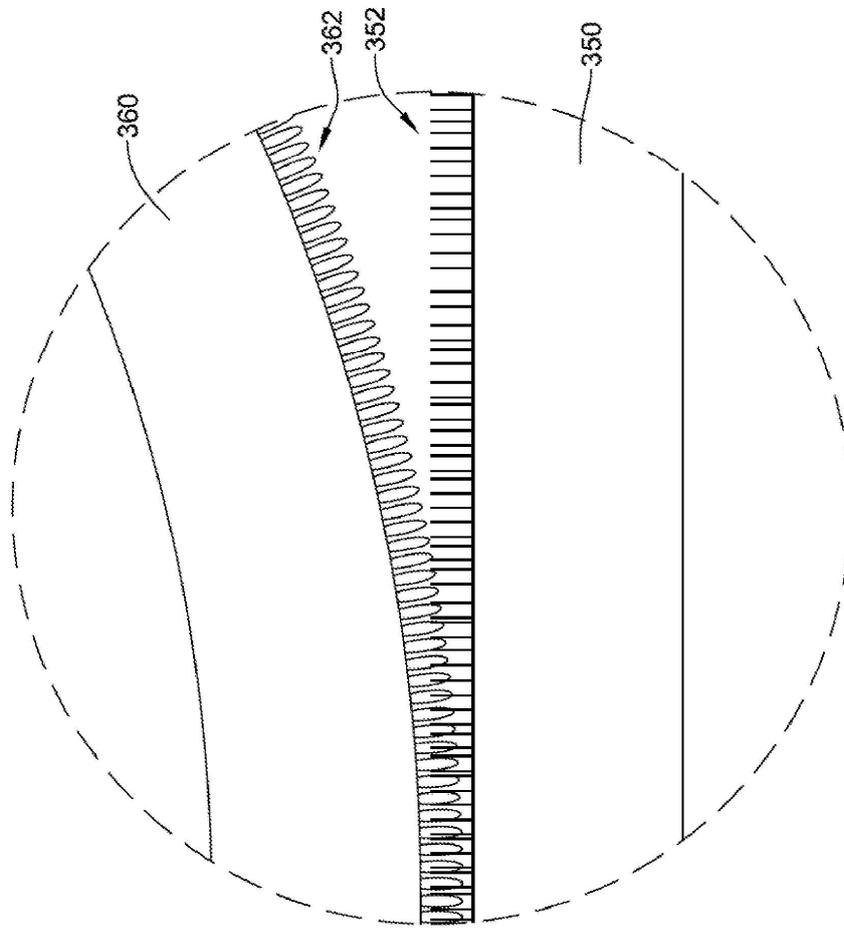


Figura 4A

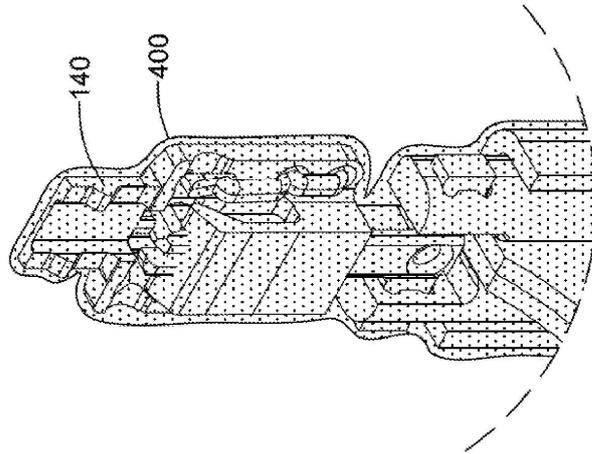


Figura 5A

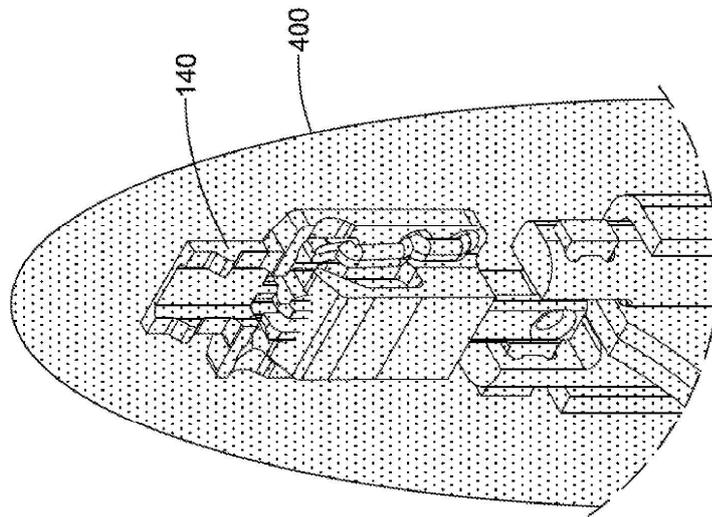


Figura 5B

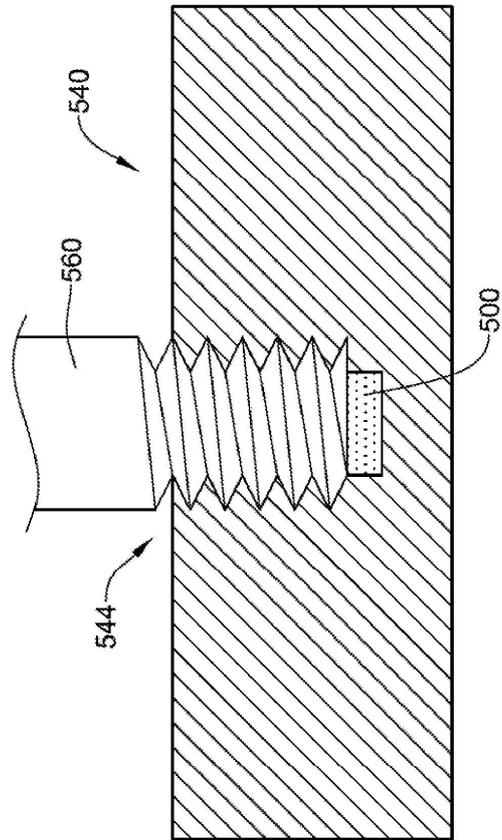


Figura 6A

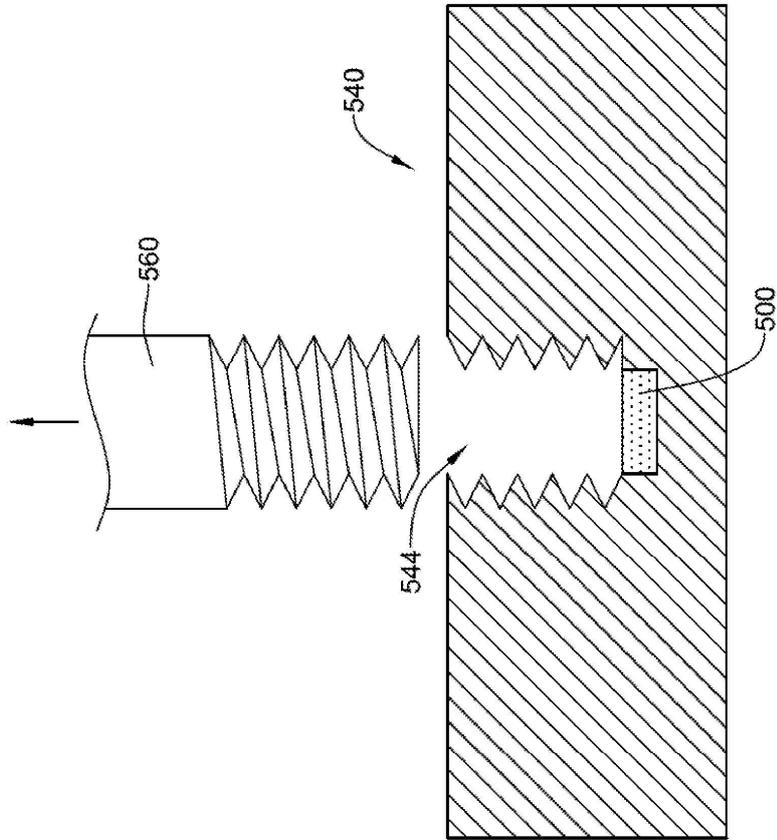


Figura 6B

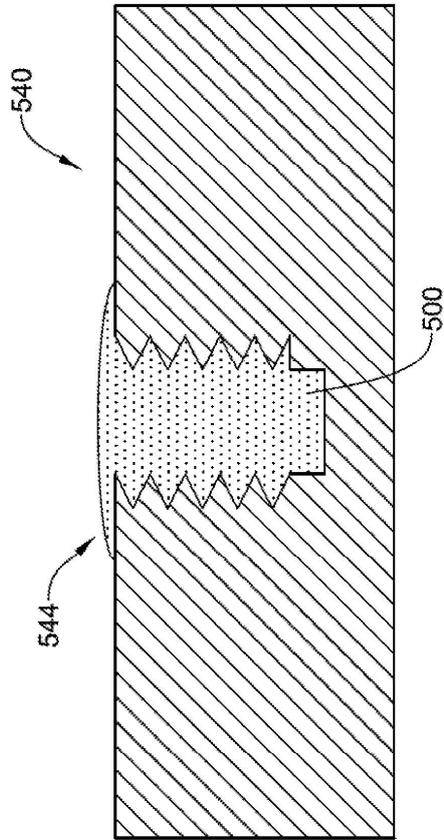


Figura 6C

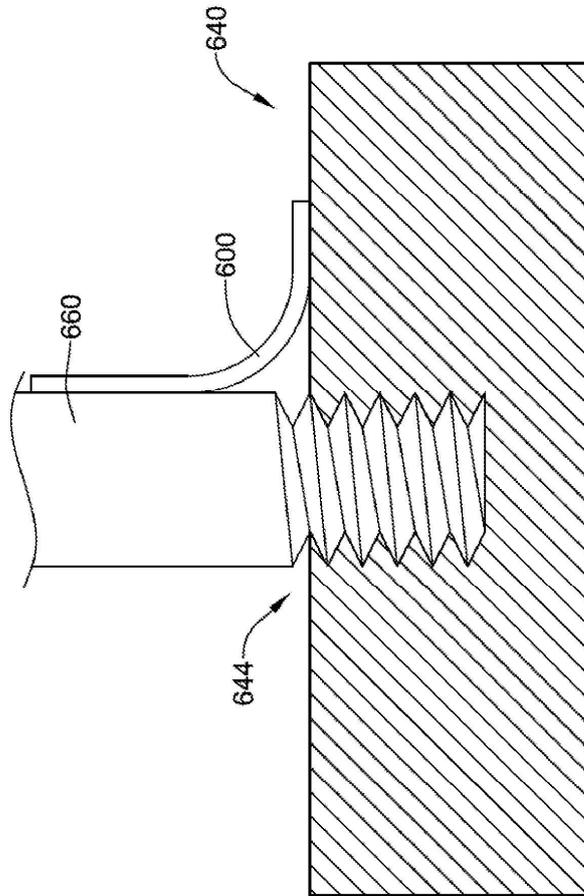


Figura 7A

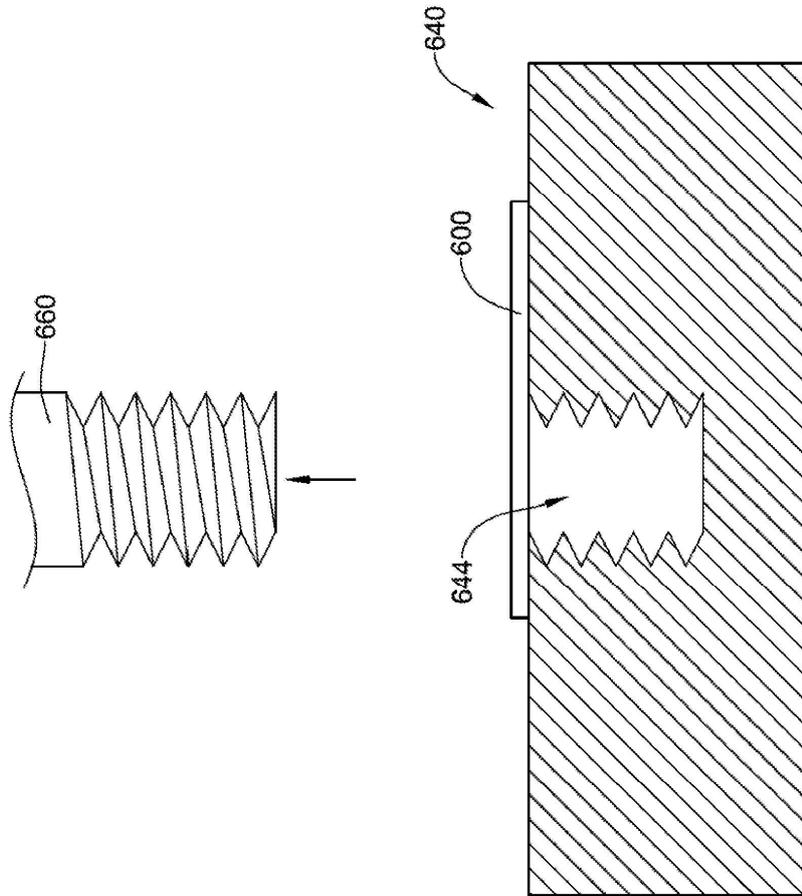


Figura 7B

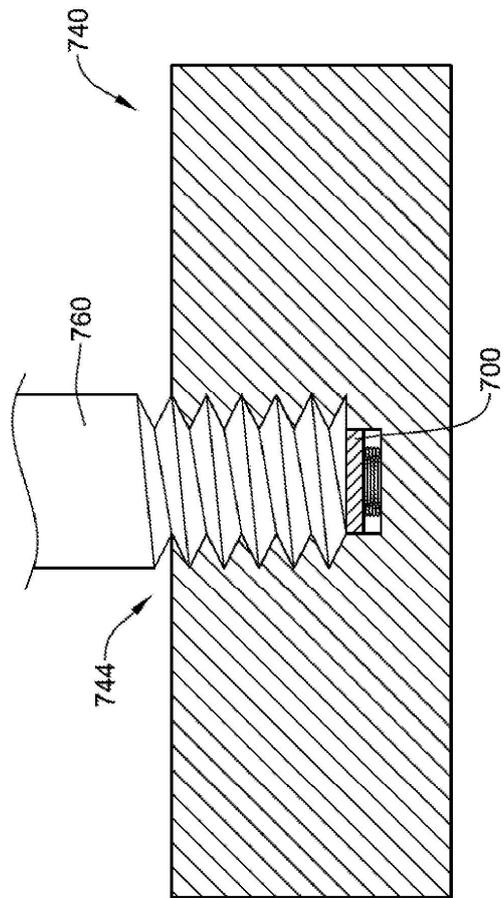


Figura 8A

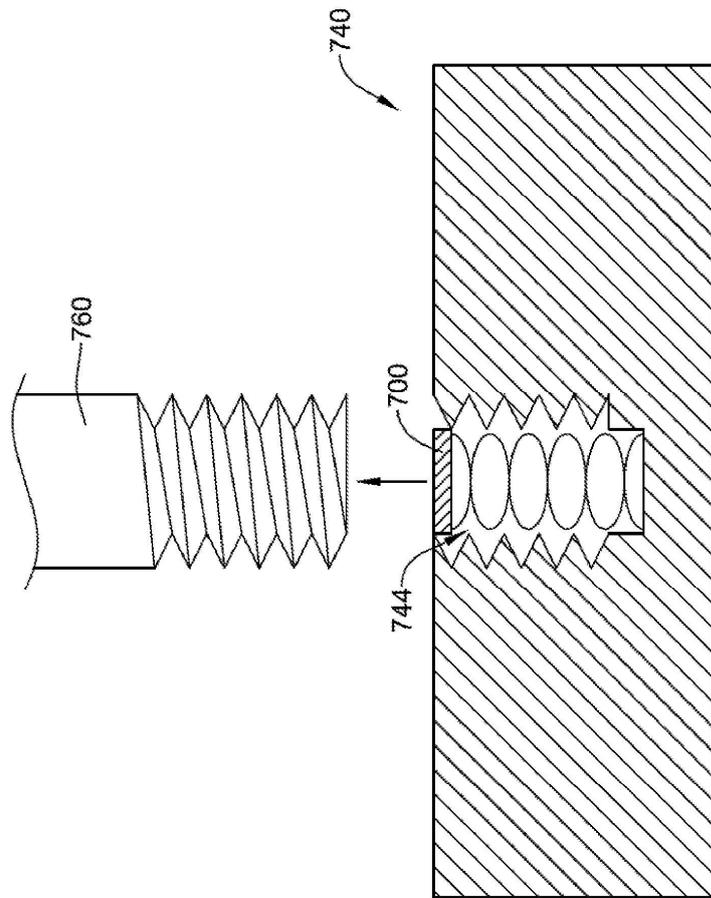


Figura 8B

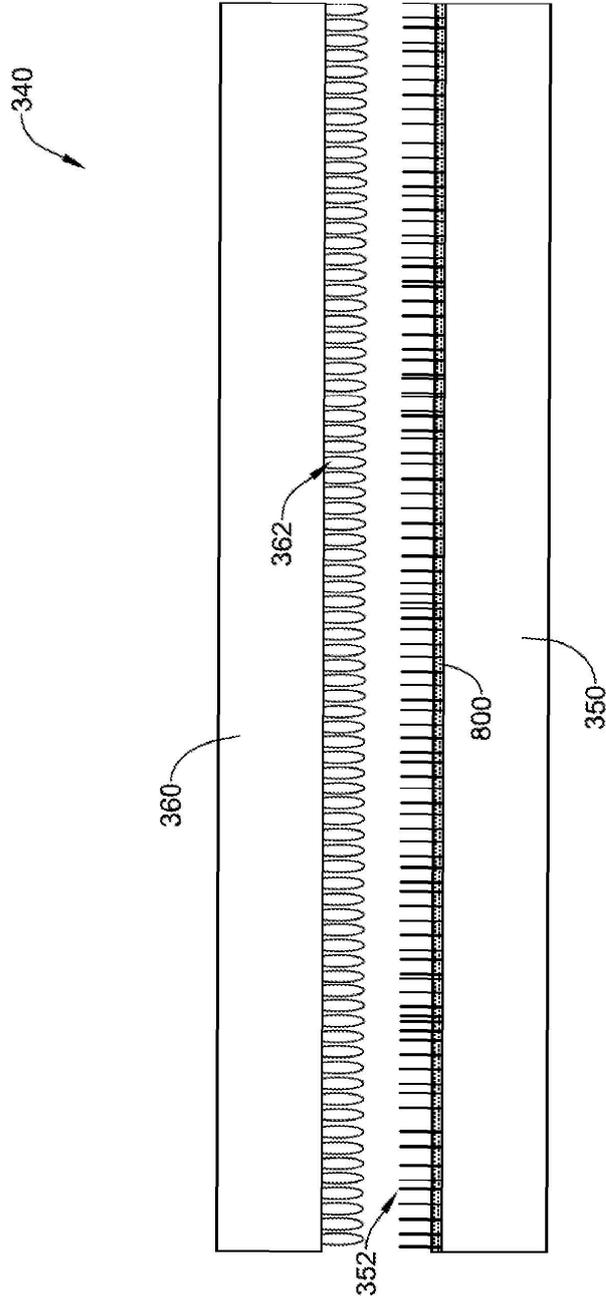


Figura 9A

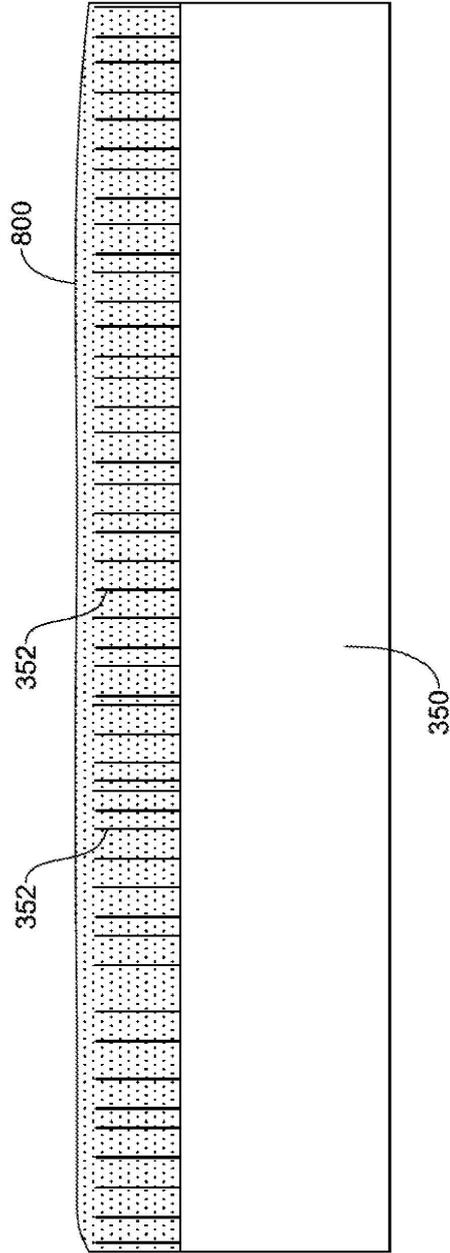


Figura 9B

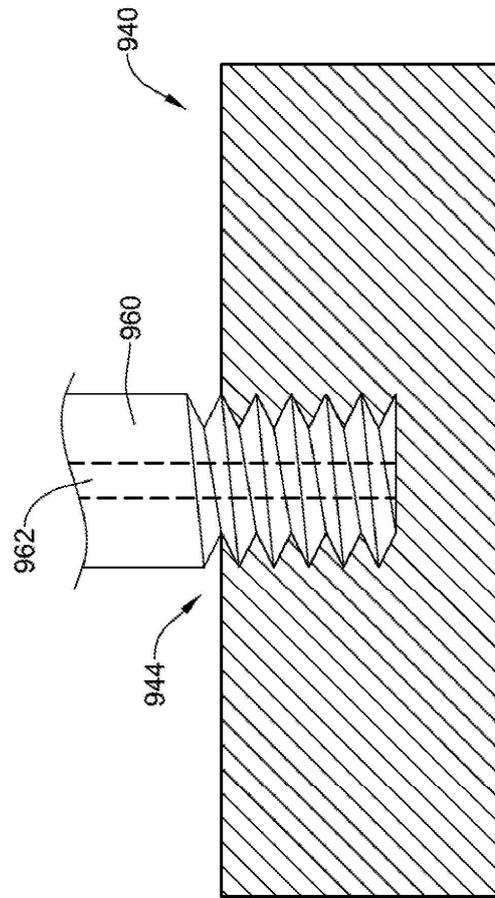


Figura 10A

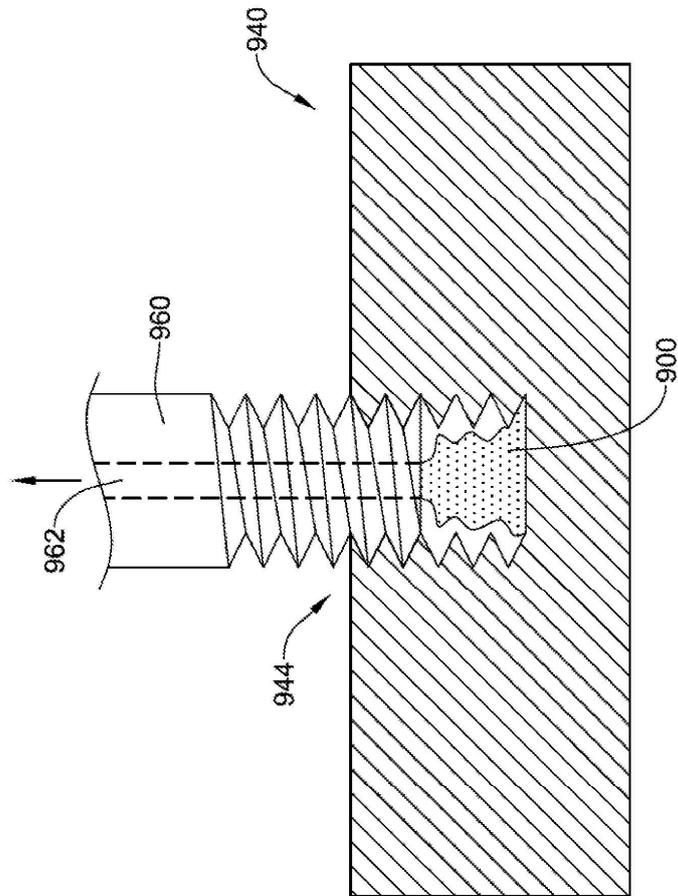


Figura 10B