

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 544**

51 Int. Cl.:

A61B 17/128 (2006.01)

A61B 17/122 (2006.01)

A61B 17/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2014 E 14192256 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2870933**

54 Título: **Dispositivo de entrega para reparación de válvula mitral transfemoral**

30 Prioridad:

12.11.2013 US 201361902964 P

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

13.10.2017

73 Titular/es:

**ST. JUDE MEDICAL, CARDIOLOGY DIVISION,
INC. (100.0%)**

**177 E. County Road B
St. Paul MN 55117, US**

72 Inventor/es:

**MORRIS, BENJAMIN E.;
JOHNSON, WAYNE ALLEN;
GRIFFIN, MARK;
CELESTINO, CORY;
CLARKE, JEFFREY;
GUNASEKARA, INDI;
FURNISH, GREGORY R. y
DALE, THEODORE PAUL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 637 544 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 de entrega para reparación de válvula mitral transfemoral

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 61/902.964 presentada el 12 de noviembre de 2013.

ANTECEDENTES

La presente descripción está relacionada con reparación de tejido, y, más particularmente, con dispositivos, sistemas y métodos para reparación de una valva de válvula cardíaca.

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

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

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

30 El prolapso de válvula mitral provoca regurgitación mitral. El prolapso aislado de valva posterior de la válvula mitral de corazón humano, es decir, prolapso de una única valva, es la causa más común de la regurgitación mitral. La causa exacta del prolapso no está clara. Una regurgitación mitral no tratada puede llevar a insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar. El documento WO 2013/116617 está relacionado con un método para agrupar tejido de una valva de válvula cardíaca al insertar un conjunto de catéter alargado a una posición adyacente a la valva de válvula cardíaca, el conjunto de catéter incluye una herramienta de captura y un miembro de soporte de tejido. La herramienta de captura y el miembro de soporte de tejido pueden ser movibles independientemente cada uno entre una posición de retracción y una posición de extensión. Retraer parcialmente la herramienta de captura con el miembro de soporte de tejido en la posición de extensión agrupa tejido de la valva de válvula cardíaca entre la herramienta de captura y el miembro de soporte de tejido. Entonces se puede aplicar un sujetador desde el conjunto de catéter al tejido agrupado para sostener el tejido sustancialmente en una configuración agrupada. El documento US 2005/240202 está relacionado con dispositivos y métodos para yuxtaponer juntas valvas de una válvula cardíaca. El documento US 2005/267529 está relacionado con dispositivos, sistemas y métodos para reparar tejido blando. El sistema quirúrgico permite la creación de reparación tejido mediante agarre, alineación y cosido o fijación de tejido.

Breve compendio

45 En una realización, un dispositivo para reparación de una valva de válvula cardíaca incluye un conjunto de catéter alargado que tiene un extremo proximal y un extremo distal, y una punta en el extremo distal del conjunto de catéter. Un mecanismo de captura que tiene un primer extremo libre y un segundo extremo libre se acopla rotatoriamente a un extremo distal de la punta. Un mecanismo de plicatura tiene una configuración abierta y una configuración cerrada, y se extiende entre el primer extremo libre y el segundo extremo libre del mecanismo de captura cuando se está en la configuración abierta. El dispositivo también puede incluir un alojamiento de sujetador en un extremo proximal de la punta configurado para sostener un sujetador en el mismo.

Breve descripción de los dibujos

50 La figura 1 es una vista en perspectiva esquemática de la valva posterior de una válvula mitral.

La figura 2 es una vista en despiece ordenado de un dispositivo de reparación de válvula mitral.

Las figuras 3A-B son vistas en perspectiva y en despiece ordenado de un subconjunto de captura del dispositivo de reparación de la figura 2.

La figura 4 es una vista en despiece ordenado de un subconjunto de rampa del dispositivo de reparación de la figura 2.

La figura 5 es una vista en despiece ordenado de un conjunto de carro del dispositivo de reparación de la figura 2.

5 La figura 6A es una vista de corte en perspectiva de un subconjunto de catéter del dispositivo de reparación de la figura 2.

La figura 6B es una vista en planta de una parte de un tubo con patrón del subconjunto de catéter de la figura 6A.

La figura 6C es una vista de corte en perspectiva de una realización alternativa de un subconjunto de catéter.

La figura 6D es una vista en planta de una parte de un tubo con patrón del subconjunto de catéter de la figura 6C.

La figura 7 es una vista en perspectiva de un asidero para uso con el dispositivo de reparación de la figura 2.

10 La figura 8A es una vista en perspectiva de un sujetador no formado.

La figura 8B es una vista en perspectiva del sujetador de la figura 8A tras establecer la forma.

La figura 8C es una vista en perspectiva del sujetador de la figura 8B cuando está cargado en el dispositivo de reparación de la figura 2.

La figura 8D es una vista en perspectiva de una realización alternativa de un sujetador no formado.

15 La figura 8E es una vista en perspectiva del sujetador de la figura 8D tras establecer la forma.

La figura 8F es una vista en perspectiva del sujetador de la figura 8E cuando está cargado en el dispositivo de reparación de la figura 2.

La figura 9A es una vista en perspectiva del dispositivo de reparación de la figura 2 en una configuración cerrada.

La figura 9B es una vista en perspectiva del dispositivo de reparación de la figura 2 en una configuración abierta.

20 La figura 9C muestra un dispositivo de reparación posicionado sobre una valva de una válvula mitral.

La figura 9D muestra la valva de la válvula mitral después de haber desplegado un sujetador adentro de la valva.

Descripción detallada

25 Como se emplea en esta memoria, los términos "proximal y distal" se deben tomar como relativos a un usuario (p. ej., un cirujano o un cardiólogo intervencionista) que usa los dispositivos descritos. "Proximal" se tiene que entender como relativamente cerca del usuario y "distal" se tiene que entender como relativamente más alejado del usuario. Aspectos de la descripción se describirán en conexión con la reparación de una valva de válvula mitral, pero también pueden ser útiles en la reparación de otros tipos de válvulas cardiacas o en el agrupamiento y aseguramiento de otros tipos de tejido corporal suelto.

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

40 Haciendo referencia a la figura 2, se muestra en vista en despiece ordenado un dispositivo 100 para reparación de tejido de valva de válvula cardiaca. El dispositivo 100 puede incluir un cuerpo alargado o conjunto de catéter 110 adaptado para ser insertado en la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo de un corazón humano de modo que una punta o parte distal 120 del dispositivo 100 pueda llegar a la válvula mitral 1 del paciente para reparación de la misma. Una vez cerca de la válvula mitral 1, diferentes componentes del dispositivo 100 pueden ser accionados para reparar la válvula mitral 1, como se trata más completamente a continuación siguiendo la descripción de los componentes del dispositivo 100. Cabe señalar que el dispositivo 100 se puede emplear cerca de la valva posterior 2, la valva anterior 3 o cualquier otro tejido adecuado dentro del corazón o tejido similar.

45 Todavía haciendo referencia a la figura 2, el dispositivo 100 generalmente incluye varios conjuntos o subconjuntos, incluidos el conjunto de catéter 110, un subconjunto de captura 200, un subconjunto de rampa 300, y un conjunto de carro 400. El conjunto de catéter 110 puede incluir un extremo proximal 130 conectado a un asidero 500 (mostrado en la figura 7).

El subconjunto de captura 200, mostrado en las figuras 3A-B, incluye una traba 210 de punta de pivote, un mecanismo de captura tal como alambre de captura 220, una punta de pivote 230, un tubo de refuerzo 240, y un alambre 250 de punta de pivote. Generalmente, el subconjunto de captura 200 funciona para hacer contacto con tejido, y agarrarlo, en la válvula mitral 1. El alambre de captura 220 se puede formar de un único alambre que incluye un primer extremo libre 221 y un segundo extremo libre 222 mediante una parte central 223. La punta de pivote 230 y la traba 210 de punta de pivote se pueden unir sobre la parte central 223 del alambre de captura 220, formando la punta de pivote 230 y la traba 210 de punta de pivote una abertura (no etiquetada) en la que puede rotar la parte central 223 del alambre de captura 220. La rotación de la parte central 223 del alambre de captura 220 también provoca que los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 roten en torno a la parte central 223. Esta rotación proporciona, en parte, la capacidad del alambre de captura para agarrar tejido en la válvula mitral 1.

Para formar el alambre de captura 220, se puede insertar una longitud de acero inoxidable en la abertura definida por la punta de pivote 230 y la traba 210 de punta de pivote y luego se dobla, por ejemplo usando sujetadores de alambre y tenazas, hasta la forma deseada. Otros procesos también pueden ser adecuados para formar la geometría deseada del alambre de captura 220, tales como formación de alambre por control numérico computarizado ("CNC"), estampación con una matriz, formación de alambre con cuatro deslizaderas, etc. La forma puede ser generalmente en forma de "U" o en forma de "V", pero pueden ser adecuadas otras formas. De manera similar, se debe entender que el alambre de captura 220 se puede formar de otros materiales biocompatibles adecuados distintos del acero inoxidable. En una realización, partes extremas de los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 se pueden doblar o angular hacia el conjunto de catéter 110. Las partes extremas de los extremos libres 221, 222 se pueden doblar un ángulo pequeño, por ejemplo menos de 45 grados, menos de 30 grados, o menos de 15 grados con respecto al resto de los extremos libres 221, 222. Este ángulo pequeño, por ejemplo, pinza el tejido durante el uso, como se describe en mayor detalle más adelante, aplicando una fuerza concentrada que comprime mejor el tejido. Esto, a su vez, puede proporcionar una situación más óptima para aplicar un sujetador al tejido plicaturado.

Todavía haciendo referencia a las figuras 3A-B, el tubo de refuerzo 240 se puede acoplar al extremo proximal de la punta de pivote 230. Parte o toda de una superficie del tubo de refuerzo 240 puede incluir textura 241, tal como nervaduras, surcos o dientes (se ilustra mejor en la figura 9A). La textura 241 puede corresponder a una estructura en el subconjunto de rampa 300 (descrito más adelante con respecto a la figura 4), tal como una nervadura, surco o diente, para permitir movimiento incremental o discreto y/o trabado del tubo de refuerzo 240. El alambre 250 de punta de pivote se puede extender a través una luz 141 (figura 6A) en el conjunto de catéter 110 y extenderse al asidero 500.

El subconjunto de rampa 300 se muestra en la figura 4. Generalmente, el subconjunto de rampa 300 incluye un carril 310 de accionador, una traba 320 de accionador, un accionador 330, un mecanismo de plicatura tal como un alambre de plicatura 340, y un alojamiento 350 de sujetador.

El carril 310 de accionador puede incluir paredes generalmente paralelas primera y segunda 311, 312 conectadas por una tercera pared 313.

Las tres paredes 311-313 pueden definir una ranura 314 en el carril 310 y forma una sección transversal en forma general de "U". El tubo de refuerzo 240 y el alambre 250 de punta de pivote del subconjunto de captura 200 se pueden extender a través la ranura 314 del carril 310 de accionador.

La traba 320 de accionador puede incluir una placa 321 que se acopla con un rebaje correspondiente 315 definido por las paredes primera y segunda 311, 312. La traba 320 de accionador también se puede fijar rígidamente al accionador 330. La traba de accionador también puede incluir un elemento de trabado 322, tal como un diente, nervadura o dedo que se extiende distalmente desde la placa 321. Preferiblemente, el elemento de trabado 322 no se acopla a ninguna pared 311, 312 del carril 310 de accionador. Con esta configuración, conforme costillas o dientes sucesivas de la superficie texturada 241 del tubo de refuerzo 240 atraviesan el elemento de trabado 322, el elemento de trabado 322 se deslizará sucesivamente sobre las costillas o dientes de la superficie texturada 241. Cuando el alambre de trabado 710 (ilustrado en la figura 9B) es avanzado por el botón 570 de alambre de trabado (descrito más en detalle a continuación con referencia a la figura 7), llena la zona vacante entre el elemento de trabado 322 y la parte superior del rebaje 331. Esto impide que las costillas o dientes 241 engranadas entre sí del tubo de refuerzo 240 y el elemento de trabado 322 deslicen relativamente entre sí, impidiendo así movimiento no deseado del alambre de captura 220. El acoplamiento por rozamiento entre la superficie texturada 241 y el elemento de trabado 322 puede proporcionar suficiente fuerza para resistir movimiento inintencionado del tubo de refuerzo 241 con respecto al accionador 330, traba 320 de accionador, y carril 310 de accionador.

El accionador 330 puede tener un extremo proximal generalmente rectangular o tubular que aumenta en tamaño hacia el extremo distal, con un rebaje 331 que se extiende desde el extremo proximal al extremo distal. El rebaje 331 puede corresponder generalmente a la forma del carril 310 de accionador de manera que el rebaje 331 encaje sobre las paredes laterales 311, 312 del carril 310 de accionador. Una cara distal del accionador 330 puede incluir dos orificios pasantes 332, 333. Cada orificio pasante 332, 333 puede ser en rampa hacia abajo desde el extremo proximal hacia el extremo distal, y tener forma para recibir extremos libres 221, 222 respectivos del alambre de captura 220. El movimiento del accionador 330 (y así los orificios pasantes 332, 333 de accionador) con respecto a

los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 provoca que el alambre de captura 220 rote para abrir o cerrar. Esta función se explica en mayor detalle más adelante con respecto a las figuras 9A-D.

La cara distal del accionador 330 también puede incluir una abertura 334 a través del mismo para aceptar una parte de un amarre de seguridad 700 (ilustrado en las figuras 9A-B). El amarre de seguridad 700 se puede extender fuera de la abertura 334 y volver hacia atrás a través de un surco 335 en el accionador 330 opuesto al rebaje 331. La función del amarre de seguridad 700 se describe más completamente a continuación con referencia a las figuras 9A-D.

El alojamiento 350 de sujetador puede ser con forma generalmente tubular o parcialmente tubular con un rebaje 351 formado a lo largo de la longitud del alojamiento 350 de sujetador. De manera similar al rebaje 331 del accionador 330, el rebaje 351 del alojamiento 350 de sujetador se puede extender desde un extremo proximal a un extremo distal del alojamiento 350 de sujetador. El rebaje 351 puede corresponder generalmente a la forma del carril 310 de accionador de manera que el rebaje 351 encaje sobre las paredes laterales 311, 312 del carril 310 de accionador. El alojamiento 350 de sujetador también puede incluir una abertura 352 que se extiende la longitud del alojamiento 350 de sujetador. La abertura 352 puede ser generalmente rectangular y con forma para recibir un alambre de plicatura 340, descrito más en detalle a continuación.

El alojamiento 350 de sujetador también puede incluir un surco 353. De manera similar al accionador 330, una parte del amarre de seguridad 700 se puede extender a través del surco 353 y ser guiado por el surco 353.

El alojamiento 350 de sujetador también puede incluir una rampa 356 y dos ranuras 354, 355 de sujetador, cada una definida por la rampa 356 y una pared exterior del alojamiento 350 de sujetador. La rampa 356 puede ser angulada con respecto a un eje longitudinal del conjunto de catéter 110, por ejemplo con un extremo distal de la rampa que sobresale más lejos alejándose del eje longitudinal comparado a un extremo proximal de la rampa. Por ejemplo, el ángulo de la rampa 356 puede ser entre aproximadamente 5 y 15 grados desde un eje longitudinal del dispositivo de reparación 100. Como se ilustra, la rampa 356 está angulada a aproximadamente 12 grados. Cada una de las ranuras 354, 355 de sujetador sostiene una parte de un sujetador 600 (figuras 8A-F) antes de entregar el sujetador 600 adentro del tejido de la válvula mitral 1. La rampa 356 del alojamiento 350 de sujetador permite que el sujetador 600 sea entregado con un ángulo adentro del tejido de la válvula mitral 1 para mejor contacto entre el sujetador 600 y la válvula mitral 1.

El alambre de plicatura 340 se extiende desde un extremo proximal (no se muestra) a una punta atraumática 342, que por ejemplo puede tener una forma de lágrima, en un extremo distal del alambre de plicatura 340. El alambre de plicatura 340 se puede extender proximalmente a través de una luz 141 en el conjunto de catéter (figura 6A) y conectarse funcionalmente al asidero 500 para permitir a un usuario hacer avanzar o retraer el alambre de plicatura 340. El alambre de plicatura 340 se puede formar de una aleación con memoria de forma, tal como Nitinol. El alambre de plicatura 340 se puede establecer con la forma de un bucle, o hélice o espiral planas en el extremo distal cuando está en una configuración no constreñida, como se ilustra en la figura 4. El alambre de plicatura 340 se puede formar con una sección transversal plana o rectangular sobre la longitud distal 343 del alambre de plicatura, correspondiente a la abertura 352 en el alojamiento 350 de sujetador. Esta sección plana 343 puede establecerse en forma hasta una hélice plana por la que el radio de la curva disminuye conforme el alambre de plicatura 340 se curva al centro de la espiral en la punta 342. Como se trata a continuación con referencia a las figuras 9A-D, cuando la punta 342 del alambre de plicatura 340 reside en la abertura 352 del alojamiento 350 de sujetador, el alambre de plicatura 340 permanece generalmente recto porque está restringido dentro de la abertura 352. Conforme se hace avanzar distalmente el alambre de plicatura 340 saliendo de la abertura 352, el alambre de plicatura 340 empieza a revertirse a la forma establecida, formando un bucle o hélice debido a las propiedades de memoria de forma del alambre de plicatura 340. Cuando revierte a la forma de bucle o hélice, la sección distal 343 del alambre de plicatura 340 presiona contra el tejido de la válvula mitral 1 para crear un pliegue en el tejido. Como se describe con mayor detalle más adelante con referencia a las figuras 9A- D, el alambre de plicatura 340 se extiende entre los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220, que ayuda a crear el pliegue en el tejido de la válvula mitral 1. Conforme se hace avanzar el alambre de plicatura 340 incluso más distalmente, el bucle o hélice se agrandan en incrementos infinitesimalmente pequeños para permitir un intervalo infinito de tamaños de pliegue hasta el diámetro máximo del bucle.

La figura 5 ilustra el conjunto de carro 400. El conjunto de carro 400 generalmente incluye un alambre alargado 410 de carro que se extiende proximalmente a través de una luz 141 del conjunto de catéter 110 (figura 6A) y en última instancia se conecta funcionalmente al asidero 500. El extremo distal del conjunto de carro 400 incluye un carro 420. El carro 420 se forma con dos extensiones laterales 421, 422 y una extensión distal 423. Las extensiones laterales 421, 422 están formadas para encajar en las ranuras 354, 355 de sujetador del alojamiento 350 de sujetador (figura 4). La extensión distal 423 se forma para contactar en una parte de base 610 del sujetador 600 (figuras 8A-F) conforme el sujetador 600 reside en el alojamiento 350 de sujetador. Como se describe más en detalle a continuación con referencia a la figura 7, el asidero 500 puede ser activado para hacer avanzar el alambre 410 de carro, y así el carro 420, distalmente. Este movimiento, a su vez, hace avanzar el sujetador 600 desde el alojamiento 350 de sujetador, subiendo la rampa 356, adentro del tejido de la válvula mitral 1.

Haciendo referencia ahora a las figuras 6A-B, se ilustra una parte del conjunto de catéter 110. El conjunto de catéter

puede incluir un núcleo más interior 140 con una pluralidad de luces 141 definidas a través del mismo. Las luces 141 se pueden extender desde el extremo distal del conjunto de catéter 110 al extremo proximal 130 (no ilustrado en la figura 6A) del conjunto de catéter 110. Las luces 141 pueden servir, por ejemplo, para alojar alambres que conectan componentes de la punta distal 120 del dispositivo de reparación 100 al asidero 500. El núcleo 140 puede ser rodeado por un tubo flexible 150, que se puede formar de un material biocompatible, tal como acero inoxidable. El tubo flexible 150 puede incluir un patrón 151 para aumentar la flexibilidad del tubo flexible 150. Un patrón 151 ejemplar se ilustra en mayor detalle en la figura 6B. Este patrón 151 generalmente incluye secciones recortadas paralelas que forman formas de "H" en el tubo flexible 150. El tubo flexible 150 puede ser rodeado por una funda 160, que se puede formar de un elastómero termoplástico, tal como amida en bloque de poliéter, también conocida bajo el nombre comercial PEBAX™. La funda 160 puede incluir patrón similar o idéntico al patrón 151 del tubo flexible 150. Las figuras 6C-D muestran un conjunto de catéter 110' alternativo. El conjunto de catéter 110' puede ser idéntico al conjunto de catéter 110 en la mayoría de aspectos. Por ejemplo, tiene un núcleo interior 140' con una pluralidad de luces 141', está rodeado por un tubo flexible 150' que se puede formar de acero inoxidable, y puede incluir una funda 160', que puede ser un elastómero termoplástico tal como amida en bloque de poliéter o PEBAX™. Sin embargo, el tubo flexible 150' puede tener un patrón 151' diferente, tal como el patrón helicoidal 151' ilustrado en la figura 6C y más particularmente en la figura 6D. De nuevo, la funda 160' puede incluir patrón similar o idéntico al patrón helicoidal 151' del tubo flexible 150.

La figura 7 ilustra un asidero 500 ejemplar que puede ser usado para controlar el conjunto de catéter 110 y componentes de la punta 120 del dispositivo de reparación 100. El extremo proximal 130 del conjunto de catéter 110, incluidos alambres que se extienden a través del conjunto de catéter 110, se conecta a un cono 510, y lo atraviesa, de morro del asidero 500. El asidero 500 puede incluir agarres primero y segundo 520, 530. Un usuario puede sostener uno o ambos agarres 520, 530 mientras maniobra el dispositivo de reparación 100.

Alambres que se extienden desde la punta 120 del dispositivo de reparación 100 al asidero 500 pueden conectarse funcionalmente a respectivos conjuntos de botón para control de los alambres. Por ejemplo, el alambre 410 de carro se puede extender a través el conjunto de catéter 110 y conectarse funcionalmente a un botón 540 de sujetador. El botón 540 de sujetador se puede configurar para deslizar a lo largo de un carril 541 de botón entre el primer agarre 520 y el segundo agarre 530. Un usuario puede entregar un sujetador 600 (figuras 8A-F) haciendo avanzar el botón 540 de sujetador distalmente a lo largo del carril 541 de botón de sujetador. Esto, a su vez, hace avanzar el alambre 410 de carro, y el carro 420 conectado, que puede estar en contacto con el sujetador 600. El asidero 500 también puede incluir un botón 550 de alambre de plicatura, conectado funcionalmente al extremo proximal del alambre de plicatura 340. Un usuario puede deslizar el botón 550 de alambre de plicatura a lo largo de un carril 551 de botón de alambre de plicatura para hacer avanzar o retraer el alambre de plicatura 340. De manera similar, el asidero 500 puede incluir un botón 560 de accionador conectado funcionalmente al alambre 250 de punta de pivote. Conforme un usuario desliza el botón 560 de accionador a lo largo de un carril de botón de accionador (no visible en la figura 7), se tira del tubo de refuerzo 240 del subconjunto de captura 200 (figuras 3A-B) proximalmente adentro de la ranura 314 del carril 310 de accionador (figura 4). Como se explica más en detalle a continuación con referencia a las figuras 9A-D, este movimiento provoca que los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 pivoten abriéndose o cerrándose debido a la interacción con el accionador 330. El asidero 500 puede incluir además un botón 570 de alambre de trabado conectado funcionalmente al alambre de trabado 710. El botón 570 de alambre de trabado puede tener tres posiciones discretas. Conforme un usuario desliza el botón de alambre de trabado desde una posición media a una posición distal, el alambre de trabado 710 llena la zona vacante entre el elemento de trabado 322 y la parte superior del rebaje 331; prohibiendo así que el alambre de captura 220 se mueva. Cuando el botón 570 de alambre de trabado se mueve proximalmente a la posición media, el botón 560 de accionador es libre para moverse y controlar la posición del alambre de captura 220. Cuando el botón 570 de alambre de trabado se mueve proximalmente a la posición proximal completa, el extremo distal del alambre de trabado 710 pasa proximalmente a través de un bucle en el amarre de seguridad 700, liberando el amarre de seguridad. La función y configuración del amarre de seguridad 700 se describe con mayor detalle más adelante con referencia a las figuras 9A-D.

Las figuras 8A-C ilustran un primer ejemplo de un sujetador 600 que se puede usar junto con el dispositivo de reparación 100. El sujetador 600 se puede formar de una aleación con memoria de forma, tal como una aleación de níquel titanio vendida bajo la designación Nitinol. El sujetador 600 se ilustra en la figura 8A en un estado no formado, antes de tener una forma particular establecida. El sujetador 600 generalmente incluye una base 610 con dos extremos libres 620, 630 que se extienden generalmente perpendiculares desde la base 610. Cada extremo libre 620, 630 puede incluir una púa 621, 631 en un extremo distal del respectivo extremo libre. Las púas 621, 631 ayudan al sujetador 600 a perforar el tejido del tejido 1 de válvula mitral, como se describe con detalle adicional más adelante con referencia a las figuras 9A-D. El sujetador 600 puede ser de forma establecida, como se ilustra en la figura 8B. En la forma establecida ilustrada, la base 610 es redondeada con los extremos libres 620, 630 generalmente paralelos y tocándose o casi tocándose. Sin fuerzas externas aplicadas, el sujetador 600 tiende a revertir a la forma establecida cuando está desplegado como se ilustra en la figura 8B. A esto se le puede hacer referencia como la configuración desplegada. La figura 8C ilustra la forma del sujetador 600 una vez el sujetador 600 está cargado en el alojamiento 350 de sujetador del subconjunto de rampa 300 (figura 4). A esto se le puede hacer referencia como la configuración cargada. Cuando está cargado, la base redondeada 610 está en contacto con la rampa 356. Los extremos libres 620, 630 del sujetador 600 residen en las ranuras 354, 355 de sujetador del

alojamiento 350 de sujetador. Debido al contacto entre la base redondeada 610 y la rampa 356, así como los extremos libres 620, 630 del sujetador 600 que están situados en las ranuras 354, 355 de sujetador, el sujetador 600 no puede revertir a su forma establecida ilustrada en la figura 8B. Así, mientras está cargado, el sujetador 600 está en tensión y revierte a la forma establecida una vez desplegado desde el dispositivo de reparación 100. Conforme se despliega el sujetador 600 y revierte desde la configuración cargada a la configuración desplegada, los extremos libres 620, 630 del sujetador se pueden mover uno hacia otro. El sujetador 600 también puede incluir una característica de conexión (no ilustrada) para un amarre de seguridad 700. Por ejemplo, la base 610 puede incluir un orificio pasante que se extiende desde un extremo proximal a un extremo distal de la base 610 a través del que se puede enhebrar un amarre de seguridad 700. Esto puede asegurar que un sujetador 600 incorrecta o inintencionadamente desplegado pueda ser recuperado mientras el amarre de seguridad 700 todavía está conectado, como se describe en mayor detalle con referencia a las figuras 9A-D.

Las figuras 8D-F ilustran un segundo ejemplo de un sujetador 600' que se puede usar junto con el dispositivo de reparación 100. De nuevo el sujetador 600' se puede formar de una aleación con memoria de forma. El sujetador 600' se ilustra en la figura 8D en un estado no formado, antes de tener una forma particular establecida. El sujetador 600' generalmente incluye una base 610' con dos extremos libres 620', 630' que se extienden generalmente perpendiculares desde la base 610'. El extremo distal de cada extremo libre 620', 630' puede incluir una punta afilada 621', 631'. Las puntas afiladas 621', 631' ayudan al sujetador 600' a perforar el tejido del tejido 1 de válvula mitral, como se describe con detalle adicional más adelante. El sujetador 600' puede ser de forma establecida como se ilustra en la figura 8E. En la forma establecida ilustrada, también se le hace referencia como la configuración desplegada, la base 610' es redondeada con las puntas afiladas 621', 631' de los extremos libres 620', 630' cruzando una sobre otra. Sin fuerzas externas aplicadas, el sujetador 600' tiende a revertir a la forma establecida ilustrada en la figura 8E. La figura 8F ilustra la forma del sujetador 600' una vez el sujetador 600' está cargado en el alojamiento 350 de sujetador del subconjunto de rampa 300 (figura 4). A esto se le puede hacer referencia como la configuración cargada. La carga puede ser idéntica a la descrita con referencia al sujetador 600. De nuevo, mientras está cargado, el sujetador 600' está en tensión y, como se describe más adelante, revierte a la forma establecida una vez desplegado desde el dispositivo de reparación 100. Conforme el sujetador 600' se despliega y se transforma desde la configuración cargada a la configuración desplegada, los extremos libres 620', 630' cambian de estar generalmente paralelos a estar relativamente antiparalelos entre sí. El sujetador 600' también puede incluir una característica de conexión (no ilustrada) para el amarre de seguridad 700.

Las figuras 9A-B muestran el dispositivo de reparación 100 en una configuración de entrega cerrada y una configuración abierta, respectivamente. El funcionamiento del dispositivo de reparación 100 se describe con referencia a las figuras 9A-D, aunque se puede hacer referencia a características descritas en figuras anteriores. Generalmente, el dispositivo de reparación 100 se usa para capturar, plegar y entregar el sujetador 600 a una valva 2 de válvula mitral para reducir los efectos de regurgitación mitral. El dispositivo de reparación 100 puede ser usado con un dispositivo de catéter guía separado (no ilustrado) que proporciona acceso a la aurícula izquierda por medio de acceso femoral y dirigir el dispositivo de reparación 100 al lugar de terapia objetivo. Una vez el catéter guía ha proporcionado acceso a la aurícula izquierda, el dispositivo de reparación 100 se pasa a través hasta que la punta distal 120 sale del catéter guía. Conforme se hace avanzar el dispositivo de reparación 100 a través del catéter guía, está en la configuración cerrada ilustrada en la figura 9A, con el alambre de captura 220 generalmente paralelo al eje longitudinal del conjunto de catéter 110. De manera similar, en la configuración cerrada, la sección distal 343 del alambre de plicatura 340 está en su mayor parte dentro de la abertura 352 del alojamiento 350 de sujetador. En la figura 9A, únicamente se muestra la punta distal 342 del alambre de plicatura 340 sobresaliendo más allá de la abertura 352 del alojamiento 350 de sujetador.

Una vez la punta distal 120 del dispositivo de reparación 100 sale del extremo distal del catéter guía, el catéter guía y el dispositivo de reparación 100 trabajan conjuntamente. Avance, retracción y rotación de la punta distal 120 son controlados con el dispositivo de reparación 100, mientras se proporciona guiado multidireccional por el catéter guía como se sabe en la técnica. Se hace avanzar la punta distal 120 del dispositivo de entrega a través de la válvula mitral 1 adentro del ventrículo izquierdo y se posiciona por debajo de la valva 2 objetivo. El dispositivo de reparación 100 es rotado para posicionar los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 hacia la valva 2 objetivo. Una vez en la posición deseada, el usuario retrae el botón 560 de accionador, moviendo el tubo de refuerzo 240 del subconjunto de captura 200 proximalmente. Conforme el subconjunto de captura 200 se mueve proximalmente, el accionador 330 permanece fijado en posición, los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 se mueven proximalmente aún más a través de los orificios pasantes 332, 333 del accionador 330. Conforme los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 se mueven proximalmente a través de la superficie en rampa de los orificios pasantes 332, 333, la parte central 223 del alambre de captura 220 rota mientras se asegura entre la punta de pivote 230 y la traba 210 de punta de pivote. Los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 rotan simultáneamente hacia la posición de apertura, como se ve en la figura 9B. Como se describe anteriormente, la superficie texturada 241 del tubo de refuerzo 240 puede interactuar con el elemento de trabado 322 de la traba 320 de accionador. Esto puede permitir al usuario rotar el alambre de captura 220 desde la posición de cierre a la posición de apertura (o viceversa) en incrementos discretos, mientras inhibe simultáneamente la rotación accidental del alambre de captura 220 sin fuerza inintencionada aplicada al botón 560 de accionador. Si se posiciona correctamente, la valva 2 de la válvula mitral 1 se posiciona entre los extremos libres 221, 222 del alambre de captura y la punta distal 120 del dispositivo de reparación 100. El usuario puede utilizar fluoroscopia y/o

ecocardiografía para determinar el posicionamiento apropiado del dispositivo.

La punta distal 120 del dispositivo es posicionada entonces de manera que los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 estén en el lado inferior de la valva 2 y el conjunto de catéter 110 se expone al lado superior de la valva 2. Una vez se confirma la colocación apropiada a través de visualización, el alambre de captura 220 es rotado hacia atrás a la posición de cierre deslizando el botón 560 de accionador en sentido opuesto. Esta acción provoca que los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 pivoten o roten hacia atrás hacia la punta 120, atrapando el tejido de valva entre el alambre de captura 220 y la punta 120, como se ilustra en la figura 9C.

En este punto la valva 2 de la válvula mitral 1 está capturada y su movimiento sistólico retardado. Si se determina que la captura no es óptima, el alambre de captura 220 se puede abrir de nuevo usando el botón 560 de accionador, liberando la valva 2, y permitiendo que el usuario repositone el alambre de captura 220, y recapture la valva 2 en la ubicación deseada.

Una vez la valva 2 está capturada, el usuario hace avanzar entonces el alambre de plicatura 340 a la posición de apertura al hacer avanzar el botón 550 de alambre de plicatura sobre el asidero 500, como se ilustra en las figuras 9B-C. Obsérvese que en la figura 9B, los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 y el alambre de plicatura 340 se muestran simultáneamente en la posición de apertura. Esto no ocurriría necesariamente, ya que el alambre de plicatura 340 se avanza a la posición de apertura una vez que el alambre de captura 220 está en la posición de cierre y la valva 2 está capturada en la misma. Sin embargo, tanto el alambre de captura 220 como el alambre de plicatura 340 se muestran en la configuración abierta simultáneamente para ilustrar el posicionamiento relativo del alambre de plicatura 340 entre los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220. Conforme se hace avanzar el alambre de plicatura 340 más distalmente y empieza a revertir a su forma establecida, el diámetro del bucle continúa aumentando hasta un máximo. Conforme aumenta el diámetro, el alambre de plicatura 340 empuja cada vez más sobre el tejido capturado. De esta manera, el operador puede exponer una cantidad cada vez mayor del alambre de plicatura 340 y de ese modo crear un pliegue/plicatura más grande en el tejido. Este proceso es variable, no discreto, para permitir el intervalo más amplio de posibles tamaños de pliegue y por lo tanto el intervalo más amplio de condiciones de terapia. Al aumentar este pliegue se desplaza el exceso de tejido que provoca la regurgitación mitral y se logra la cantidad deseada de tensión/apriete de la valva 2.

Una vez se ha creado la cantidad deseada de plicatura y se verificado bajo visualización, el operador puede repositonar el alambre de plicatura 340 o elegir desplegar el sujetador 600 para asegurar el pliegue. Como se ha señalado anteriormente, el dispositivo de reparación 100 puede incluir un amarre de seguridad 700. Generalmente, el amarre de seguridad 700 es una sutura (u otro material adecuado) que pasa a través de un ojal (no se muestra) del sujetador 600. Un extremo del amarre de seguridad 700 puede conectarse permanentemente al extremo distal del conjunto de catéter 110. El otro extremo del amarre de seguridad 700 puede tener un bucle cerrado formado en la punta. El amarre de seguridad 700 se puede extender a través los surcos 335, 353 en el accionador 330 y el alojamiento 350 de sujetador. Como se ilustra en las figuras 9A-B, el amarre de seguridad 700 se posiciona paralelo al carril 310 de accionador, exterior de los componentes distales de la punta 120, y entra en la base proximal del accionador 330. El amarre de seguridad 700 puede girar hacia atrás proximalmente, el extremo del amarre de seguridad formar un bucle cerrado a través del que se extiende el alambre de trabado 710. En esta configuración, el amarre de seguridad 700 es encerrado en la longitud del conjunto de catéter 110 y en la punta 120 dentro del accionador 330, con únicamente la longitud expuesta descrita anteriormente fuera del catéter 110. Con esta configuración, el extremo en bucle del amarre de seguridad 700 es capturado en el espacio entre el accionador 330 y el alojamiento 350 de sujetador, justo encima del carril 310 de accionador. La longitud del amarre de seguridad 700 también pasa a través de un ojal del sujetador 600, amarrando el sujetador al extremo distal del conjunto de catéter 110. Como se describe anteriormente con respecto a la figura 7, cuando el botón 570 de alambre de trabado (y alambre de trabado 710) está en las posiciones media y distal, el alambre de trabado se extiende a través del extremo en bucle del amarre de seguridad 700, asegurando ambos extremos del amarre de seguridad. Cuando se mueve a la posición proximal, el alambre de trabado 710 se mueve proximalmente y se aleja del bucle en el amarre de seguridad 700, liberando ese extremo del amarre de seguridad para que atravesase el ojal del sujetador 600 y así liberar el sujetador.

Para desplegar el sujetador 600, el usuario hace avanzar el botón 540 de sujetador sobre el asidero 500. Hacer avanzar el botón 540 de sujetador hace avanzar el alambre 410 de carro y así el carro 420. El sujetador 600, al estar en contacto con el carro 420, también es avanzado conforme avanza el carro 420. Conforme avanza el sujetador 600, se desliza subiendo la rampa 356 del alojamiento 350 de sujetador.

Los extremos libres 620, 630 del sujetador 600 se mueven distalmente y las púas 621, 631 perforan la cara superior de la valva 2 plegada. Como se ha tratado anteriormente, el sujetador 600 se aloja en el alojamiento 350 de sujetador que tiene forma para mantener el sujetador 600 en tensión. Conforme avanza el sujetador 600, los extremos libres 221, 222 del alambre de captura 220 sirven como yunques para ayudar a la punción. Una vez impulsado totalmente en sentido distal y liberado de las restricciones del alojamiento 350 de sujetador, el sujetador 600 retorna a su forma relajada, comprimiendo los lados del tejido plegado juntos como implante permanente. Como el sujetador 600 se expande a cada lado del pliegue de tejido, el pliegue es sostenido con seguridad en el sitio. El sujetador 600 se ilustra en su posición final en la valva 2 en la figura 9D.

Luego se retrae el alambre de plicatura 340 al retraer el botón 550 de alambre de plicatura y el alambre de captura 220 se establece en la posición de apertura al retraer el botón 560 de accionador para liberar la valva 2, retornando a su ciclo sistólico normal. La eficacia de la terapia puede ser evaluada entonces usando imagenología, tal como imagenología Doppler en equipo de ecografía.

- 5 Dado un despliegue exitoso del sujetador 600 el operador libera entonces el bucle 700 de amarre de seguridad. Como se describe anteriormente, esta liberación se consigue retrayendo el botón 570 de alambre de trabado proximalmente, retrayendo el alambre de trabado 710 conectado al botón adentro el alojamiento 350 de sujetador. Con el alambre de trabado 710 retraído dentro del alojamiento 350 de sujetador, el extremo en bucle del amarre de seguridad 700 se libera del alambre de trabado 710, permitiéndole atravesar el ojal del sujetador 600, liberando el
- 10 sujetador del dispositivo. Si el sujetador 600 se despliega sin éxito, el amarre de seguridad 700 impide migración aguas abajo. El dispositivo de reparación 100 se retrae entonces adentro del catéter guía y el sistema se retira del paciente.

- Aunque la invención de esta memoria se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, se tiene que entender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto se ha de entender que se pueden hacer numerosas modificaciones a las realizaciones
- 15 ilustrativas y que se pueden ingeniar otras disposiciones sin salir del alcance de la presente invención como es definido por las reivindicaciones anexas. Se apreciará que las diversas reivindicaciones dependientes y las características presentadas en las mismas se pueden combinar de maneras diferentes a las presentadas en las reivindicaciones iniciales. También se apreciará que las características descritas en conexión con realizaciones
- 20 individuales se pueden compartir con otras de las realizaciones descritas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) para reparación de una valva de válvula cardiaca que comprende:
un conjunto de catéter alargado (110) que tiene
una punta proximal (130) y una punta distal;
5 una punta (120) en el extremo distal del conjunto de catéter (110);
un mecanismo de captura (220) que tiene un primer extremo libre (221) y un segundo extremo libre (222) y acoplado rotatoriamente a un extremo distal de la punta (120);
un mecanismo de plicatura (340) que tiene una configuración abierta y una configuración cerrada, el mecanismo de plicatura (340) se extiende entre el primer extremo libre (221) y el segundo extremo libre (222) del mecanismo de captura (220) cuando el mecanismo de captura (220) está en una configuración
10 cerrada y el mecanismo de plicatura (340) está en la configuración abierta; y
un alojamiento (350) de sujetador en un extremo proximal de la punta (120) configurado para sostener un sujetador (600) en el mismo,
15 caracterizado por un accionador (330) que tiene un primer orificio pasante (332) y un segundo orificio pasante (333), en donde el primer extremo libre (221) del mecanismo de captura (220) se aloja al menos parcialmente en el primer orificio pasante (332) y el segundo extremo libre (222) del mecanismo de captura (220) se aloja al menos parcialmente en el segundo orificio pasante (333), los orificios pasantes (332, 333) proporcionan una superficie en rampa, donde el movimiento del accionador (330) con respecto a los
20 extremos libres primero y segundo (221, 222) del mecanismo de captura (220) provoca la rotación del mecanismo de captura (220) entre una configuración abierta y la configuración cerrada para capturar la valva, el mecanismo de plicatura (340) se configura para plegar la valva capturada, y el alojamiento (350) de sujetador configurado para desplegar el sujetador (600) sobre la valva capturada plegada.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el mecanismo de plicatura (340) es un alambre.
3. El dispositivo de la reivindicación 2, en donde el alambre de plicatura (340) incluye una punta atraumática (342) en un extremo distal del mismo.
4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde una sección distal del alambre de plicatura (340) tiene una sección transversal generalmente rectangular.
5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 4, en donde la sección distal del alambre de plicatura (340) tiene la forma de una espiral cuando está en la configuración abierta.
- 30 6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde la sección distal del alambre de plicatura (340) es generalmente paralela a un eje longitudinal del conjunto de catéter (110) cuando está en la configuración cerrada.
7. El dispositivo de la reivindicación 5, en donde el alambre de plicatura (340) puede avanzar desde la configuración cerrada a la configuración abierta, y en donde un diámetro de la espiral aumenta en incrementos
35 infinitesimalmente pequeños hasta un diámetro máximo conforme se hace avanzar el alambre de plicatura (340) desde la configuración cerrada a la configuración abierta.
8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el mecanismo de captura (220) es un alambre que es generalmente en forma de "U" o generalmente en forma de "V".
9. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un sujetador (600)
40 en el alojamiento de sujetador.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en donde el sujetador (600) tiene una base (610) y dos extremos libres con púas (620, 630) que se extienden desde la base, el sujetador (600) tiene una configuración cargada y una configuración desplegada.
11. El dispositivo de la reivindicación 10, en donde el sujetador (600) tiende a revertir desde la configuración
45 cargada a la configuración desplegada cuando no se aplican fuerzas externas al sujetador (600), en donde la base (610) del sujetador es redondeada, y además en donde los dos extremos libres (620, 630) del sujetador (600) están espaciados más alejados cuando se está en la configuración cargada comparada con la configuración desplegada.
12. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, en donde el sujetador (600) tiende a revertir
50 desde la configuración cargada a la configuración desplegada cuando no se aplican fuerzas externas al sujetador (600), en donde la base (610) del sujetador (600) es redondeada, y además en donde los dos extremos libres (620,

630) del sujetador (600) están generalmente paralelos en la situación cargada y están antiparalelos cuando se está en la configuración desplegada.

13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alojamiento (350) de sujetador tiene una parte en rampa (356) que está angulada con respecto a un eje longitudinal del conjunto de catéter (110).

5 14. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, que comprende además un amarre de seguridad (700) acoplado tanto al sujetador (600) como al conjunto de catéter (110).

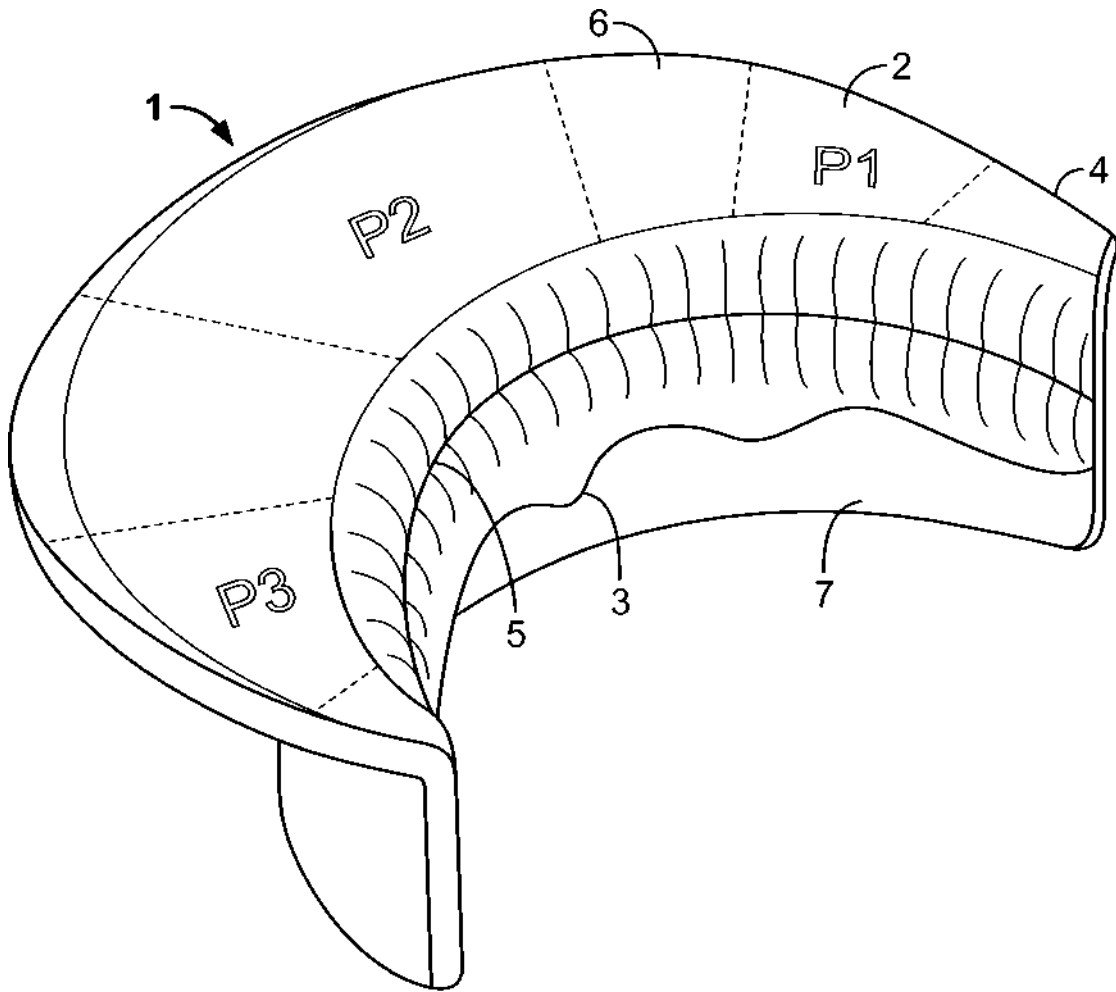


FIG. 1

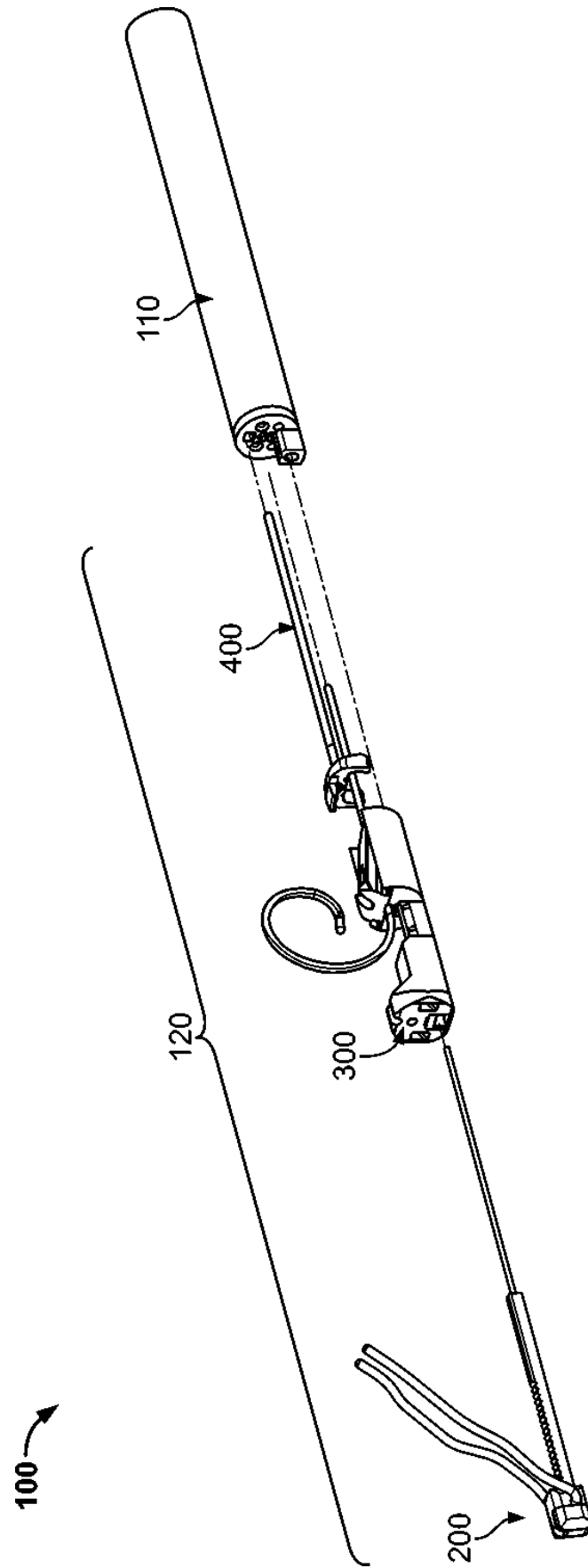


FIG. 2

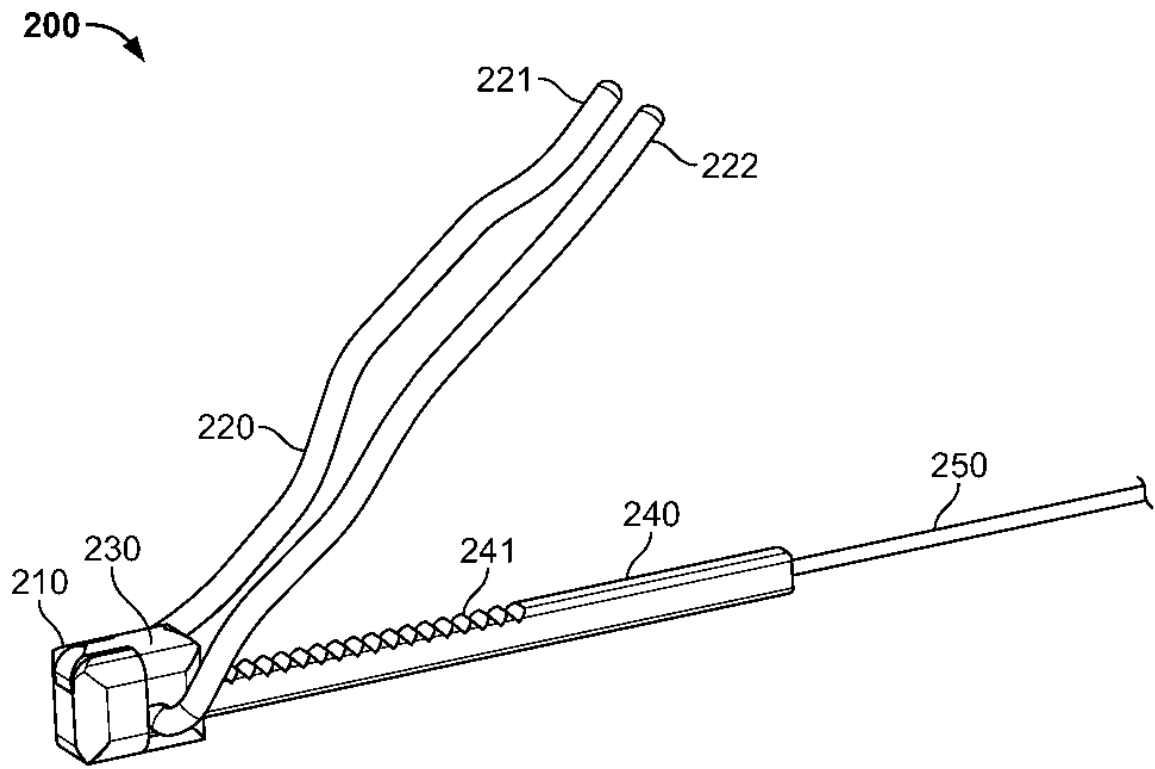


FIG. 3A

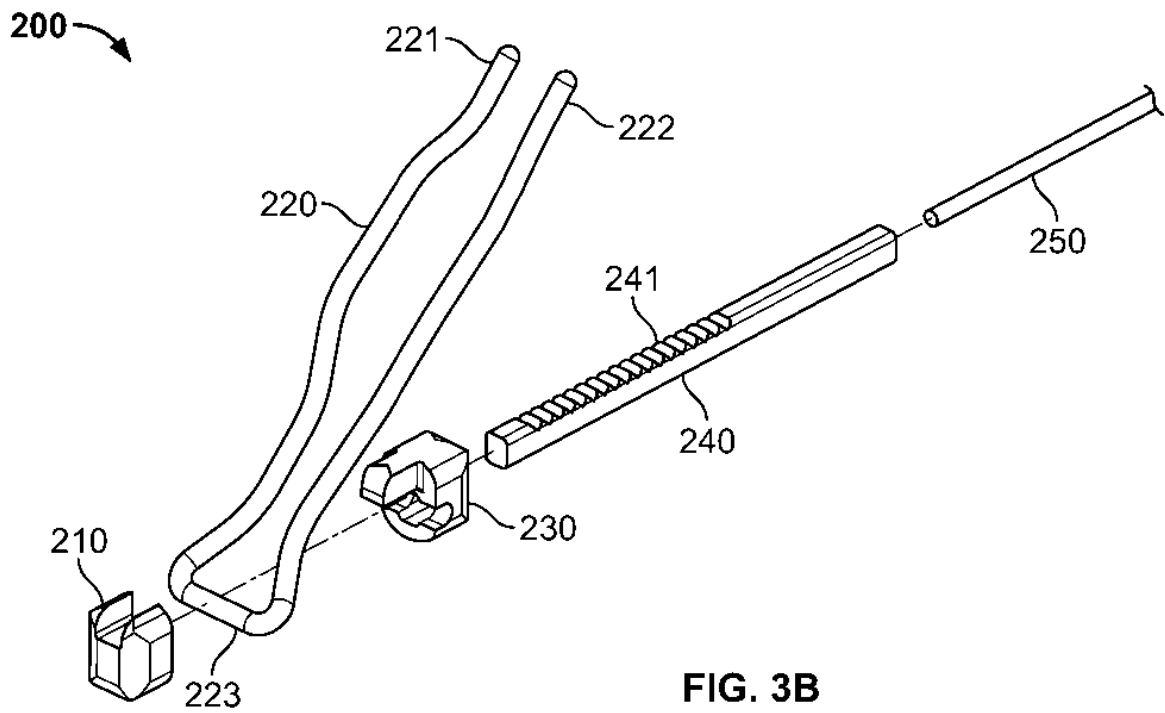


FIG. 3B

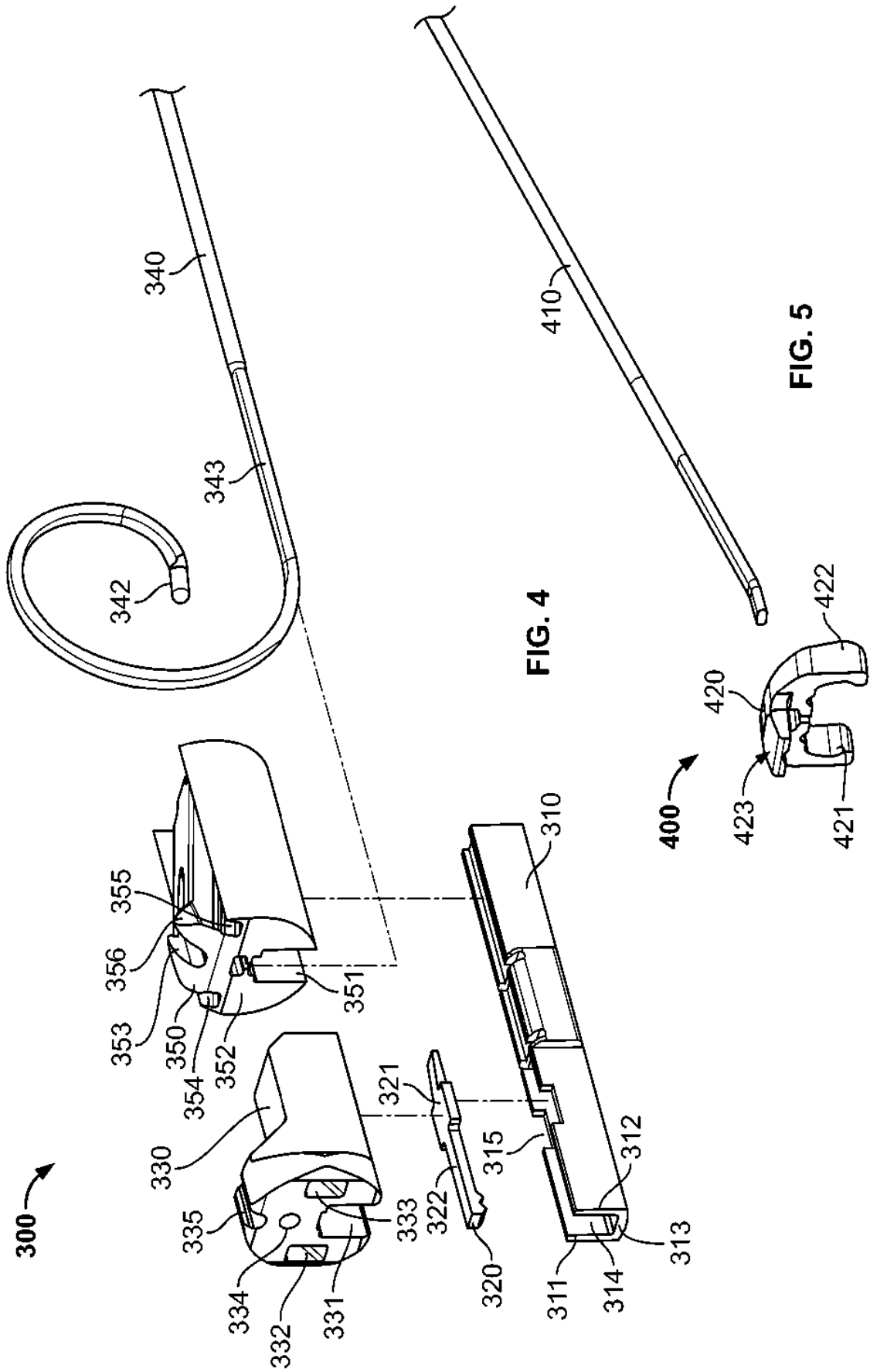
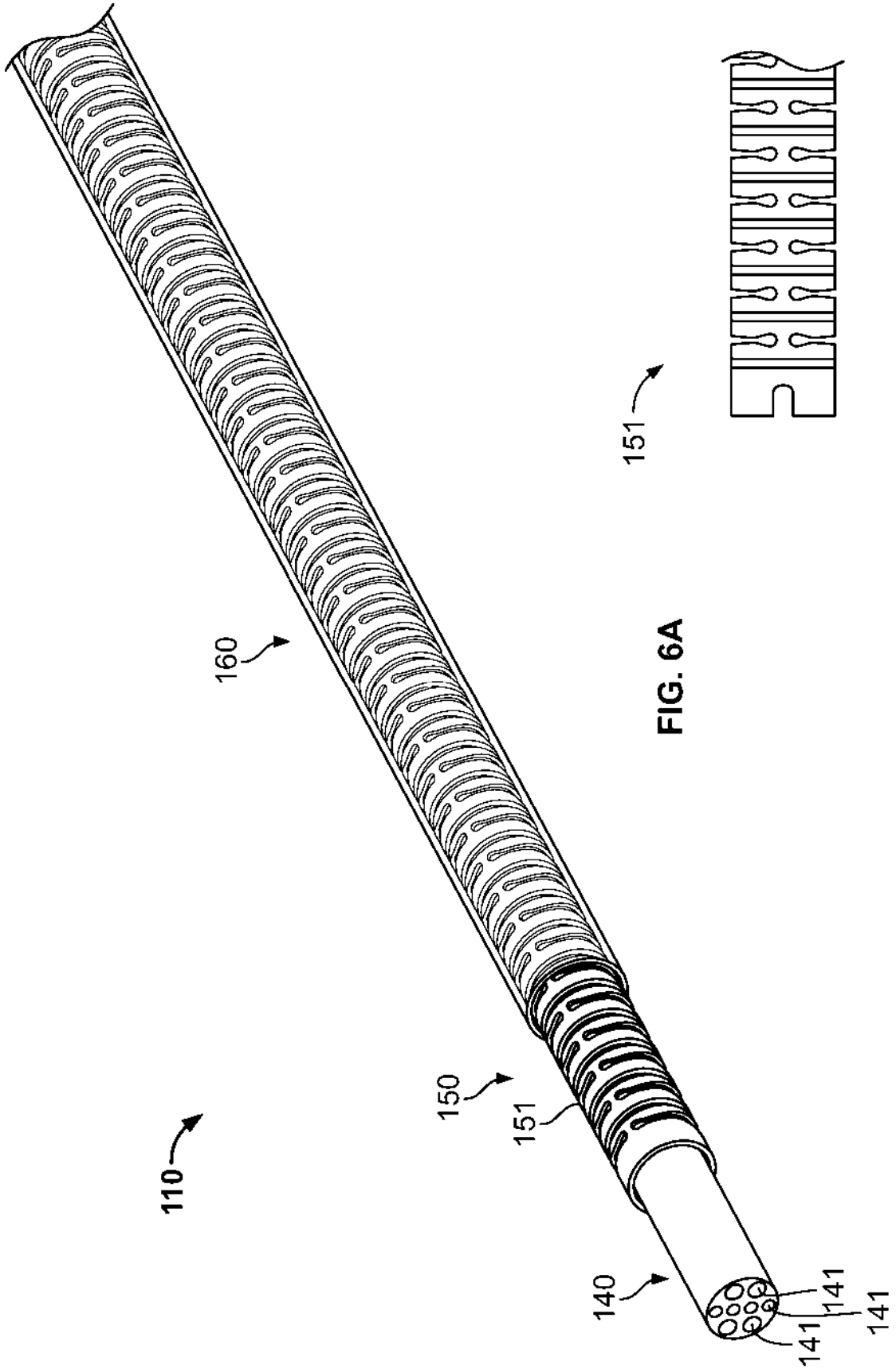


FIG. 4

FIG. 5



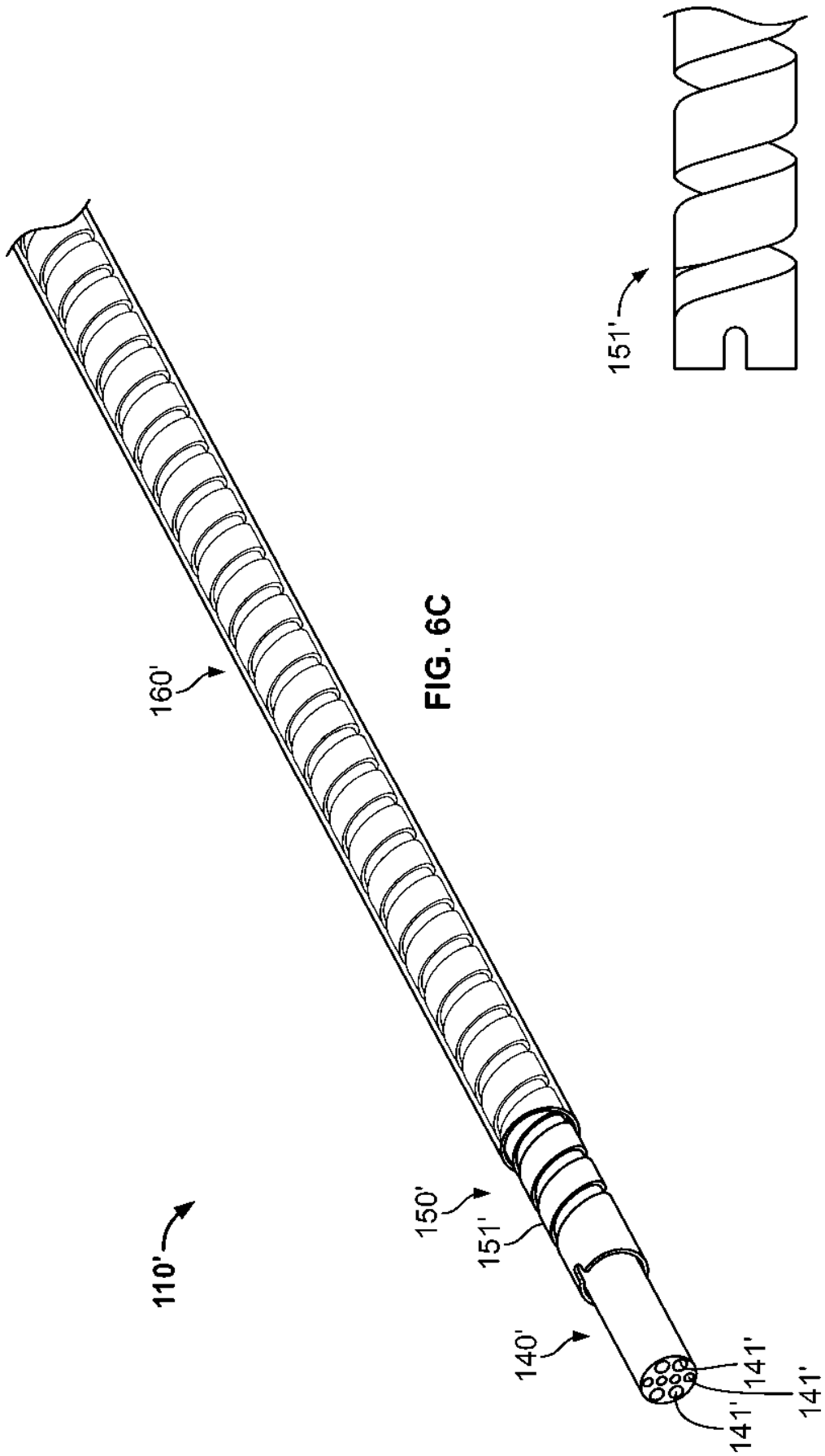


FIG. 6C

FIG. 6D

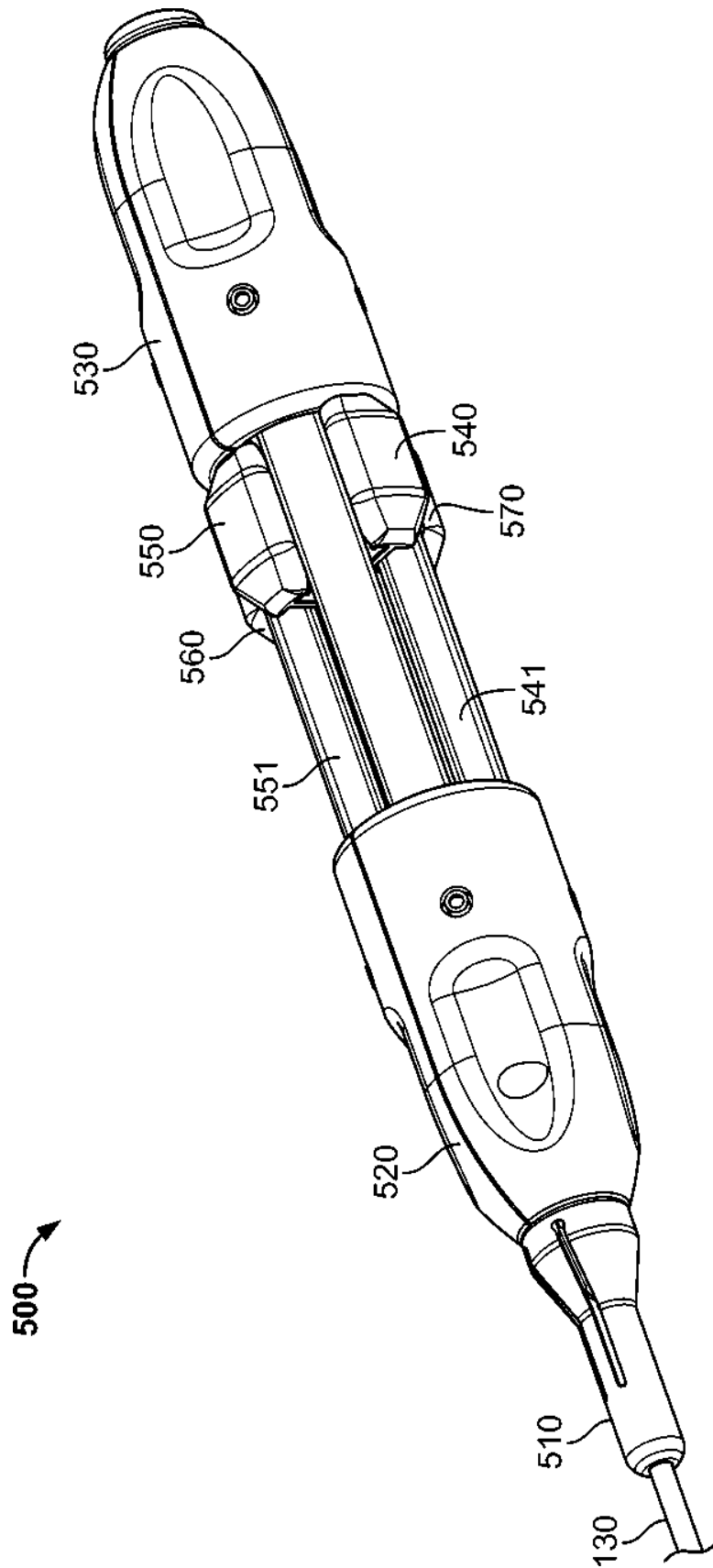


FIG. 7

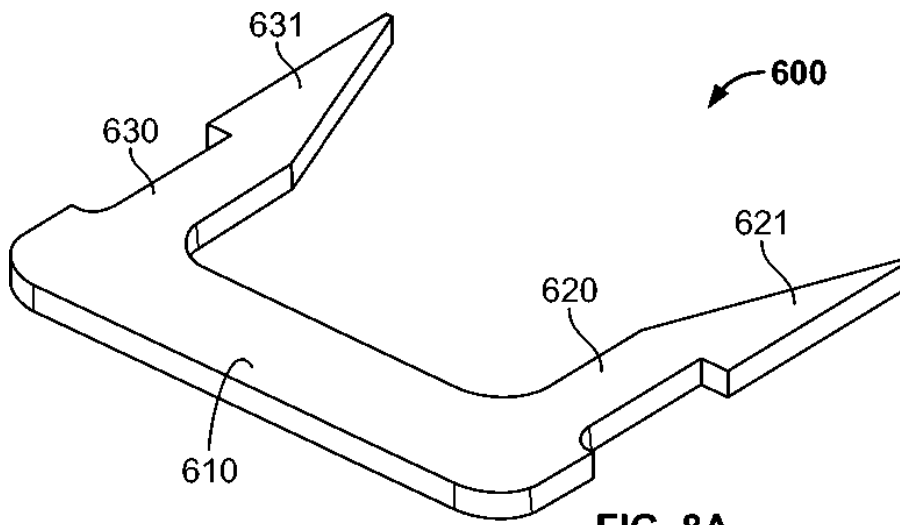


FIG. 8A

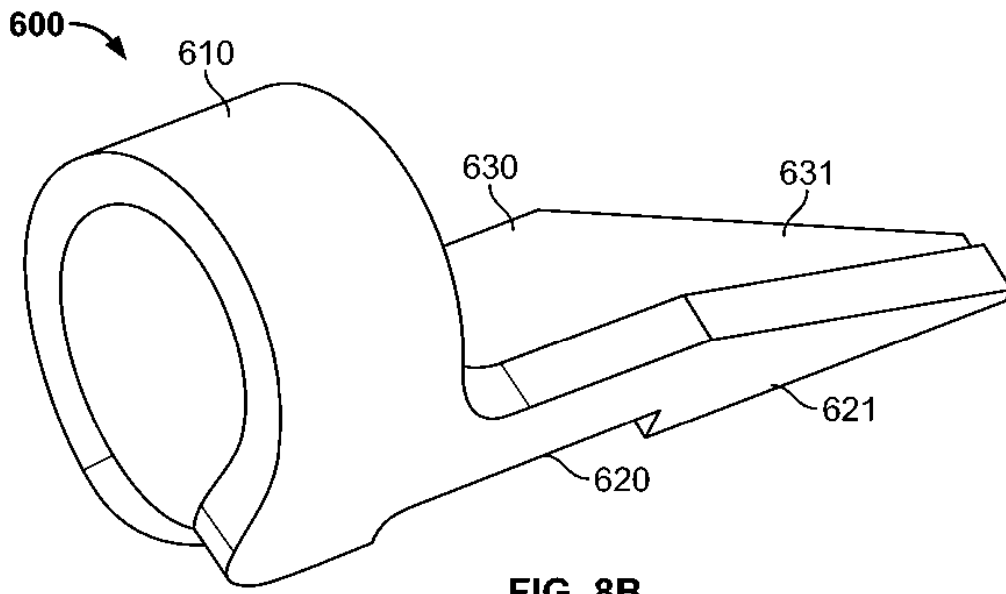


FIG. 8B

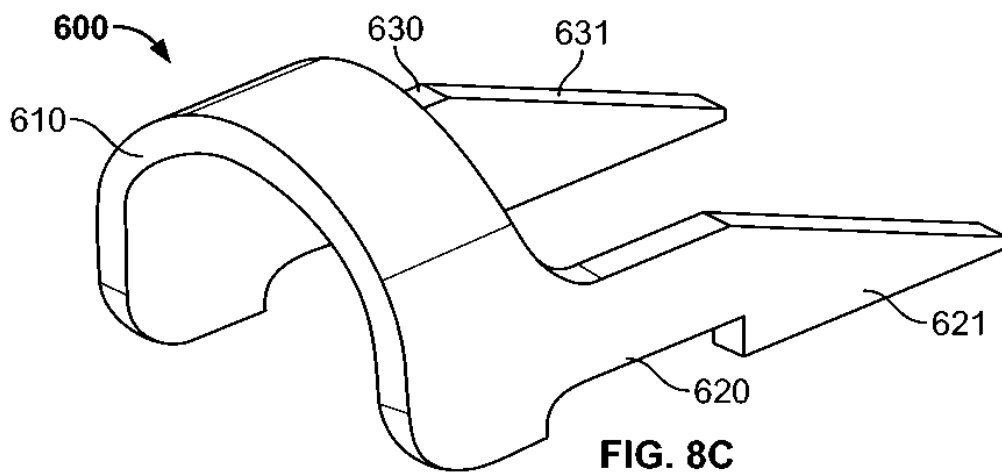


FIG. 8C

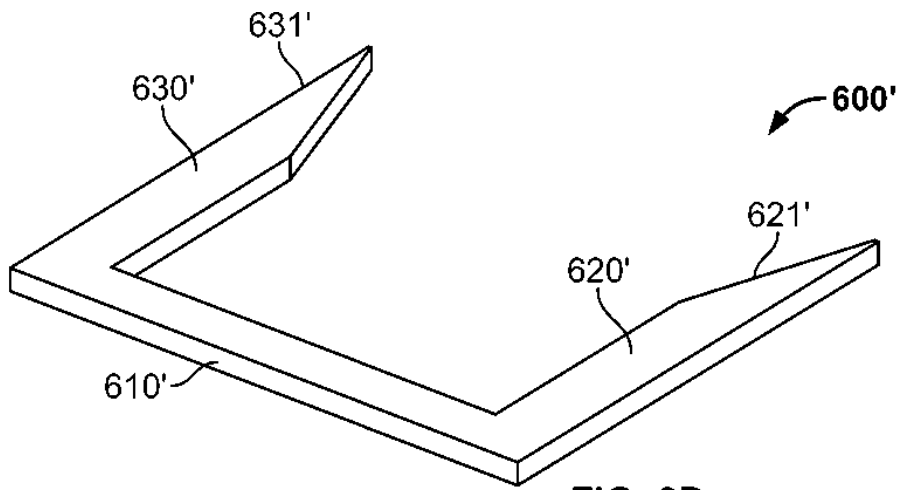


FIG. 8D

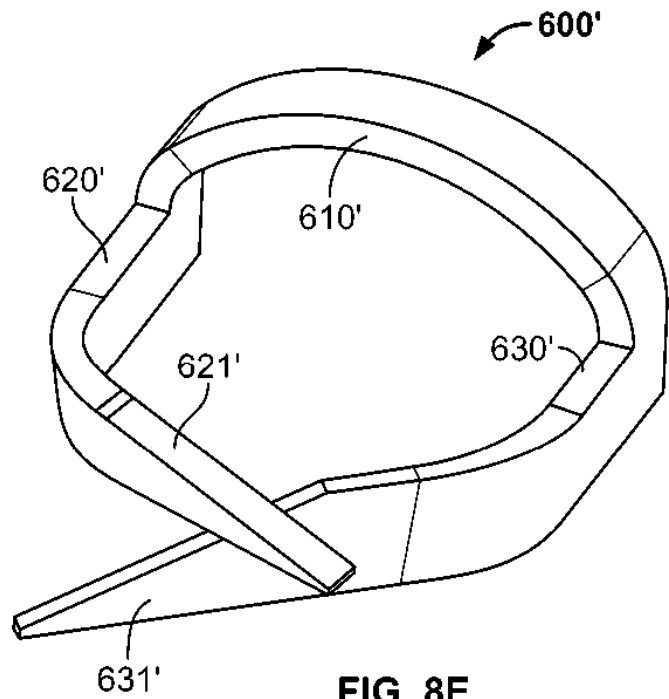


FIG. 8E

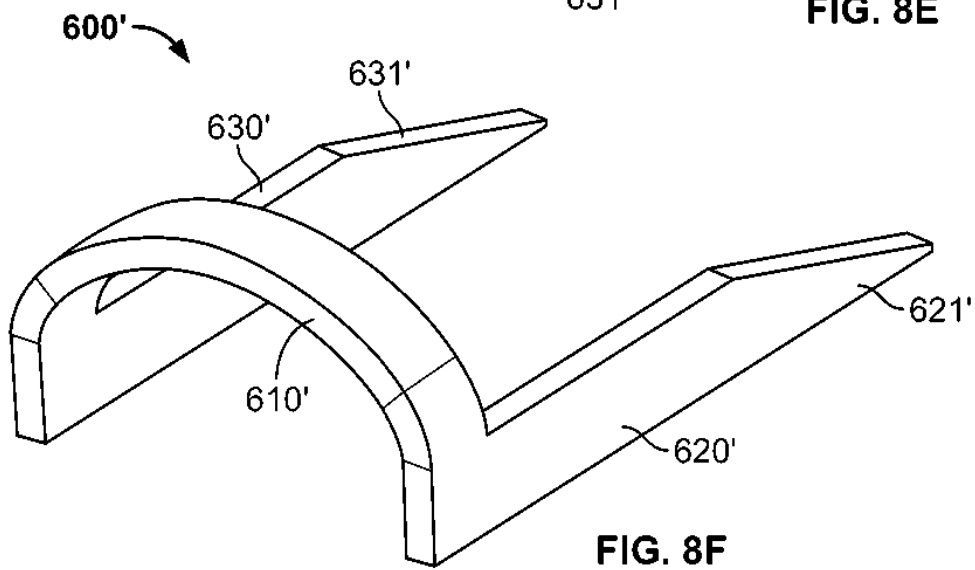


FIG. 8F

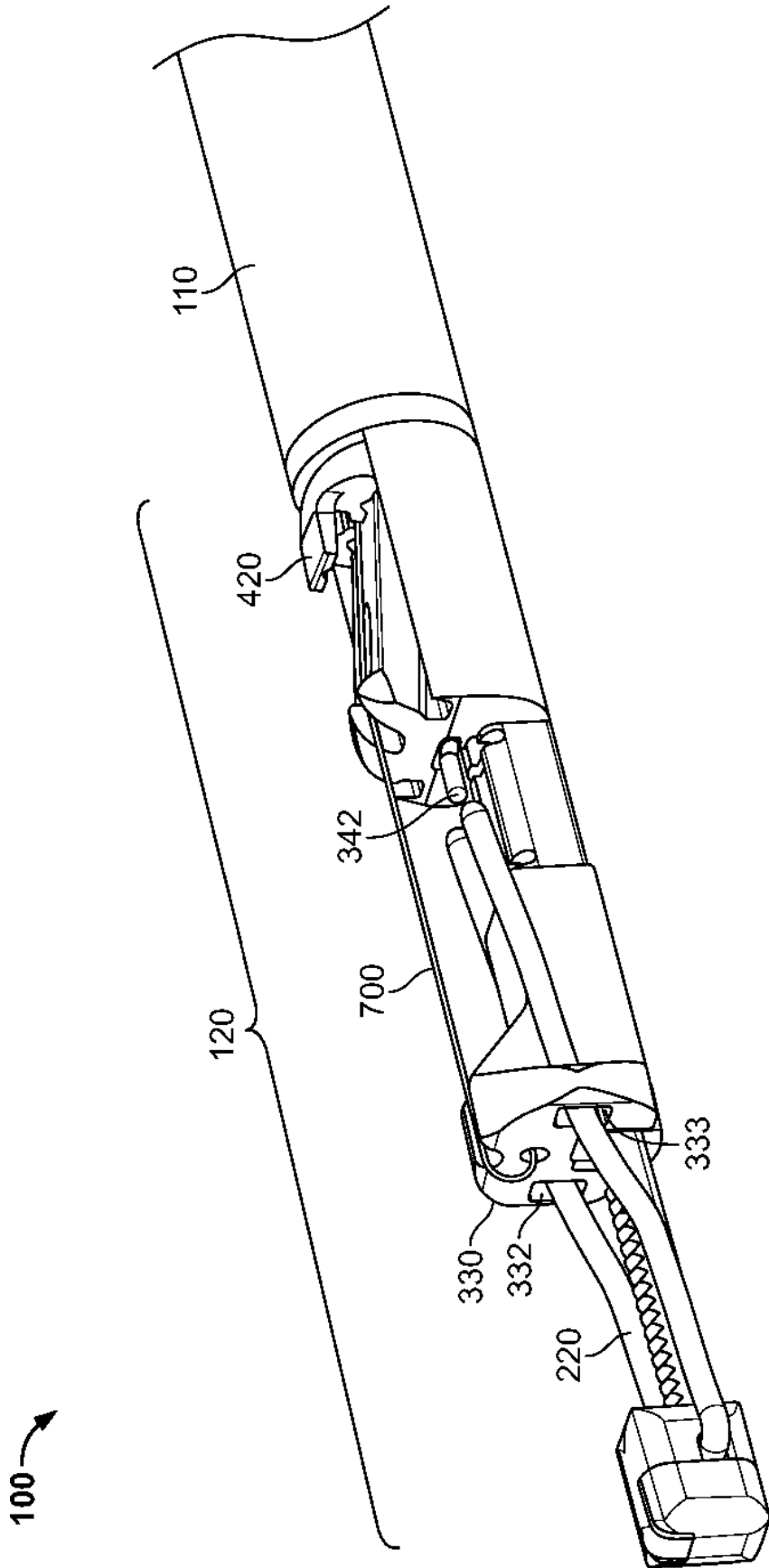


FIG. 9A

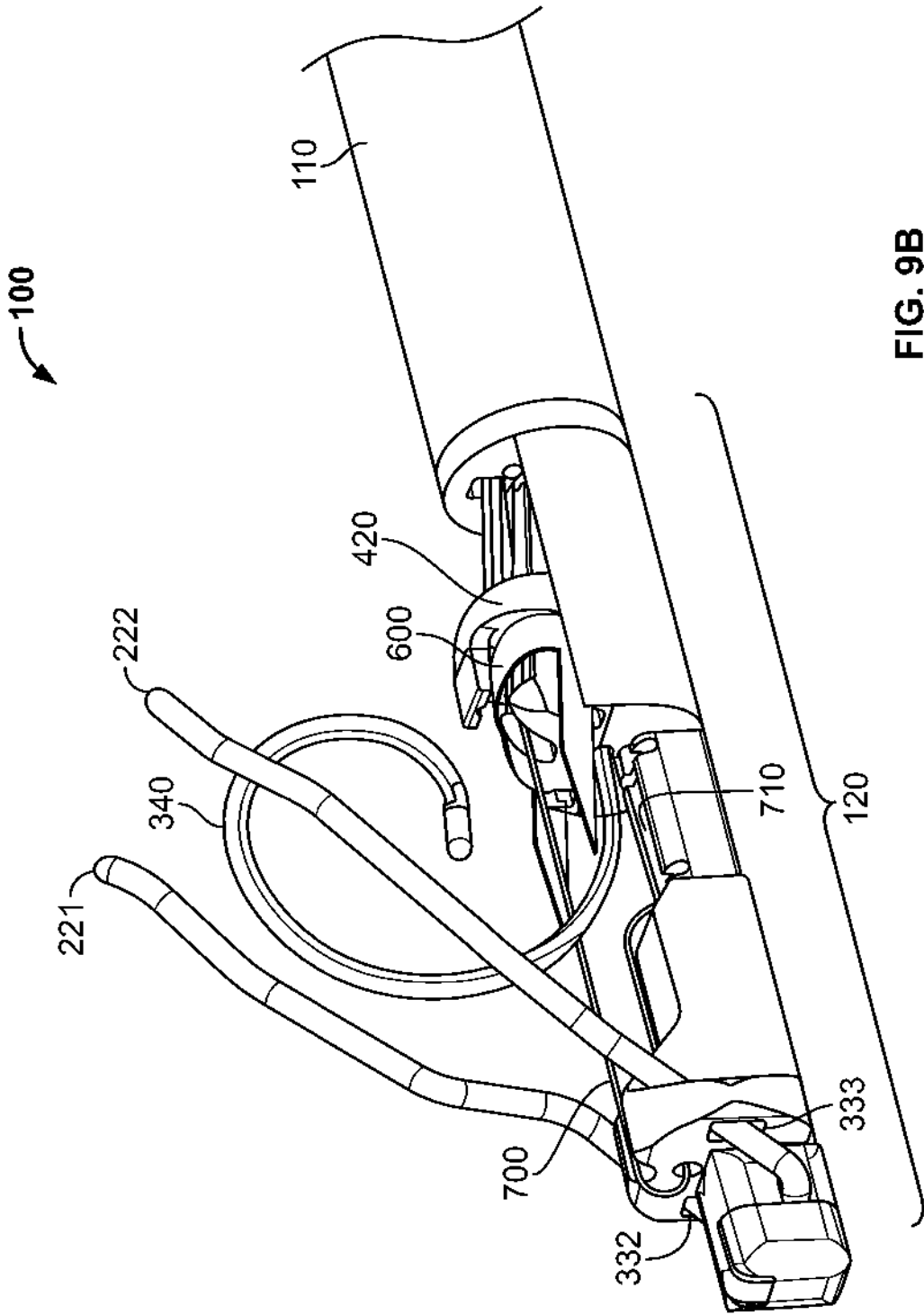


FIG. 9B

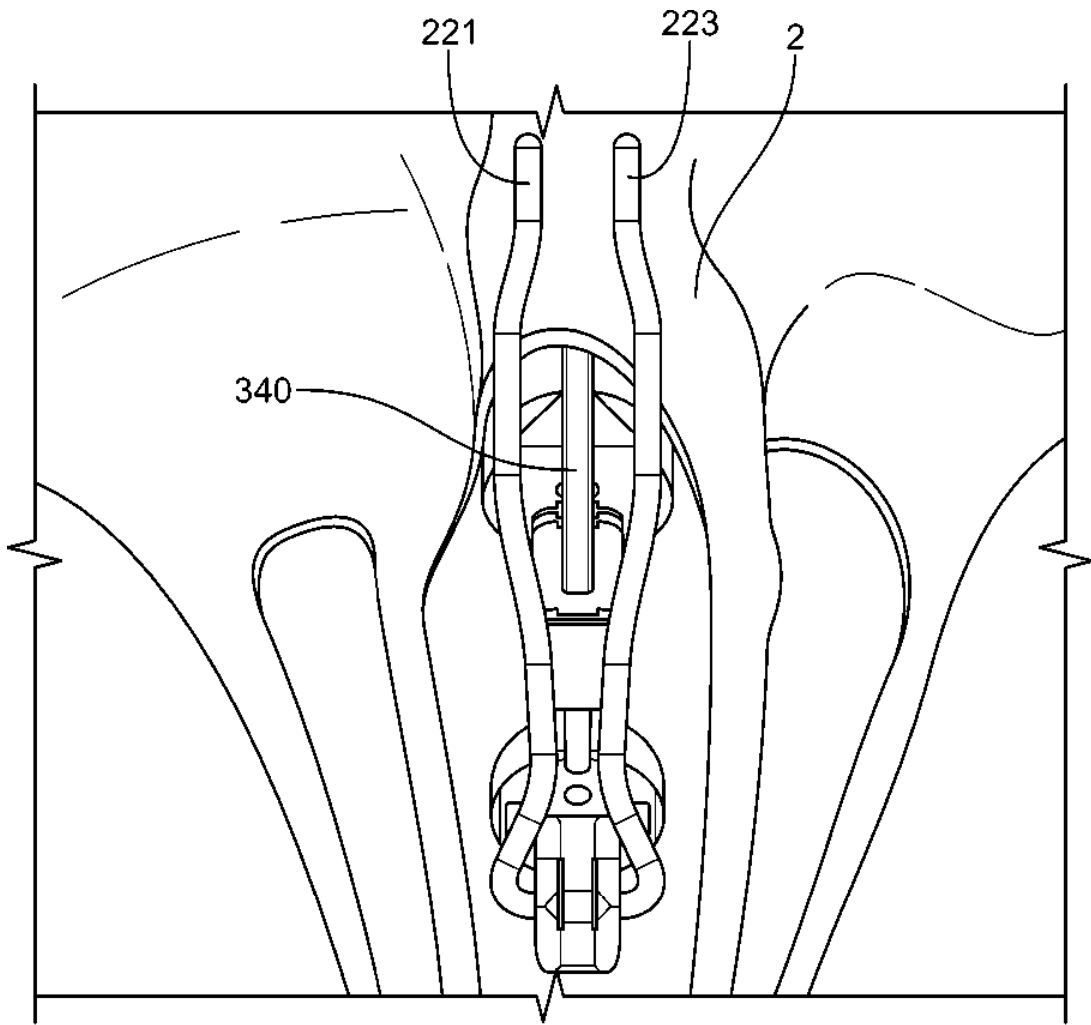


FIG. 9C

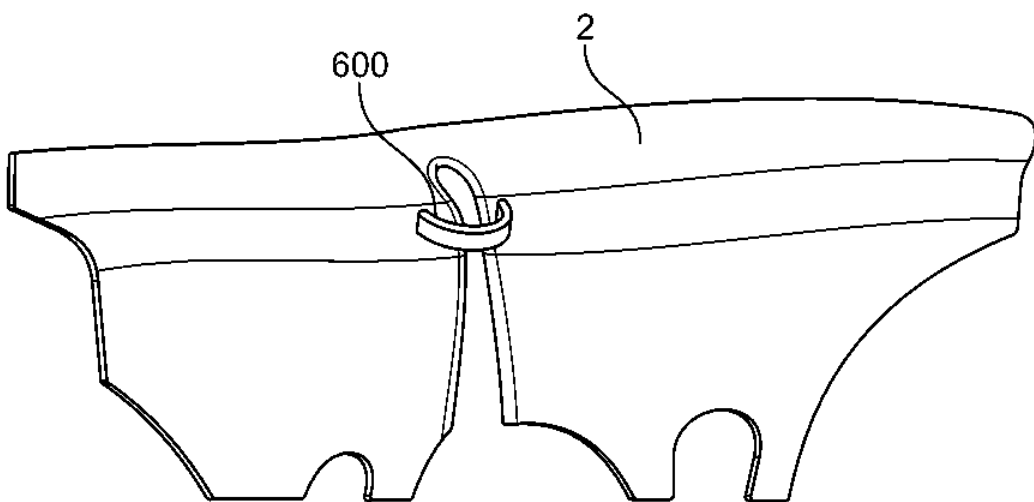


FIG. 9D