

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 328**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/00** (2006.01)

**A61B 17/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2012 PCT/US2012/064765**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13074486**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2012 E 12799380 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2779910**

54 Título: **Dispositivos para la oclusión de aberturas anormales en el sistema vascular de un paciente**

30 Prioridad:

**18.11.2011 US 201113300322**

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

**19.10.2017**

73 Titular/es:

**ST. JUDE MEDICAL, CARDIOLOGY DIVISION,  
INC. (100.0%)  
177 East County Road B  
St. Paul, MN 55117, US**

72 Inventor/es:

**GLIMSDALE, MATHIAS, C.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 638 328 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

Dispositivos para la oclusión de aberturas anormales en el sistema vascular de un paciente

### Antecedentes

#### I. Campo de la invención

5 Las realizaciones de la presente invención se refieren, en general, a dispositivos médicos para tratar ciertas anomalías vasculares. En particular, las realizaciones están dirigidas a dispositivos médicos para ocluir anomalías vasculares, en las que un extremo del dispositivo médico está en la trayectoria del flujo sanguíneo, tal como el cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), los defectos septales auriculares y ventriculares (ASD, VSD), el ductus arterioso persistente (PDA), y similares.

#### 10 II. Descripción de la técnica relacionada:

En diversos procedimientos médicos se utiliza una amplia variedad de dispositivos intravasculares. Ciertos dispositivos intravasculares, tales como los catéteres y los alambres de guía, generalmente se usan simplemente para administrar fluidos, u otros dispositivos médicos, a ubicaciones específicas dentro del cuerpo de un paciente, tal como una zona seleccionada dentro del sistema vascular. Otros dispositivos, frecuentemente más complejos, se utilizan en el tratamiento de condiciones específicas, tales como los dispositivos que se usan para eliminar oclusiones vasculares o para tratar defectos septales, y similares.

En ciertas circunstancias, puede ser necesario ocluir una abertura anormal en un vaso sanguíneo de un paciente, tal como una abertura anormal entre las cámaras del corazón, un canal, un agujero, una cavidad, o similares, para detener el flujo sanguíneo a través de la misma. Por ejemplo, la fibrilación auricular puede dar lugar a la formación de un coágulo sanguíneo en el apéndice auricular izquierdo (LAA), que puede desprenderse e introducirse en el torrente sanguíneo. Al ocluir el LAA, puede reducirse significativamente la liberación de coágulos sanguíneos desde el LAA, e incluso eliminarse. Se han desarrollado varias técnicas para ocluir el LAA. Por ejemplo, se han desarrollado dispositivos de tipo balón que están configurados para su implante total en el interior de la cavidad del LAA, al tiempo que también se han desarrollado técnicas quirúrgicas en las que se invierte la cavidad del LAA y se cierra quirúrgicamente la misma.

A pesar de estas técnicas, sería ventajoso proporcionar un dispositivo de oclusión mejorado, que ofrezca una configuración de superficie mejorada para aumentar la cobertura del tejido o el crecimiento de tejido hacia el interior, en particular en las superficies adyacentes al flujo sanguíneo, así como una mayor flexibilidad, retención mejorada, trombogenicidad mejorada, y una mayor facilidad de despliegue y de recuperación, superando así las deficiencias de las soluciones convencionales de oclusión de aberturas anormales dentro del sistema vascular de un paciente.

El documento US 6168622 B1 describe un dispositivo de oclusión del aneurisma, formado a partir de un tejido metálico elástico de hilos elásticos, con una porción de cuerpo bulbosa y un anclaje. La porción de cuerpo está dimensionada para su recepción dentro de un aneurisma, y el anclaje está dimensionado y configurado para su acoplamiento con la superficie interior de la pared de un vaso sanguíneo. En la porción de cuerpo, el tejido presenta una indentación hacia abajo para definir un rebaje, y no es necesario que una abrazadera fijada a la porción de cuerpo se extienda más allá de la curvatura de la superficie de la porción de cuerpo. El documento US 2008/0033475 describe un dispositivo de oclusión, que comprende una primera y una segunda porciones en forma de disco, cada una de las cuales está fabricada con un metal con memoria de forma, estando conectada la segunda porción en forma de disco a la primera porción en forma de disco mediante una porción central. Los extremos de los alambres que forman las porciones de disco están unidos a unos miembros de fijación, que están situados sustancialmente dentro del espacio interior del dispositivo, de manera que no sobresalgan de la superficie del dispositivo.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones de la presente divulgación proporcionan un dispositivo médico para ocluir aberturas anormales del sistema vascular de un paciente. En general, el dispositivo médico está configurado de tal manera que una característica terminal del dispositivo esté rebajada, dentro de una porción de transición ahusada que está formada en un respectivo extremo del dispositivo médico. De esta manera, sólo una superficie terminal de la característica terminal (por ejemplo, una superficie terminal proximal de la característica terminal situada en el extremo proximal del dispositivo médico), o una porción de esta superficie, quedará expuesta al flujo sanguíneo a través de una luz corporal, y puede mejorarse y facilitarse el crecimiento interior del tejido sobre el extremo del dispositivo.

En una realización, se proporciona un dispositivo que está configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración, hasta un estado expandido cuando se despliega desde el dispositivo de administración, para su administración a una zona diana dentro de la luz corporal. El dispositivo médico puede incluir una estructura tubular, y una primera característica terminal. La estructura tubular puede comprender una pluralidad de hilos trenzados, comprendiendo cada hilo trenzado un extremo proximal de hilo y un extremo distal de hilo. La primera característica terminal puede definir un extremo

proximal y un extremo distal, y la primera característica terminal puede estar configurada para recibir y asegurar los extremos proximales de los hilos, a través del extremo proximal de la primera característica terminal. La estructura tubular puede comprender una porción de volumen expandido, próxima a la primera característica terminal, y una porción de transición ahusada, que se extiende entre la porción de volumen expandido y el extremo proximal de la primera característica terminal. En el estado expandido, la porción de volumen expandido de la estructura tubular puede definir un diámetro del volumen expandido. Adicionalmente, en el estado expandido, la porción de transición ahusada puede definir un primer diámetro de transición, próximo a la porción del volumen expandido, y un segundo diámetro de transición próximo al extremo proximal de la primera característica terminal. El primer diámetro de transición puede ser mayor que el segundo diámetro de transición, menor que el diámetro del volumen expandido, y estar dispuesto entre el segundo diámetro de transición y el diámetro del volumen expandido. Adicionalmente, el segundo diámetro de transición puede ser sustancialmente igual al diámetro de la primera característica terminal. En algunos casos, el segundo diámetro de transición puede estar dimensionado de modo que facilite el crecimiento del tejido sobre un extremo proximal del dispositivo médico.

Las realizaciones del dispositivo médico también pueden incluir una segunda característica terminal, configurada para recibir y asegurar los extremos distales de hilo de la pluralidad de hilos trenzados. El dispositivo médico puede definir un eje central, que se extienda entre la primera característica terminal y la segunda característica terminal, y la porción de volumen expandido puede definir al menos una superficie que sea sustancialmente perpendicular al eje central. En algunos casos, la porción de volumen expandido puede definir dos superficies que sean sustancialmente perpendiculares al eje central. La segunda característica terminal puede definir un extremo proximal y un extremo distal, y la segunda característica terminal puede estar configurada para recibir y asegurar los extremos distales de hilo por el extremo distal de la segunda característica terminal.

En algunos casos, la porción de volumen expandido puede ser una primera porción de volumen expandido, y la porción de transición ahusada puede ser una primera porción de transición ahusada. La estructura tubular puede incluir adicionalmente una segunda porción de volumen expandido, desplazada con respecto a la primera porción de volumen expandido y próxima a la segunda característica terminal, y una segunda porción de transición ahusada que se extienda entre la segunda porción de volumen expandido y el extremo distal de la segunda característica terminal. La porción de volumen expandido puede tener forma de disco.

La porción de volumen expandido puede ser una primera porción de volumen expandido, y la estructura tubular puede comprender adicionalmente una segunda porción de volumen expandido, próxima a la segunda característica terminal. La primera porción de volumen expandido puede tener forma de disco, y la segunda porción de volumen expandido puede tener forma cilíndrica. La primera porción de volumen expandido y la segunda porción de volumen expandido pueden estar conectadas por un conector flexible, de tal manera que la primera y segunda porciones de volumen expandido puedan articularse entre sí.

La segunda porción de volumen expandido puede comprender, en algunos casos, una superficie terminal en forma de cono que esté fijada al conector. Adicionalmente, una pluralidad de ganchos puede estar dispuesta sobre la segunda porción de volumen de expansión, y pueden extenderse radial y axialmente hacia fuera desde la misma. Los ganchos pueden estar configurados para acoplarse con el tejido corporal cuando se desplace el dispositivo a lo largo de un eje central del dispositivo médico, en una dirección proximal.

Al menos una de la primera y segunda porciones de volumen expandido puede comprender un tejido de polímero dispuesto en la misma, y al menos una porción del tejido de polímero puede extenderse de manera sustancialmente perpendicular al eje. El tejido de polímero puede estar asegurado a una de las respectivas primera y segunda porciones de volumen expandido.

En algunas realizaciones, el dispositivo médico puede definir un extremo proximal y un extremo distal, y el extremo proximal de la primera característica terminal puede coincidir sustancialmente con el extremo proximal del dispositivo médico. El dispositivo médico puede estar configurado para ocluir un vaso sanguíneo, cavidad, orificio, defecto septal, o una luz corporal. Por ejemplo, el dispositivo médico puede estar configurado para ocluir el apéndice auricular izquierdo del corazón, e impedir que un trombo escape del mismo.

En algunos casos, la estructura tubular puede ser una primera estructura tubular, y el dispositivo médico puede comprender adicionalmente una segunda estructura tubular, que comprenda una segunda pluralidad de hilos trenzados. La segunda pluralidad de hilos trenzados puede estar constituida por un metal o por un polímero. Los hilos trenzados pueden comprender un metal que tenga propiedades elásticas, y/o los hilos trenzados pueden comprender una aleación con memoria de forma. La porción de volumen expandido puede termofijarse en un molde, para que memorice su estado expandido.

El dispositivo médico puede comprender adicionalmente un tejido polimérico, dispuesto dentro de la porción de volumen expandido, y el tejido polimérico puede ser poliéster.

En otras realizaciones, puede proporcionarse un dispositivo médico que esté configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración, hasta un estado expandido cuando se despliega desde el dispositivo de administración, para su administración a

una zona diana dentro de la luz corporal. El dispositivo médico puede comprender una estructura tubular, y una primera característica terminal. La estructura tubular puede comprender una pluralidad de hilos trenzados, pudiendo comprender cada hilo trenzado un extremo proximal de hilo y un extremo distal de hilo. La primera característica terminal puede tener un extremo proximal y un extremo distal, y la primera característica terminal puede estar configurada para recibir y asegurar los extremos proximales de hilo, a través del extremo proximal de la primera característica terminal. Adicionalmente, el extremo proximal de la primera característica terminal puede comprender una superficie terminal proximal, una superficie terminal distal, y una superficie circunferencial que se extiende entre las superficies terminales proximal y distal. La estructura tubular puede comprender una porción de volumen expandido, próxima a la primera característica terminal, y una porción de transición ahusada, que se extiende entre la porción de volumen expandido y el extremo proximal de la primera característica terminal. En el estado expandido, los extremos proximales de hilo pueden fijarse a la primera característica terminal, de manera que la porción de transición rodee sustancialmente la superficie circunferencial de la primera característica terminal, y solamente la superficie terminal proximal de la primera característica terminal, o una porción de la superficie terminal proximal, esté expuesta al flujo de fluido a través de la luz corporal.

En otras realizaciones más, puede proporcionarse un dispositivo médico que esté configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración, hasta un estado expandido cuando se despliega desde el dispositivo de administración, para su administración a una zona diana dentro de la luz corporal. El dispositivo médico puede incluir una estructura tubular que comprenda una pluralidad de hilos trenzados, y cada hilo trenzado puede comprender un extremo proximal de hilo y un extremo terminal de hilo. El dispositivo médico puede incluir adicionalmente una primera característica terminal que tenga un extremo proximal y un extremo terminal, en el que la primera característica terminal está configurada para recibir y asegurar los extremos proximales de hilo, a través del extremo proximal de la primera característica terminal. La estructura tubular puede comprender una porción de volumen expandido, próxima a la primera característica terminal, y una porción de transición ahusada, que se extiende entre la porción de volumen expandido y el extremo proximal de la primera característica terminal. En el estado expandido, los extremos proximales de hilo pueden fijarse a la primera característica terminal, de tal manera que los extremos proximales de hilo queden al menos parcialmente invertidos en el extremo proximal de la primera característica terminal.

En otras realizaciones más, se proporciona un procedimiento para fabricar un dispositivo médico a colocar en una luz corporal. El procedimiento incluye trenzar una pluralidad de hilos que definan unos extremos proximales de hilos, para formar una estructura tubular, y fijar una primera característica terminal que define un extremo proximal y un extremo distal a los extremos proximales de hilos, a través del extremo proximal de la primera característica terminal. El dispositivo médico puede estar configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración, hasta un estado expandido cuando se despliega desde el dispositivo de administración, para su administración a una zona diana dentro de la luz corporal. La estructura tubular puede comprender una porción de volumen expandido, próxima a la primera característica terminal, y una porción de transición ahusada, que se extiende entre la porción de volumen expandido y el extremo proximal de la primera característica terminal. En el estado expandido, la porción de volumen expandido de la estructura tubular puede definir un diámetro del volumen expandido. Adicionalmente, en el estado expandido, la porción de transición ahusada puede definir un primer diámetro de transición, próximo a la porción de volumen expandido, y un segundo diámetro de transición próximo al extremo proximal de la primera característica terminal. El primer diámetro de transición puede ser mayor que el segundo diámetro de transición, menor que el diámetro del volumen expandido, y estar dispuesto entre el segundo diámetro de transición y el diámetro del volumen expandido. El segundo diámetro de transición puede ser sustancialmente igual al diámetro de la primera característica terminal.

En otras realizaciones más, se proporciona un procedimiento para administrar un dispositivo médico. El procedimiento incluye proporcionar un dispositivo médico configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración, hasta un estado expandido cuando se despliega desde el dispositivo de administración, para su administración a una zona diana dentro de la luz corporal, en el que el dispositivo médico está configurado como se ha descrito anteriormente. Puede hacerse avanzar el dispositivo médico a través de una luz corporal hacia la zona diana, y desplegarse en la zona diana.

#### **Breve descripción de los dibujos**

Las anteriores características y ventajas de las realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada, de una realización preferida, en especial al considerar la misma con los dibujos adjuntos, en los que los mismos números se refieren a partes correspondientes en las diversas vistas.

- La FIG. 1 ilustra un dispositivo médico convencional, que incluye unas abrazaderas terminales sobresalientes;  
 La FIG. 2 es una vista lateral esquemática de un dispositivo médico, en un estado expandido de acuerdo con una realización ejemplar;  
 La FIG. 3 ilustra el crecimiento de tejido sobre el extremo proximal de un dispositivo médico implantado, de acuerdo con una realización ejemplar;  
 La FIG. 4 es una vista en perspectiva esquemática del dispositivo médico de la Fig. 2, en un estado expandido desde el extremo proximal, de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 5 es una vista lateral esquemática del dispositivo médico de la Fig. 2, en un estado contraído, de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 6 es una vista en sección transversal simplificada del dispositivo médico de la Fig. 2, de acuerdo con una realización ejemplar;

5 La FIG. 7 es una vista en sección transversal del dispositivo médico de la Fig. 2, de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 8 es una vista en sección transversal, en primer plano, de una primera característica terminal del dispositivo médico de acuerdo con una realización ejemplar;

10 La FIG. 9 ilustra un dispositivo médico que incluye un tejido de polímero, en cada una de la primer y segunda porciones de volumen expandido, de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 10 es una vista en sección transversal simplificada del dispositivo médico de la Fig. 6, en forma despiezada, de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 10A es una vista en perspectiva, en sección transversal, de la primera característica terminal del dispositivo médico de la Fig. 10, de acuerdo con una realización ejemplar;

15 La FIG. 11 ilustra el extremo proximal de un dispositivo médico de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 12 ilustra el extremo distal de un dispositivo médico de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 13 es una ilustración esquemática de un dispositivo médico, que incluye una primera y una segunda estructuras tubulares (una capa interior y una capa exterior) de acuerdo con una realización ejemplar;

20 La FIG. 14 ilustra un diagrama de flujo para un procedimiento de fabricación de un dispositivo médico, para la oclusión de una abertura anormal en una luz corporal;

La FIG. 15A es una ilustración esquemática de un dispositivo de administración, en una primera posición, de acuerdo con una realización ejemplar;

La FIG. 15B es una ilustración esquemática de un dispositivo de administración, en una segunda posición, de acuerdo con una realización ejemplar;

25 La FIG. 16 es una ilustración esquemática del dispositivo de administración de las Figs. 15A y 15B, que muestra el miembro de guía dispuesto dentro de la luz de un catéter de administración;

La FIG. 17 es una ilustración esquemática del dispositivo de administración de la Fig. 15A, acoplado al extremo proximal del dispositivo médico, de acuerdo con una realización ejemplar; y

La FIG. 18 ilustra un diagrama de flujo para un procedimiento de administración de un dispositivo médico.

### 30 **Descripción detallada**

A continuación, se describirán más detalladamente realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran algunas de las realizaciones de la invención, pero no todas. De hecho, la invención puede realizarse de muchas formas diferentes, y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan de manera que la presente divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables. Los números similares se refieren a miembros similares.

35

En general, se describen realizaciones de un dispositivo médico que proporcionan una característica terminal, que está rebajada dentro de una porción de transición ahusada que está formada en un respectivo extremo del dispositivo médico, de tal manera que la característica terminal no sobresalga del respectivo extremo del dispositivo. De esta manera, el dispositivo médico puede desplegarse de forma segura y sencilla en zonas diana de determinadas ubicaciones del sistema vascular del paciente, pudiendo producirse el flujo sanguíneo a través de uno o ambos extremos al proporcionar una configuración de superficie que facilita la cobertura de tejido, al tiempo que se reduce el riesgo de una embolia trombótica. Por ejemplo, en dispositivos convencionales, tales como el dispositivo 10 mostrado en la Fig. 1, puede disponerse una abrazadera terminal 20 en un extremo proximal del dispositivo médico, que sobresale hacia fuera desde la estructura trenzada 30. Como resultado, puede interrumpirse el flujo sanguíneo en la dirección de la flecha 40, en el área de la abrazadera terminal 20. Debido a la superficie lisa de la abrazadera, y a su localización en la corriente de flujo sanguíneo, puede ser que el crecimiento de tejido en la abrazadera no se produzca tan rápidamente como ocurre sobre otras superficies del dispositivo. Siempre existe el riesgo de formación de coágulos sobre las superficies del dispositivo antes de la incorporación del tejido, por lo que pueden recetarse medicamentos anticoagulantes para proteger al paciente durante un período temporal, hasta que se complete la cobertura del tejido. Pueden formarse embolismos y desprenderse de las superficies descubiertas, y pueden desplazarse a través del sistema vascular del paciente, sometiendo al paciente a un riesgo, por lo que es preferible contar con superficies del dispositivo en las que se facilite la cobertura del tejido. Otros ejemplos de dispositivos médicos se proporcionan en la Publicación de Estados Unidos n.º US 2009/0171386, titulada "Percutaneous Catheter Directed Intravascular Occlusion Devices".

50

Por consiguiente, las realizaciones del dispositivo médico 100, tal como se muestra en la Fig. 2, están configuradas de tal manera que uno o ambos extremos 110, 120 del dispositivo fomenten la formación de tejido, sustancialmente a través de toda el área del correspondiente extremo que esté expuesto al flujo sanguíneo, de tal manera que pueda minimizarse el riesgo de una embolia trombótica. En la Fig. 3 se proporciona una ilustración de un dispositivo que se ha situado durante un periodo de tiempo en una luz corporal, en una zona diana, mostrándose el crecimiento del tejido 50 al menos sobre el extremo proximal 110 del dispositivo. Adicionalmente, las realizaciones de la presente divulgación proporcionan la fijación de la característica o características terminales, de tal manera que se faciliten la expansión y contracción radiales del dispositivo médico a medida que se desplaza el mismo entre un estado contraído y uno expandido, en comparación con los dispositivos convencionales, como se describe con más detalle

60

a continuación.

Debe comprenderse que el uso del término "zona diana" no pretende ser limitativo, ya que el dispositivo médico puede configurarse para tratar cualquier zona diana, tal como una anomalía, un vaso sanguíneo, un órgano, una abertura, una cámara, un canal, un orificio, una cavidad, o similar, situado en cualquier parte del cuerpo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "anormalidad vascular" no pretende ser limitativo, ya que el dispositivo médico puede configurarse para puentear o soportar de otra manera diversas anomalías vasculares. Por ejemplo, la anomalía vascular podría ser cualquier anomalía que afecte la forma de la luz original, tal como un LAA, un defecto del tabique interauricular, una lesión, una disección de un vaso sanguíneo, o un tumor. Las realizaciones del dispositivo médico pueden ser útiles, por ejemplo, para ocluir un LAA, un ASD, un VSD o un PDA, como se ha indicado anteriormente. Adicionalmente, el término "luz" tampoco pretende ser limitativo, dado que la anomalía vascular puede estar situada en diversas localizaciones dentro del sistema vascular, tal como un vaso sanguíneo, una arteria, una vena, un conducto, un órgano, una cavidad, o similar. Para facilitar la explicación, los ejemplos utilizados en el presente documento se refieren a la oclusión de un LAA. Tal como se usa en la presente memoria, el término "proximal" se refiere a la parte del dispositivo médico, o del dispositivo de administración, que esté situada más cerca del operario, y el término "distal" se refiere a la parte del dispositivo médico, o dispositivo de administración, que esté situada más lejos del operario en un momento dado en el que se esté administrando el dispositivo médico a través del dispositivo de administración.

De acuerdo con una realización de la presente descripción para formar el dispositivo médico 100, pueden trenzarse entre sí múltiples hilos para formar una estructura tubular. Aunque los hilos se describen como trenzados, debe comprenderse que, de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente divulgación, el dispositivo médico 100 puede formarse por trenzando, entretejido, tricotado, o combinando de otro modo materiales filamentosos entre sí, por ejemplo usando una máquina convencional de trenzado. Estos materiales filamentosos pueden incluir, por ejemplo, fibras, hilo, hebras, cables, alambres metálicos, monofilamentos poliméricos o hilos multifilamento, y combinaciones de estos materiales, cualquiera de los cuales se denominará "hilos" en la presente memoria, y dichos términos pueden usarse indistintamente. Los hilos pueden comprender cualquier material, tal como materiales naturales, polímeros, metales, aleaciones metálicas, o combinaciones de los mismos. Los hilos pueden trenzarse para que tengan una pasada y un paso predeterminados, para definir aberturas o fenestraciones de manera que se varíe la impedancia del flujo sanguíneo a través de las mismas.

En algunos casos, pueden usarse otras técnicas para formar la estructura tubular. Por ejemplo, la estructura tubular podría recortarse o cortarse con láser a partir de un tubo para formar una geometría intersticial, o la estructura tubular podría comprender un material oclusivo acoplado a una estructura de plataforma, o una pluralidad de tiras de un miembro tubular que se acoplen entre sí, por ejemplo por pegado. Adicionalmente, debe comprenderse que el dispositivo médico 100 puede comprender una o más capas de material oclusivo, por lo que el dispositivo médico puede incluir diversos materiales oclusivos capaces de inhibir el flujo sanguíneo a través del mismo, al menos parcialmente, con el fin de facilitar la formación de trombos.

De acuerdo con una realización, el material oclusivo de la estructura tubular 130 mostrada en la Fig. 4 es un tejido metálico, que incluye una pluralidad de hilos 135, tal como dos conjuntos de hilos generalmente helicoidales y esencialmente paralelos, teniendo los hilos de un conjunto un "sentido", o una dirección de giro, opuesto al del otro conjunto.

El paso de los hilos 135 (el ángulo definido entre las vueltas de los hilos y el eje del trenzado), y la pasada del tejido (el número de cruces de hilo por unidad de longitud), pueden ajustarse según se desee para una aplicación particular. Los hilos de alambre del tejido metálico utilizado en una realización del presente procedimiento pueden estar formados por un material que sea elástico y que, al mismo tiempo, pueda tratarse térmicamente para fijarlo sustancialmente en una forma deseada. Algunos materiales que pueden resultar adecuados para este propósito incluyen una aleación de baja expansión térmica basada en cobalto, que en el sector se conoce como Elgiloy, "superaleaciones" de alta resistencia a alta temperatura a base de níquel, comercializadas por Haynes International con el nombre comercial Hastelloy, aleaciones a base de níquel térmicamente tratables, comercializadas por International Nickel con el nombre Incoloy, y una serie de diferentes tipos de acero inoxidable. A la hora de elegir un material adecuado para los hilos de alambre, una consideración importante será que los alambres retengan una cantidad adecuada de la deformación inducida por la superficie de moldeo (como se describe más adelante), al verse sometidos a un tratamiento térmico predeterminado, y que regresen elásticamente a dicha forma moldeada tras una deformación sustancial.

Una clase de materiales que cumple con estas cualificaciones son las denominadas aleaciones con memoria de forma. Una aleación particular con memoria de forma que puede utilizarse es Nitinol. Las aleaciones de Nitinol también son altamente elásticas, y se dice que son "superelásticas" o "pseudoelásticas". Esta elasticidad puede permitir que el dispositivo regrese a una configuración expandida preestablecida, para su despliegue, tras pasar en su forma distorsionada a través de un catéter de administración. Adicionalmente, otros materiales adecuados incluyen aquellos que son compatibles con la resonancia magnética (MRI), ya que algunos materiales pueden causar calor o generar un par a consecuencia de la realización de una MRI, y algunos materiales pueden distorsionar la imagen de la resonancia magnética. Así, pueden emplearse materiales metálicos y/o no metálicos que reduzcan o eliminen estos problemas potenciales como resultado del uso de una MRI. Otros ejemplos de

materiales y de procedimientos de fabricación de dispositivos médicos, con propiedades de memoria de forma, se proporcionan en la Solicitud de Estados Unidos n.º 2007/0265656, titulada "Multi-layer Braided Structures for Occluding Vascular Defects".

5 En algunas realizaciones, pueden emplearse una o más capas de tejido para formar un dispositivo médico, como se describe con mayor detalle a continuación. Por ejemplo, podrían tejerse dos capas de tejido metálico por separado para formar estructuras tubulares, disponiendo una estructura tubular coaxialmente dentro de la segunda estructura tubular. Para un análisis adicional referente a un dispositivo trenzado de capas múltiples, y a técnicas para fabricar tal dispositivo, véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos con n.º de Publicación 2007/0168019, de Amplatz y col.

10 La estructura tubular 130 que se utiliza para fabricar dispositivos médicos 100 de acuerdo con una realización de la presente divulgación puede usar hilos de alambre, cuyo diámetro esté en el intervalo de entre 38,1 micras y 127 micras, preferentemente en el intervalo de entre 76,2 micras y 114,3 micras. El número de hilos en el trenzado tubular puede variar de 36 a 144, pero preferentemente está en el intervalo de 72 a 144. El recuento de la trenza puede estar en el intervalo de entre 30 y 100. Así, el tejido puede tener un área media entre las fibras de soporte de  
15 entre aproximadamente 0,0016 cm<sup>2</sup> y 0,25 cm<sup>2</sup>.

Una vez que se obtiene una estructura tubular de tamaño apropiado, podrá deformarse el tejido para que se ajuste generalmente a una superficie de un miembro de moldeo. Por ejemplo, puede deformarse la estructura tubular 130 para que defina una o más porciones 180, 185 de volumen expandido, como se muestra en la Fig. 4. La deformación del tejido reorientará las posiciones relativas de los hilos de alambre del tejido metálico, desde su orden inicial a una  
20 segunda configuración reorientada. La forma del miembro de moldeo deberá seleccionarse de manera que el tejido se deforme sustancialmente a la forma del dispositivo médico deseado, en su estado no retenido. Una vez que se ha montado el miembro de moldeo, y el tejido metálico se ha conformado generalmente a una superficie de moldeo de dicho miembro, puede someterse el tejido a un tratamiento térmico mientras permanece en contacto con dicha superficie de moldeo. Después del tratamiento térmico, puede eliminarse el contacto del tejido con el miembro de  
25 moldeo, y debería conservar sustancialmente su forma en un estado deformado.

De esta manera, puede formarse un dispositivo médico 100 que está configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración (tal como un catéter, que se representa con líneas discontinuas en la Figura 5), hasta un estado expandido cuando se despliega desde el dispositivo de administración para su administración a una zona diana, situada dentro de la luz corporal (mostrada en la Figura 2). En el estado contraído, el dispositivo médico 100 puede definir una longitud  $L_c$ , y en el estado expandido el dispositivo médico puede definir una longitud  $L_e$ . Puede desplazarse el dispositivo médico 100 al estado contraído, por ejemplo, separando entre sí los extremos 110, 120 del dispositivo y/o aplicando una restricción radial en el dispositivo. En otras palabras, como se muestra en la Fig. 5, la aplicación de una fuerza de tracción  $F$  en los extremos del dispositivo 100 puede servir para aplastar el diámetro exterior total  $D_e$  del dispositivo, de tal manera que pueda alcanzar un diámetro reducido  $D_c$ , permitiendo que una luz de un dispositivo de administración reciba el dispositivo en el estado contraído (Figura 5), para su administración a la zona diana. Así, en este ejemplo, el dispositivo de administración (por ejemplo, un catéter) aplica la restricción radial para mantener el dispositivo médico 100 en el estado contraído.

Sin embargo, el dispositivo médico 100 puede configurarse de tal manera que, cuando se elimine la restricción radial, el dispositivo puede expandirse automáticamente al estado expandido que se muestra en la Fig. 2. Por ejemplo, a medida que se desenfunde del dispositivo de administración el dispositivo médico 100, las porciones del dispositivo médico que ya no estén constreñidas por el dispositivo de administración pueden expandirse automáticamente y regresar libremente al estado expandido, y una vez que se haya desplegado completamente desde el dispositivo de administración el dispositivo médico en un punto próximo a la zona diana, el dispositivo médico asumirá al menos parcialmente el estado expandido. Por ejemplo, el diámetro del vaso sanguíneo o el diámetro de la abertura en la que se inserte el dispositivo médico 100 pueden limitar el regreso al estado completo expandido.

Así, puede aplastarse un dispositivo médico que tenga una forma predeterminada al estirar longitudinalmente el dispositivo médico (como se ilustra en la figura 5), para insertar el dispositivo en la luz de un dispositivo de administración (por ejemplo, un catéter guía o una vaina de administración). Luego, puede posicionarse el dispositivo de administración y hacer avanzar el mismo por el cuerpo de un paciente, de tal manera que el extremo distal del dispositivo de administración quede adyacente a la zona diana (por ejemplo, abarcando una abertura anormal). El dispositivo médico 100 puede hacerse avanzar, a través del dispositivo de administración, de tal manera que el extremo distal del dispositivo médico quede cerca del extremo distal del dispositivo de administración. Así, a medida que se despliega el dispositivo médico desde el extremo distal del dispositivo de administración, el diámetro del dispositivo médico podrá expandirse por sí mismo en la zona diana, por ejemplo para ocluir la abertura anormal situada en el sistema vascular del paciente.

En la Fig. 6 se muestra una sección transversal simplificada de una realización del dispositivo médico, con una sección transversal más detallada que representa los hilos trenzados a partir de los cuales se forma la estructura tubular mostrada en la Fig. 7. En la Fig. 10 se muestra una vista en despiece simplificado del dispositivo médico 100.

Con referencia a las Figs. 4, 6, 7 y 10, las realizaciones del dispositivo médico 100 comprenden una estructura tubular 130, que comprende una pluralidad de hilos trenzados 135 que incluyen unos extremos proximales 137 de hilo. Se proporciona una primera característica terminal 140, que incluye un extremo proximal 142 y un extremo distal 144. La primera característica terminal 140 puede estar configurada para recibir y asegurar los extremos proximales 137 de hilo, por el extremo proximal de la primera característica terminal. En algunos casos, como se muestra en las Figs. 8 y 10, la primera característica terminal 140 puede incluir un casquillo interior 160 (por ejemplo, un casquillo de acero inoxidable) en el que esté formada una luz interior 162, y sobre una superficie interior del casquillo interior roscado 160 pueden estar definidas unas roscas interiores 164, para recibir unas correspondientes roscas de un alambre de empuje de un sistema de administración, por ejemplo. La pluralidad de hilos 135 puede colocarse alrededor del casquillo interior roscado 160, como se muestra, y alrededor del casquillo interior 160 puede disponerse otro casquillo exterior 170 de mayor diámetro (por ejemplo, un casquillo de aleación de platino/iridio), de tal manera que los extremos proximales 137 de los hilos trenzados 135 queden asegurados (por ejemplo, acuñados firmemente) entre los casquillos interior y exterior 160, 170. Entonces pueden asegurarse los extremos proximales 137 de los hilos trenzados 135, por ejemplo, mediante soldadura por láser, de manera que se cree una soldadura 165 para fusionar tanto el casquillo interior 160 como el casquillo exterior 170 con los hilos 135. Luego puede invertirse el trenzado (por ejemplo, invirtiendo la dirección del trenzado) de manera que, cuando se forme el dispositivo médico 100, la primera característica terminal 140 esté rebajada desde el extremo proximal 110 del dispositivo, como se muestra, y sea interior al dispositivo médico.

Con referencia a la Fig. 10, la primera característica terminal 140 puede comprender una banda marcadora 172 en una superficie exterior del casquillo exterior 170, que esté configurada para facilitar la colocación del dispositivo médico 100 en la zona diana. Por ejemplo, la banda marcadora 172 puede incluir un material radiopaco, tal como una aleación de platino iridio, para permitir que un médico visualice la ubicación del dispositivo médico 100 (y, más en particular, la ubicación del extremo proximal 110 del dispositivo médico) dentro del cuerpo usando radiofluoroscopia, para facilitar la administración y la colocación apropiadas del dispositivo. Sin embargo, en algunos casos, el casquillo exterior 170 está fabricado con un material radiopaco, de tal manera que el casquillo sirva como banda marcadora.

Con referencia de nuevo a las Figs. 4, 6, 7 y 10, la estructura tubular 130 puede comprender una porción 180 de volumen expandido, próxima a la primera característica terminal, y una porción 190 de transición ahusada que se extienda entre la porción 180 de volumen expandido y el extremo proximal 142 de la primera característica terminal 140. Por ejemplo, la inversión del trenzado en el extremo proximal 142 de la primera característica terminal 140 (Fig. 8) puede servir para crear la porción 190 de transición ahusada. En el estado expandido (por ejemplo, el que se muestra en la Fig. 2), la porción 180 de volumen expandido de la estructura tubular puede tener un diámetro  $D_e$  de volumen expandido, y la porción 190 de transición ahusada puede definir un primer diámetro  $D_1$  de transición cerca de la porción de volumen expandido, y un segundo diámetro  $D_2$  de transición cerca del extremo proximal 142 de la primera característica terminal 140. Como se muestra, el primer diámetro  $D_1$  de transición puede ser mayor que el segundo diámetro  $D_2$  de transición, pero menor que el diámetro  $D_e$  de volumen expandido. Adicionalmente, el primer diámetro  $D_1$  de transición puede estar dispuesto entre el segundo diámetro  $D_2$  de transición y el diámetro  $D_e$  de volumen expandido, y el segundo diámetro  $D_2$  de transición puede ser sustancialmente igual a un diámetro de la primera característica terminal 140.

La porción 190 de transición ahusada puede estar configurada de manera que el segundo diámetro  $D_2$  de transición esté dimensionado para permitir el crecimiento de tejido, sobre el extremo proximal 110 del dispositivo médico 100, como se muestra en la Fig. 3. Dicho de manera diferente, debido a que el extremo proximal 142 de la primera característica terminal 140 coincide sustancialmente con el extremo proximal 110 del dispositivo médico 100, el extremo proximal 110 del dispositivo médico tiene una superficie lisa pequeña (por ejemplo, en comparación con la abrazadera terminal sobresaliente 20 del dispositivo médico 10 convencional mostrado en la Fig. 1) que permite y facilita el rápido crecimiento del tejido sobre la superficie, para minimizar la posibilidad de que un émbolo trombótico se desprenda del dispositivo. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 10A, la primera característica terminal 140 puede incluir una superficie terminal proximal 145, una superficie terminal distal (no visible), y una superficie circunferencial 146 que se extienda entre las superficies proximal y distal. Debido a la forma en la que se aseguran los extremos proximales de hilo a la primera característica terminal (como se representa en las figuras), la porción 190 de transición rodea sustancialmente la superficie circunferencial, de manera que solamente la superficie terminal proximal (o una porción de la superficie terminal proximal) de la primera característica terminal 140 quede expuesta al flujo de fluido, a través de la luz corporal.

Con referencia a las Figs. 6 y 7, el dispositivo médico 100 puede comprender adicionalmente una segunda característica terminal 150, que esté configurada para recibir y asegurar los extremos distales 138 de hilo (Fig. 6) de la pluralidad de hilos trenzados. La segunda característica terminal 150 puede definir, por ejemplo, un extremo proximal 152 y un extremo distal 154, y el extremo proximal 152 de la segunda característica terminal 150 puede definir una abertura, al menos parcialmente pasante. La abertura en el extremo proximal 152 de la segunda característica 150 puede estar configurada para recibir los extremos distales 138 de hilo, y puede asegurarlos entre sí y/o a la segunda característica terminal 150. Por ejemplo, la segunda característica terminal 150 puede estar configurada para sujetar entre sí los extremos distales 138 de hilo por fijación, soldadura, soldeo con aleaciones, soldadura fuerte, o adhiriéndolos de otra manera entre sí y/o a la segunda característica terminal 150. La segunda característica terminal 150 puede incluir también una banda marcadora 173 (Fig. 10), para ayudar a localizar el



extremo distal 120 del dispositivo médico 100, como se ha indicado anteriormente, con respecto a la primera característica terminal 140. En las Figs. 11 y 12 se muestran las vistas de los extremos proximal y distal 110, 120 del dispositivo médico.

5 Sin embargo, en algunas realizaciones no mostradas, la segunda característica terminal 150 puede configurarse de manera similar a la primera característica terminal 140, en el sentido de que la segunda característica terminal 150 puede configurarse para recibir y asegurar los extremos distales 138 de hilo, mediante el extremo distal 154 de la segunda característica terminal. Así, el extremo distal 154 de la segunda característica terminal 150 puede coincidir sustancialmente con el extremo distal 120 del dispositivo médico 100, lo que puede permitir que el tejido crezca sobre la superficie del extremo distal 120 sin que se formen trombos, como se ha indicado anteriormente con respecto a la primera característica terminal 140. Tal configuración, tanto para la primera característica terminal 140 como para la segunda característica terminal 150, puede resultar especialmente útil en aquellos casos en los que tanto el extremo proximal 110 como el extremo distal 120 del dispositivo médico 100 vayan a verse expuestos a un flujo sanguíneo transversal.

15 El dispositivo médico 100 puede tener diversas configuraciones, dependiendo de factores tales como el tipo de anomalía a ocluir, la ubicación de la zona diana, el estado del sistema vascular del paciente, y las preferencias del médico. Por ejemplo, en la realización representada en la Fig. 7, el dispositivo médico 100 tiene una porción 180 de volumen expandido próxima a la primera característica terminal, que define al menos una superficie (en este caso, dos superficies 182, 184) que es sustancialmente perpendicular a un eje central A que se extiende entre la primera característica terminal 140 y la segunda característica terminal 150. Adicionalmente, la porción 180 de volumen expandido puede ser una primera porción de volumen expandido, y puede proporcionarse una segunda porción 185 de volumen expandido próxima a la segunda característica terminal 150, que esté desplazada axialmente con respecto a la primera porción 180 de volumen expandido. En algunos casos, como se ha indicado anteriormente, la porción 190 de transición ahusada puede ser una primera porción de transición, y puede haber definida una segunda porción de transición que se extienda entre la segunda porción 185 de volumen expandido y la segunda característica terminal 150 (no mostrada).

20 Como se representa en la Fig. 7, la porción 180 de volumen expandido puede tener una forma general de disco, por ejemplo, para facilitar el mantenimiento del dispositivo médico 100 en su posición en la zona diana, como se describe con mayor detalle a continuación. En algunos casos, la segunda porción 185 de volumen expandido puede ser una porción de forma generalmente cilíndrica, que esté dispuesta axialmente hacia la segunda característica terminal 150 (por ejemplo, distalmente desde la primera característica terminal 140 y/o la primera porción 180 de volumen expandido). En algunos casos, la segunda porción 185 de volumen expandido puede estar dimensionada de modo que tenga un diámetro ligeramente mayor (por ejemplo, aproximadamente un 10-30 %), que el diámetro interior del vaso sanguíneo, cavidad, o luz a ocluir. Este dimensionamiento puede estar destinado a facilitar el anclaje del dispositivo, para evitar el desprendimiento.

30 Al mismo tiempo, la primera porción 180 de volumen expandido del dispositivo 100 puede tener un diámetro destinado a hacer tope contra la pared adyacente, que rodea la abertura anormal, para evitar el movimiento del dispositivo hacia la segunda porción 185 de volumen expandido y para ayudar a sellar la abertura. Por ejemplo, la primera porción 180 de volumen expandido puede estar sobredimensionada de manera que recubra el ostium o abertura del LAA, y de manera que esté situada adyacente a la pared auricular y en contacto a ras con la misma. El diámetro de la segunda porción de volumen expandido puede ser menor que el diámetro de la primera porción de volumen, para encajar en el LAA. La primera porción 180 de volumen expandido también puede ser flexible, para poder adaptarse a la curvatura de la pared auricular en aplicaciones para LAA, o a otras estructuras vasculares en otras aplicaciones. Aunque anteriormente se ha descrito y mostrado en las figuras una configuración de la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, pueden usarse otras configuraciones y tamaños diversos dependiendo de la aplicación, o de la dolencia particular a tratar. Por ejemplo, una o ambas porciones 180, 185 de volumen expandido pueden ser discos planos o discos que tengan un extremo distal convexo, o el dispositivo puede incluir una porción cilíndrica central, de menor diámetro, entre dos discos de mayor diámetro. Adicionalmente, la profundidad o grosor de la primera y/o segunda porciones de volumen expandido puede depender del espesor y número de capas utilizadas para fabricar el dispositivo médico 100.

40 En algunas realizaciones, la estructura tubular 130 puede incluir adicionalmente una porción flexible 188 de conexión, que se extienda entre la primera porción 180 de volumen expandido y la segunda 185 porción de volumen expandido y conecte las mismas. La porción flexible 188 de conexión puede definir, por ejemplo, un diámetro  $D_3$  de conexión más estrecho (Fig. 2) con respecto a los diámetros de la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, de manera que la primera porción 180 de volumen expandido pueda articular (por ejemplo, pivotar) con relación a la segunda porción 185 de volumen expandido. De esta manera, las posiciones relativas de la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido pueden ser ajustables, para dar cabida a diferentes zonas diana y configuraciones (por ejemplo, tamaño y ubicación) de las aberturas anormales a ocluir. Adicionalmente, la segunda porción 185 de volumen expandido puede definir una superficie cónica 189 desde la que extienda la porción 188 de conexión flexible, como se muestra en la Fig. 7. La superficie cónica puede permitir que la distancia entre la primera porción 180 de volumen expandido y la segunda porción 185 de volumen expandido varíe, y puede proporcionar así un modo de crear tensión entre las porciones de volumen expandido y unos ganchos de retención (descritos más adelante), para mantener la primera porción 180 de volumen expandido sobre el ostium y

mantener el dispositivo en su sitio.

Con referencia ahora a las Figs. 2 y 4, en algunas realizaciones el dispositivo médico 100 puede incluir unos ganchos 200 de retención. Los ganchos 200 de retención pueden fabricarse con alambre de Nitinol, dando forma de gancho a cada uno de sus extremos por termofijación, y dejando una curvatura 205 (Fig. 2) en el segmento central de la longitud del alambre, por ejemplo, una curvatura inferior a 180 grados aproximadamente, para crear dos ganchos interconectados. En algunos casos (no mostrados), los ganchos 200 también pueden extenderse al menos parcialmente dentro del dispositivo médico 100. En las realizaciones representadas, los ganchos 200 están dispuestos en la segunda porción 185 de volumen expandido y los extremos 210 de los ganchos 200 se extienden radialmente desde la segunda porción de volumen, y están orientados hacia la primera porción 180 de volumen expandido. Por ejemplo, los ganchos 200 pueden suturarse, tejerse, fijarse, o sujetarse de otro modo al tejido trenzado que forma la segunda porción 185 de volumen expandido.

De acuerdo con una realización, los alambres de los ganchos 200 pueden tener un diámetro de aproximadamente 76,2-177,8 micras y una longitud de 2-10 mm, y pueden ser lo suficientemente flexibles como para su carga posterior en un catéter de administración o su carga delantera si se introducen en una configuración enderezada. El dispositivo médico 100 puede tener cualquier número de ganchos 200 y, en algunos casos, pueden proporcionarse de tres a doce pares de ganchos, tal como ocho pares de ganchos. Así, los ganchos 200 pueden estar configurados para ayudar a retener el dispositivo médico 100 al resistir el movimiento del dispositivo en el vaso sanguíneo, en una dirección que provoque el enganche de los ganchos al tejido. En otras palabras, los ganchos 200 están configurados para engancharse al tejido corporal cuando el dispositivo médico 100 se desplace a lo largo de su eje A, en la dirección proximal. En la realización representada, los ganchos 200 no presentan púas para que el acoplamiento con el tejido sea reversible, al mover el dispositivo médico 100 en una dirección distal. Adicionalmente, en aplicaciones de LAA, por ejemplo, los ganchos 200 pueden estar configurados de modo que penetren en la pared del LAA, pero no se extiendan completamente a través de la pared del LAA. De este modo, los ganchos 200 pueden reducir la aparición de derrames, al no perforar y atravesar la pared del LAA.

En algunas realizaciones, los ganchos 200 pueden estar integrados con el dispositivo médico 100, por ejemplo si se aíslan hilos individuales de la estructura tubular 130 trenzada, se cortan, y se da forma de gancho sobresaliente hacia el exterior a una porción corta del alambre, situada adyacente al corte. Tal configuración puede proporcionar un dispositivo médico 100 que tenga un perfil significativamente menor, ya que no cuenta con material añadido (por ejemplo, ganchos separados) que aumente el diámetro general plegado  $D_c$  (Fig. 5) del dispositivo médico durante su paso a través de un catéter de administración. Adicionalmente, al usar ganchos 200 integrales no habrá materiales de sutura, o nudos de sutura adicionales, necesarios para sujetar los ganchos a la estructura tubular trenzada, lo que también resulta en un perfil reducido del dispositivo médico.

Como se ha indicado anteriormente, la segunda porción 185 de volumen expandido puede estar sobredimensionada, de manera que enganche con la luz del vaso sanguíneo, órgano corporal o similar, a ocluir. El dispositivo médico 100 puede mantenerse entonces en su sitio por la combinación del acoplamiento radial de la segunda porción 185 de volumen expandido, con la luz del vaso sanguíneo, órgano corporal o similar, y el acoplamiento de los ganchos 200 con la pared del vaso sanguíneo. Durante un periodo de tiempo relativamente corto, se formarán trombos en el dispositivo médico 100, y sobre el mismo, y ocluirán la luz. Aunque la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido pueden ser de diversos tamaños, de acuerdo con una realización, el diámetro de la primera porción de volumen expandido puede ser al menos aproximadamente un 10 % más grande que el de la segunda porción de volumen expandido.

Por ejemplo, en el caso de un dispositivo médico 100 que se implante dentro del LAA, puede situarse el dispositivo médico 100 de modo que la primera porción 180 de volumen expandido quede superpuesta al ostium del LAA, mientras que la segunda porción 185 de volumen expandido quede situada dentro del LAA. De este modo, la primera porción 180 de volumen expandido puede estar dimensionada y configurada para asegurar la implantación de la primera porción 180 de volumen expandido a una profundidad predeterminada dentro del LAA. A su vez, la segunda porción 185 de volumen expandido puede estar dimensionada y configurada para que se expanda automáticamente, y enganche con la pared del LAA, y los ganchos 200 pueden estar configurados para que penetren en la pared del LAA, como se explica a continuación. Con el tiempo, se formarán trombos en la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, y sobre las mismas, para ocluir el LAA.

En algunas realizaciones, con el fin de acelerar la oclusión del dispositivo médico 100, puede recubrirse el dispositivo médico con un agente trombogénico adecuado, al menos parcialmente, llenarse con una fibra (por ejemplo, un tejido polimérico), trenzarse con un mayor número de hilos, o puede incluir múltiples capas de hilos trenzados. Por ejemplo, el dispositivo médico 100 puede incluir una o más capas de un tejido polimérico 220, situadas dentro de la primera y/o segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, como se muestra en la Fig. 9. En particular, pueden dimensionarse y configurarse una o más capas del tejido polimérico 220 para su posicionamiento dentro de cada una de la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, de manera que el tejido polimérico se extienda sustancialmente perpendicular al eje A del dispositivo médico 100. Puede suturarse cada pieza de tejido polimérico 220 circunferencialmente alrededor de su periferia, y alrededor de la circunferencia interior de la primera y segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, respectivamente. El tejido polimérico 220 puede ser flexible y puede aplastarse fácilmente con el dispositivo médico 100, para su

administración a través de un catéter. De esta manera, la fibra entretejida (que, en algunas realizaciones, puede ser poliéster) puede adherirse a un coágulo, para retener el coágulo firmemente dentro del dispositivo a medida que forma la oclusión.

5 Aunque las realizaciones representadas en las Figs. 2 a 12 muestran un dispositivo médico que tiene una única capa de tejido trenzado (por ejemplo, una única estructura tubular 130), en algunos casos puede trenzarse una segunda pluralidad de hilos para formar una segunda estructura tubular, de modo que el dispositivo médico incluya una capa interior y una capa exterior. Con referencia a la Fig. 13, el dispositivo médico 100 puede incluir una capa interior 250 y una capa exterior 260, por ejemplo. La capa interior 250 puede estar dispuesta adyacente a la capa exterior 260 y, en algunos casos, la capa interior puede tener una forma diferente a la capa exterior. La primera y  
10 segunda porciones 180, 185 de volumen expandido, y la porción 188 de conexión, pueden estar formadas integralmente a partir de la misma estructura tubular.

En algunas realizaciones, puede establecerse el número de pasadas, o el número de cruces de hilo por unidad de longitud de las capas 250, 260, con los mismos valores predeterminados o con diferentes valores predeterminados. Por ejemplo, la capa interior 250 puede definir un primer número de pasadas, y la capa exterior 260 puede definir un  
15 segundo número de pasadas, en las que el segundo número de pasadas sea diferente del primer número de pasadas. Aunque el primer número de pasadas, trenzadas, puede ser diferente del segundo número de pasadas, trenzadas, el primer y segundo número de pasadas pueden seleccionarse de tal manera que la relación entre la reducción de diámetro y el alargamiento de la capa interior 250 sea sustancialmente igual a la relación entre la reducción de diámetro y el alargamiento de la capa exterior 260, a medida que el dispositivo médico 100 cambie  
20 entre los estados expandido y contraído. Por ejemplo, la relación entre la disminución del diámetro de la capa interior 250 y el aumento de la longitud de la capa interior 250 puede ser sustancialmente igual a la relación entre la disminución del diámetro de la capa exterior 260 y el aumento de la longitud de la capa exterior 260. Así, las porciones adyacentes de las capas interior y exterior 250, 260 pueden permanecer en sus posiciones adyacentes relativas, cuando el dispositivo médico 100 se desplace entre los estados expandido y contraído. De esta manera, la  
25 capa interior 250 y la capa exterior 260 del dispositivo médico 100 pueden aplastarse y expandirse cooperativamente, generalmente a la misma velocidad, lo que aumenta la estabilidad del dispositivo médico y facilita su administración al interior de la luz del vaso sanguíneo, y su posterior expansión automática. En aquellos casos en el que las capas interior y exterior tengan formas diferentes entre sí, el número de pasadas de cada capa puede seleccionarse de tal manera que, en el estado contraído y alargado cada capa tenga sustancialmente la misma  
30 longitud.

Adicionalmente, los ángulos helicoidales de hilo (por ejemplo, el ángulo formado entre el hilo y el eje longitudinal del mandril de trenzado, a medida que se aplica el hilo en el mandril) que se utiliza para trenzar la pluralidad de hilos de las capas interior y exterior 250, 260 pueden ser iguales, o diferentes. Los ángulos helicoidales pueden  
35 seleccionarse de tal manera que se trence la pluralidad de hilos de la capa interior 250 con un primer ángulo helicoidal, y se trence la pluralidad de hilos de la capa exterior 260 con un segundo ángulo helicoidal, para asegurar que la relación entre la reducción de diámetro y el alargamiento de la capa interior sea sustancialmente igual que la relación entre la reducción de diámetro y el alargamiento de la capa exterior, a medida que la al menos una capa se desplaza entre el estado expandido y el estado contraído. En aquellos casos en los que las capas interior y exterior tengan formas diferentes entre sí, puede seleccionarse el ángulo helicoidal de cada capa de manera que, en el  
40 estado alargado y contraído, cada capa tenga sustancialmente la misma longitud.

Como se ha indicado anteriormente, el movimiento uniforme que se produce entre las capas interior y exterior 250, 260 puede reducir el riesgo de que las capas se plieguen y se frunzan dentro del dispositivo médico 100, lo que de otro modo reduciría la eficacia de administración del dispositivo médico al aumentar su perfil y/o generar huecos entre las diversas capas de material, lo que puede provocar fugas.

45 La pluralidad de hilos que forman la segunda estructura tubular puede estar fabricada con el mismo material o con un material diferente que los hilos que forman la primera estructura tubular, descrita anteriormente. De este modo, los hilos de la segunda estructura tubular pueden comprender metal o un material polimérico. Por ejemplo, la segunda estructura tubular puede estar fabricada con acero inoxidable, otras aleaciones metálicas, aleaciones altamente elásticas, y/o aleaciones con memoria de forma, que sean a la vez elásticas y que puedan tratarse  
50 térmicamente para fijar sustancialmente una forma deseada, como se ha indicado anteriormente con respecto a la primera estructura tubular. Adicionalmente, a la hora de formar estructuras tubulares para ciertas aplicaciones, los materiales poliméricos pueden combinarse con otros materiales. Por ejemplo, el dispositivo médico 100 puede incluir una combinación de hilos de poliéster y alambre de acero inoxidable. Así, en algunas realizaciones, la pluralidad de hilos trenzados de la capa interior 250 puede incluir Nitinol, y la pluralidad de hilos trenzados de la capa exterior 260  
55 puede incluir un polímero, o viceversa.

En la Fig. 14 se resume un procedimiento para fabricar un dispositivo médico, para su colocación en una luz corporal, como se ha descrito anteriormente. En el Bloque 300, el procedimiento incluye trenzar una pluralidad de hilos que definen unos extremos proximales de hilo, para formar una estructura tubular, y fijar una primera característica terminal que define un extremo proximal y un extremo distal a los extremos proximales de hilo, a  
60 través del extremo proximal de la primera característica terminal, en el Bloque 310. Como se ha descrito anteriormente con referencia a las figuras, cerca de la primera característica terminal la estructura tubular puede

definir una porción de volumen expandido resiliente, moldeada y termofijada, y una porción de transición ahusada que se extiende entre la porción de volumen expandido y el extremo proximal de la primera característica terminal. En el estado expandido, la porción de volumen expandido de la estructura tubular puede definir un diámetro del volumen expandido, y la porción de transición ahusada puede definir un primer diámetro de transición cerca de la porción de volumen expandido, y un segundo diámetro de transición cerca del extremo proximal de la primera característica terminal. Como se ha descrito anteriormente e ilustrado en las figuras referenciadas, el primer diámetro de transición puede ser mayor que el segundo diámetro de transición, más pequeño que el diámetro del volumen expandido, y estar dispuesto entre el segundo diámetro de transición y el diámetro del volumen expandido. El segundo diámetro de transición puede ser sustancialmente igual al diámetro de la primera característica terminal. De esta manera, la primera característica terminal puede estar sustancialmente rodeada por la porción de transición ahusada, de tal manera que el extremo proximal de la primera característica terminal coincida sustancialmente con el extremo proximal del dispositivo médico.

Como se ha indicado anteriormente, puede fijarse a los extremos distales de hilo una segunda característica terminal que defina un extremo proximal y un extremo distal, Bloque 320. En algunos casos, la segunda característica terminal puede recibir los extremos distales de hilo a través del extremo proximal de la segunda característica, como se muestra en las figuras, mientras que, en otros casos, la segunda característica terminal puede recibir los extremos distales de hilo a través del extremo distal de la segunda característica terminal, de manera similar a la primera característica terminal, evitando de este modo también que la segunda característica terminal sobresalga desde el extremo distal del dispositivo médico. El dispositivo médico puede modificarse y configurarse de diversas otras formas, por ejemplo fijando ganchos de retención a la estructura tubular (por ejemplo, al exterior de la segunda porción de volumen expandido) (Bloque 330), incluyendo un tejido de polímero en una o más de las porciones de volumen expandido (Bloque 340), y/o revistiendo el dispositivo con un agente trombogénico (Bloque 350), como se ha descrito con mayor detalle anteriormente.

Con referencia ahora a las Figs. 15A, 15B, 16 y 17, puede proporcionarse un dispositivo 400 de administración para desplegar realizaciones del dispositivo médico 100 anteriormente descrito. El dispositivo 400 de administración puede incluir un alambre interior 410 de empuje, con un extremo distal 415 que defina roscas exteriores. Las roscas exteriores del alambre 410 de empuje pueden estar configuradas para enganchar con unas correspondientes roscas interiores 164 de la primera característica terminal 140 (mostrada en la Fig. 8), de manera que pueda sujetarse el dispositivo médico 100 de forma desmontable al dispositivo 400 de administración, para su administración y despliegue en la zona diana, como se ilustra en la Fig. 17.

El dispositivo 400 de administración puede incluir adicionalmente un miembro exterior 420 que defina una luz, a través de la cual se recibe el alambre interior 410 de empuje de manera deslizante. En otras palabras, el alambre interior 410 de empuje puede desplazarse axialmente dentro del miembro exterior 420, de tal manera que el alambre interior de empuje pueda desplazarse entre la posición mostrada en la Fig. 15A y la mostrada en la Fig. 15B, por ejemplo. Un extremo distal del miembro exterior 420 puede incluir un miembro 430 de guía, configurado para guiar el extremo proximal 110 del dispositivo médico hacia un extremo distal de una funda 440 de administración. En algunos casos, el miembro 430 de guía puede estar fabricado con un material polimérico. El miembro 430 de guía puede tener una superficie exterior ahusada, de tal manera que el diámetro  $D_d$  del miembro de guía sea, en su extremo distal, aproximadamente igual que (por ejemplo, ligeramente menor que) el diámetro interior de la vaina 440 de administración, y que el diámetro  $D_p$  del miembro de guía sea, en su extremo proximal, aproximadamente igual que (por ejemplo, ligeramente mayor que) el diámetro exterior del miembro exterior 420. Adicionalmente, como se muestra en la Fig. 17, el diámetro distal  $D_d$  del miembro de guía puede aproximarse al segundo diámetro  $D_2$  de transición de la porción 190 de transición, de manera que el ahusamiento de la porción 190 de transición y el del miembro de guía se correspondan generalmente entre sí. En algunos casos, tal como se muestra, la superficie exterior del miembro 430 de guía puede incluir unas ranuras o concavidades 431, que pueden servir para impedir que el ahusamiento del miembro de guía actúe como un émbolo que aspire aire dentro de la vaina 440 de administración, desde el extremo proximal, a medida que el dispositivo médico 100 avanza hacia el extremo distal 445. En otras palabras, las concavidades 431 pueden permitir que el fluido fluya a través de la vaina 440 de administración, de manera que haya una presión sanguínea positiva en la vaina de administración con respecto a la presión fuera del cuerpo.

La función del miembro 430 de guía puede ilustrarse mediante el siguiente ejemplo. Cuando se accede a una ruta tortuosa (por ejemplo, un vaso sanguíneo que incluya una o más curvas de radio pequeño), el alambre 410 de empuje y/o el miembro exterior 420 pueden desviarse a un lado de la vaina 440 de administración, una vez que se ha desplegado el dispositivo médico 100 (por ejemplo, una vez está fuera de la vaina 440 de administración, pero todavía unido al alambre 410 de empuje). En algunos casos, deberá volver a capturarse el dispositivo médico 100 dentro de la funda 440 de administración, para reposicionar el dispositivo médico en la zona diana, por ejemplo, o para reemplazar el dispositivo por uno de tamaño diferente. Cuando se desplaza el dispositivo médico 100 proximalmente (se acerca) al extremo distal 445 de la vaina 440 de administración durante la recaptura, puede ser que el dispositivo médico 100 no quede alineado axialmente con la luz de la vaina de administración (por ejemplo, como resultado de la curvatura del vaso sanguíneo dentro del cual está dispuesta la funda de administración). El miembro 430 de guía, en virtud de su forma ahusada, puede así alinear axialmente el extremo proximal 110 del dispositivo médico 100 más estrechamente con la luz de la vaina de administración, para permitir una recaptura más fácil y minimizar el riesgo de dañar el dispositivo médico durante la recaptura.

Por consiguiente, en la Fig. 18, se resume un procedimiento para administrar un dispositivo médico como el anteriormente descrito. El procedimiento incluye proporcionar un dispositivo médico, configurado según lo descrito anteriormente, en conexión con una o más de las Figs. 2-17, Bloque 500. Por ejemplo, el dispositivo médico puede incluir una estructura tubular que comprenda una pluralidad de hilos trenzados, que definan extremos proximales de hilo, y una primera característica terminal que defina un extremo proximal y un extremo distal, en el que la primera característica terminal está configurada para recibir y asegurar los extremos proximales de hilo a través del extremo proximal de la primera característica terminal. Como se ha descrito anteriormente, la estructura tubular puede definir una o más porciones de volumen expandido, y al menos una porción de transición ahusada.

El procedimiento de administración puede incluir adicionalmente hacer avanzar el dispositivo médico a través de la luz corporal, hacia la zona diana (Bloque 510), y desplegar el dispositivo médico en la zona diana (Bloque 520). En algunos casos, tal como se ha descrito anteriormente, el procedimiento puede incluir adicionalmente volver a capturar el dispositivo médico dentro de la envoltura de administración (Bloque 530), reposicionar un extremo distal del dispositivo de administración (Bloque 540), y reubicar el dispositivo médico (Bloque 550). Una vez que se ha posicionado el dispositivo médico en un lugar deseado, puede desacoplarse el dispositivo de administración del dispositivo médico (por ejemplo, desenroscando el dispositivo médico del alambre de empuje), y retirarlo de la luz corporal, dejando el dispositivo médico en posición en la zona diana, Bloque 560.

El procedimiento representado en la Fig. 14 y descrito anteriormente representa sólo un procedimiento de fabricación de un dispositivo médico, para su colocación en una luz corporal. De manera similar, el procedimiento representado en la Fig. 18 y descrito anteriormente sólo representa un procedimiento de administración de un dispositivo médico. En ciertas realizaciones, algunas de las etapas anteriormente descritas pueden modificarse o ampliarse adicionalmente. Además, en algunas realizaciones, pueden incluirse etapas adicionales opcionales, cuyos ejemplos se muestran con líneas discontinuas en las Figs. 14 y 18. Las modificaciones, adiciones, o ampliaciones de las etapas anteriores pueden efectuarse en cualquier orden y en cualquier combinación. Los procedimientos particulares de fabricación y de administración dependerán de la configuración deseada del dispositivo médico, de la anatomía del paciente, de la condición y la localización de la zona diana, de las preferencias del médico y/o de otras consideraciones.

En el presente documento se ha descrito la presente invención en detalle considerable, con el fin de cumplir con los Estatutos de Patente y para proporcionar a los expertos en la materia la información necesaria para aplicar los principios novedosos, y para construir y utilizar realizaciones ejemplares según sea necesario. Sin embargo, debe comprenderse que la invención puede llevarse a cabo con dispositivos específicamente diferentes, y que pueden lograrse diversas modificaciones sin apartarse del ámbito de la propia invención. Por ejemplo, las opciones que se muestran para una realización podrían aplicarse fácilmente a otras realizaciones, según resulte deseable para una aplicación particular, sin apartarse del ámbito de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico (100) que tiene un extremo proximal (110) y un extremo distal (120), configurado para expandirse automáticamente desde un estado contraído, en el que está retenido dentro de un dispositivo de administración, hasta un estado expandido en el que se despliega desde el dispositivo de administración, para administrar el mismo en una zona diana dentro de una luz corporal, comprendiendo el dispositivo médico:
- 5 una estructura tubular (130) que comprende una pluralidad de hilos trenzados (135), comprendiendo cada hilo trenzado un extremo proximal (137) de hilo y un extremo distal (138) de hilo;
- 10 una primera característica terminal (140), que define un extremo proximal (142) y un extremo distal (144), en el que el extremo proximal de la primera característica terminal (140) coincide sustancialmente con el extremo proximal (110) del dispositivo, y está configurado para recibir y fijar los extremos proximales (137) de hilo mediante el extremo proximal (142) de la primera característica terminal (140),
- 15 en el que la estructura tubular (130) comprende: una porción (180) de volumen expandido, próxima a la primera característica terminal (140) y en el mismo extremo del dispositivo que la primera característica terminal; y una porción (190) de transición ahusada, que se extiende entre la porción (180) de volumen expandido y el extremo proximal (142) de la primera característica terminal (140),
- 20 en el que, en el estado expandido, la porción (180) de volumen expandido de la estructura tubular (130) define un diámetro ( $D_e$ ) de volumen expandido y una superficie (182), sustancialmente perpendicular a un eje central (A) del dispositivo, y
- 25 en el que, en el estado expandido, la porción (190) de transición ahusada define un primer diámetro ( $D_1$ ) de transición cerca de la superficie perpendicular (182) de la porción (180) de volumen expandido, y un segundo diámetro ( $D_2$ ) de transición cerca del extremo proximal (142) de la primera característica terminal (140), en el que el primer diámetro ( $D_1$ ) de transición es mayor que el segundo diámetro ( $D_2$ ) de transición, es menor que el diámetro ( $D_e$ ) del volumen expandido, y está dispuesto entre el segundo diámetro ( $D_2$ ) de transición y el diámetro ( $D_e$ ) del volumen expandido, y en el que el segundo diámetro ( $D_2$ ) de transición es sustancialmente igual a un diámetro de la primera característica terminal (140).
2. El dispositivo médico de la Reivindicación 1, en el que el segundo diámetro ( $D_2$ ) de transición está dimensionado para facilitar el crecimiento del tejido sobre un extremo proximal (110) del dispositivo médico (100).
3. El dispositivo médico de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente una segunda característica terminal (150), configurada para recibir y fijar los extremos distales (138) de hilo de la pluralidad de hilos trenzados (135).
- 30 4. El dispositivo médico de la Reivindicación 3, en el que el eje central (A) se extiende entre la primera característica terminal (140) y la segunda característica terminal (150).
5. El dispositivo médico de la Reivindicación 4, en el que la porción (180) de volumen expandido define dos superficies (182, 184) que son sustancialmente perpendiculares al eje central (A).
- 35 6. El dispositivo médico de la Reivindicación 3, en el que la segunda característica terminal (150) define un extremo proximal (152) y un extremo distal (154), en el que la segunda característica terminal está configurada para recibir y asegurar los extremos distales (138) de hilo, mediante el extremo distal (154) de la segunda característica terminal (150).
- 40 7. El dispositivo médico de la Reivindicación 6, en el que la porción (180) de volumen expandido es una primera porción de volumen expandido y la porción (190) de transición ahusada es una primera porción de transición ahusada, en el que la estructura tubular (130) comprende adicionalmente una segunda porción (185) de volumen expandido, desplazada con respecto a la primera porción (180) de volumen expandido y próxima a la segunda característica terminal (150), y una segunda porción de transición ahusada que se extiende entre la segunda porción (185) de volumen expandido y el extremo distal (154) de la segunda característica terminal (150).
- 45 8. El dispositivo médico de la Reivindicación 6, en el que la porción (180) de volumen expandido tiene forma de disco.
9. El dispositivo médico de la Reivindicación 6, en el que la porción (180) de volumen expandido es una primera porción de volumen expandido, en el que la estructura tubular (130) comprende adicionalmente una segunda porción (185) de volumen expandido próxima a la segunda característica terminal (150).
- 50 10. El dispositivo médico de la Reivindicación 9, en el que la primera porción (180) de volumen expandido tiene forma de disco, y en el que la segunda porción (185) de volumen expandido tiene forma cilíndrica.
11. El dispositivo médico de la reivindicación 10, en el que la primera porción (180) de volumen expandido y la segunda porción (185) de volumen expandido están conectadas por un conector flexible (188), de tal manera que la primera y segunda porciones de volumen expandido puedan articular entre sí.

12. El dispositivo médico de la Reivindicación 11, en el que la segunda porción (185) de volumen expandido comprende una superficie terminal en forma de cono, fijada al conector (188).
13. El dispositivo médico de la Reivindicación 1, en el que el dispositivo médico (100) está configurado para ocluir un vaso sanguíneo, una cavidad, un orificio, un defecto septal, o una luz en el cuerpo.
- 5 14. El dispositivo médico de la Reivindicación 13, en el que el dispositivo médico (100) está configurado para ocluir el apéndice auricular izquierdo del corazón, y evitar que se desprendan trombos del mismo.
15. El dispositivo médico (100) de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el extremo proximal (142) de la primera característica terminal (140) comprende una superficie terminal proximal (145), una superficie terminal distal, y una superficie circunferencial (146) que se extiende entre la superficie terminal proximal y la superficie terminal distal,  
10 en el que, en el estado expandido, se aseguran los extremos proximales (137) de hilo a la primera característica terminal (140), de manera que la porción (190) de transición rodee sustancialmente la superficie circunferencial (146) de la primera característica terminal (140), y sólo la superficie terminal proximal (145) de la primera característica terminal (140), o una porción de la superficie terminal proximal (145) quede expuesta al flujo de fluido a través de la luz corporal.
- 15 16. El dispositivo médico (100) de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en el estado expandido, los extremos proximales (137) de hilo están asegurados a la primera característica terminal (140), de tal manera que los extremos proximales de hilo estén invertidos, al menos parcialmente, en el extremo proximal de la primera característica terminal.

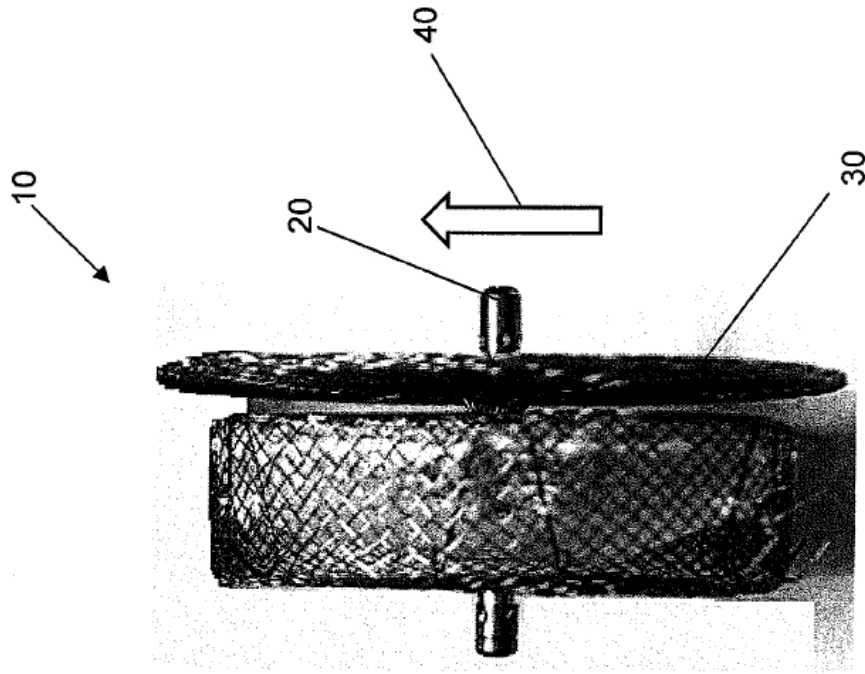
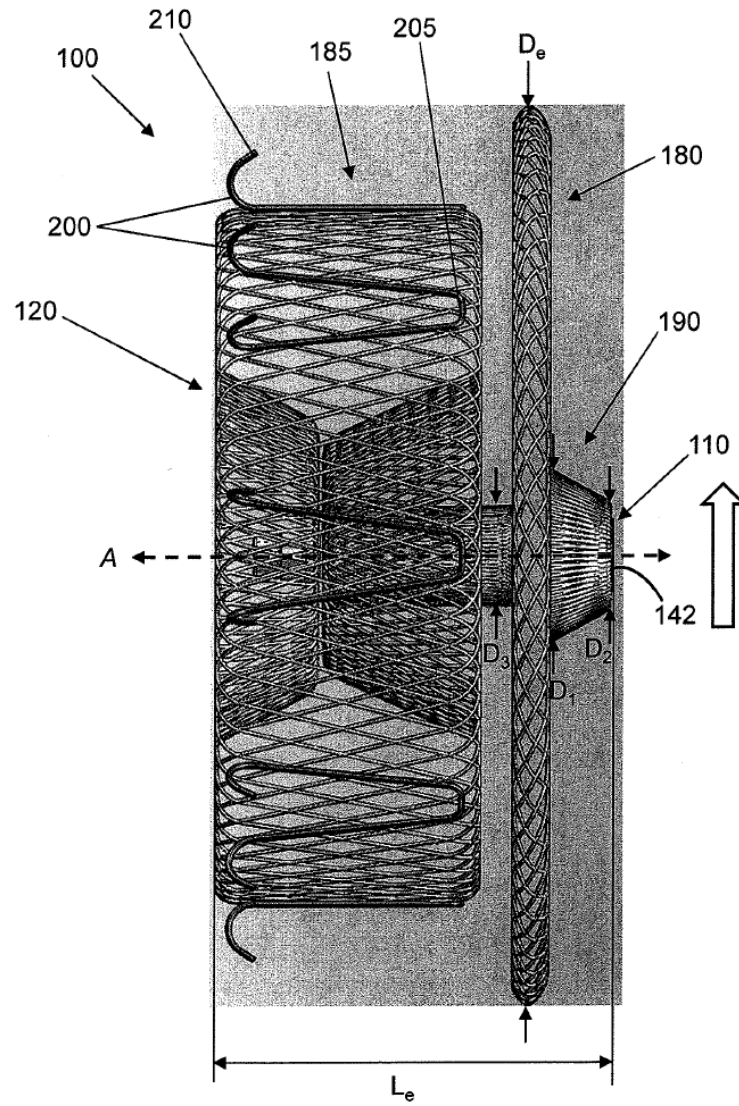


FIG. 1 (Técnica anterior)





**FIG. 2**

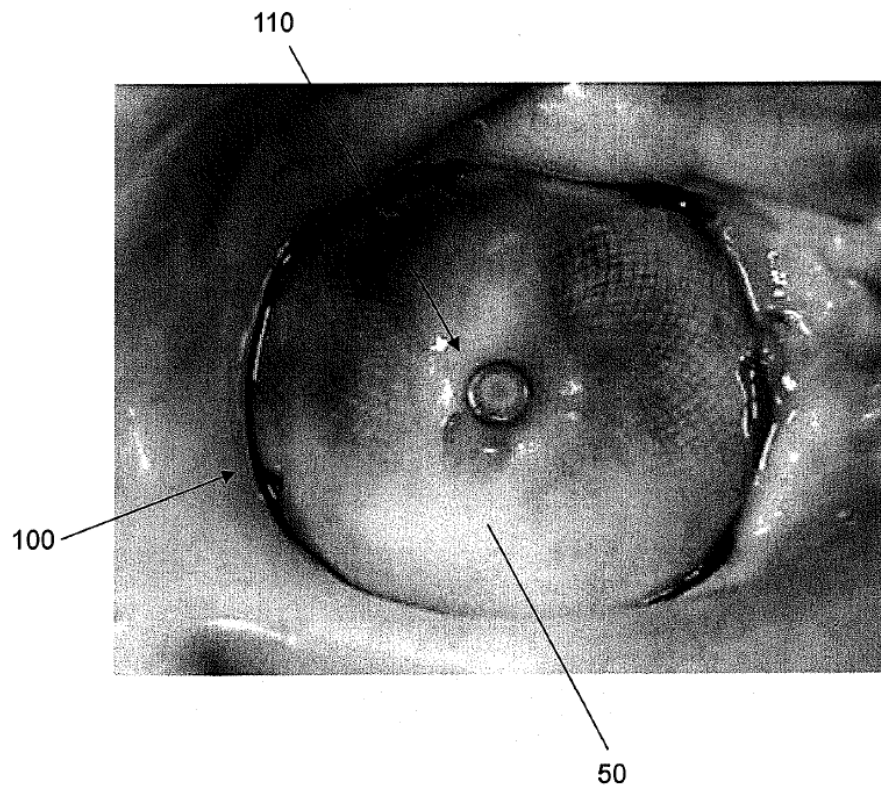


FIG. 3

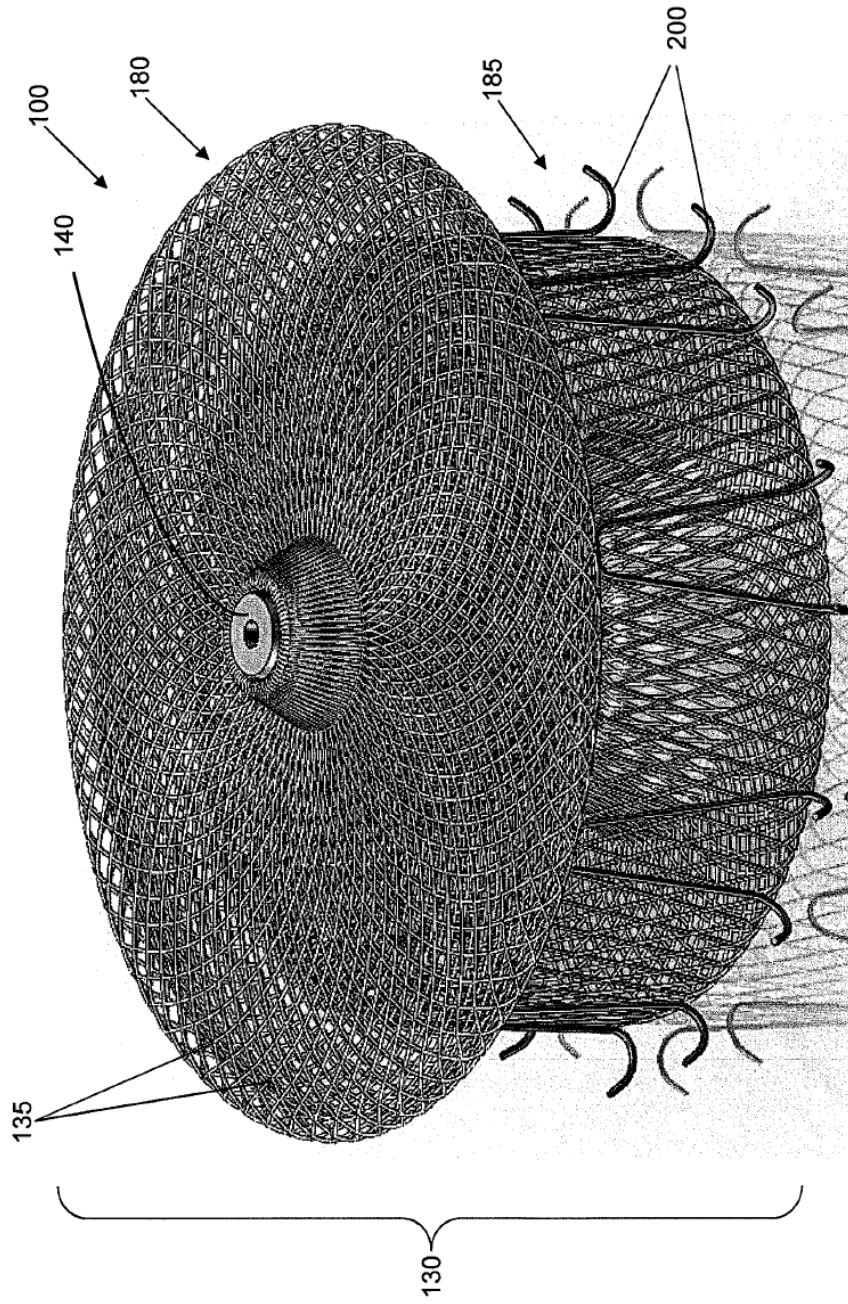


FIG. 4

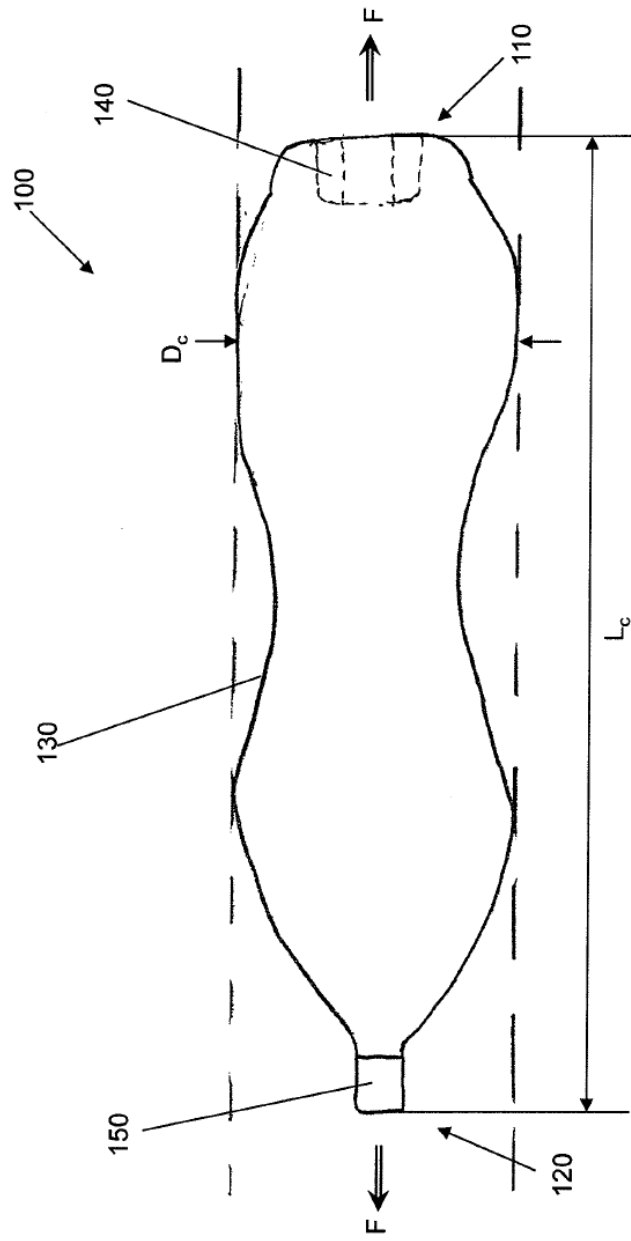
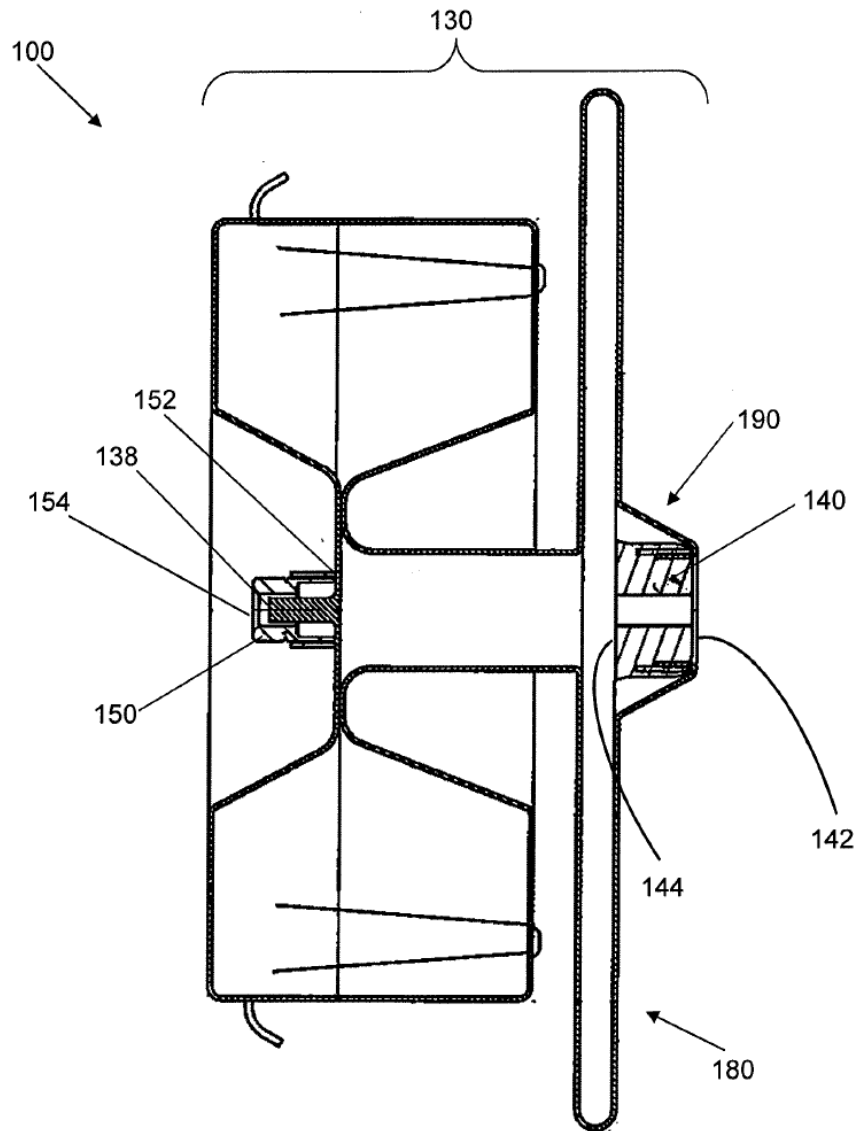


FIG. 5



**FIG. 6**

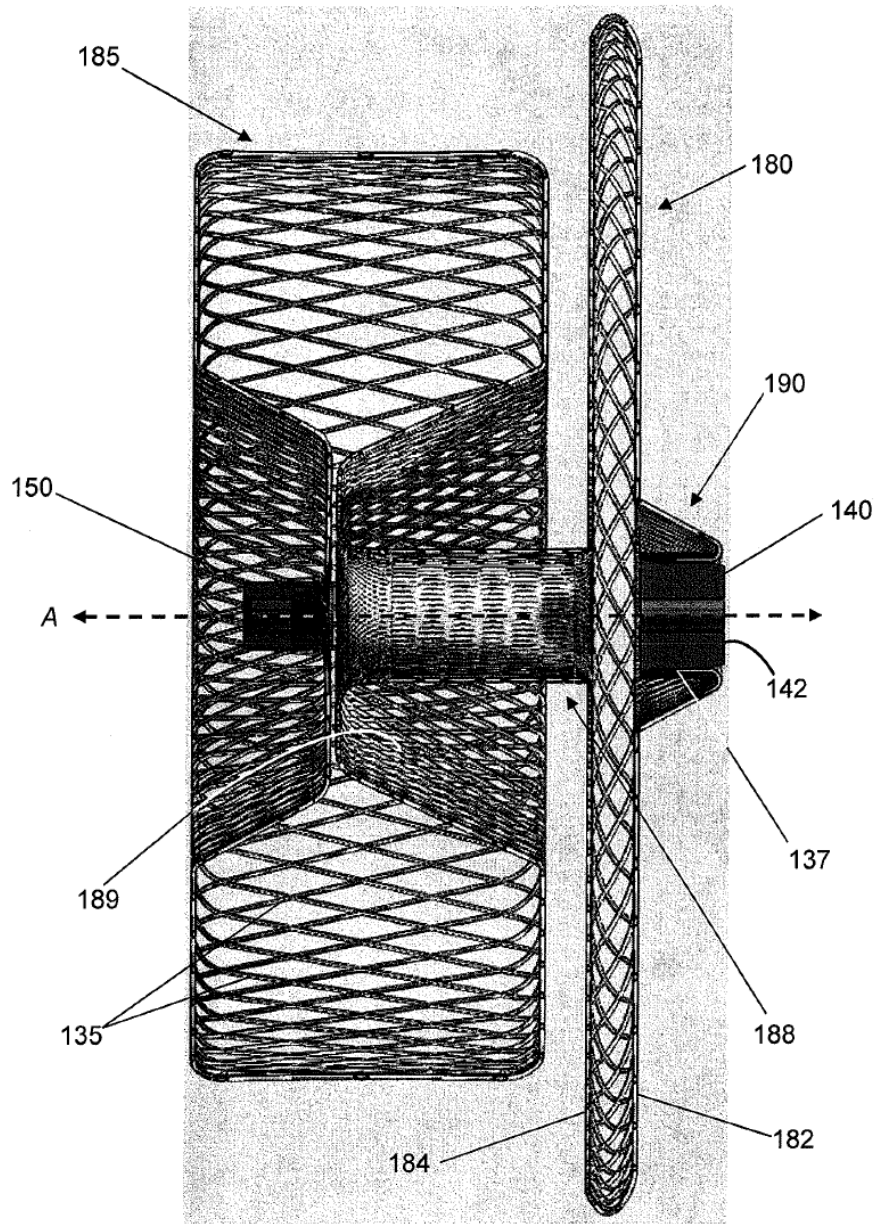
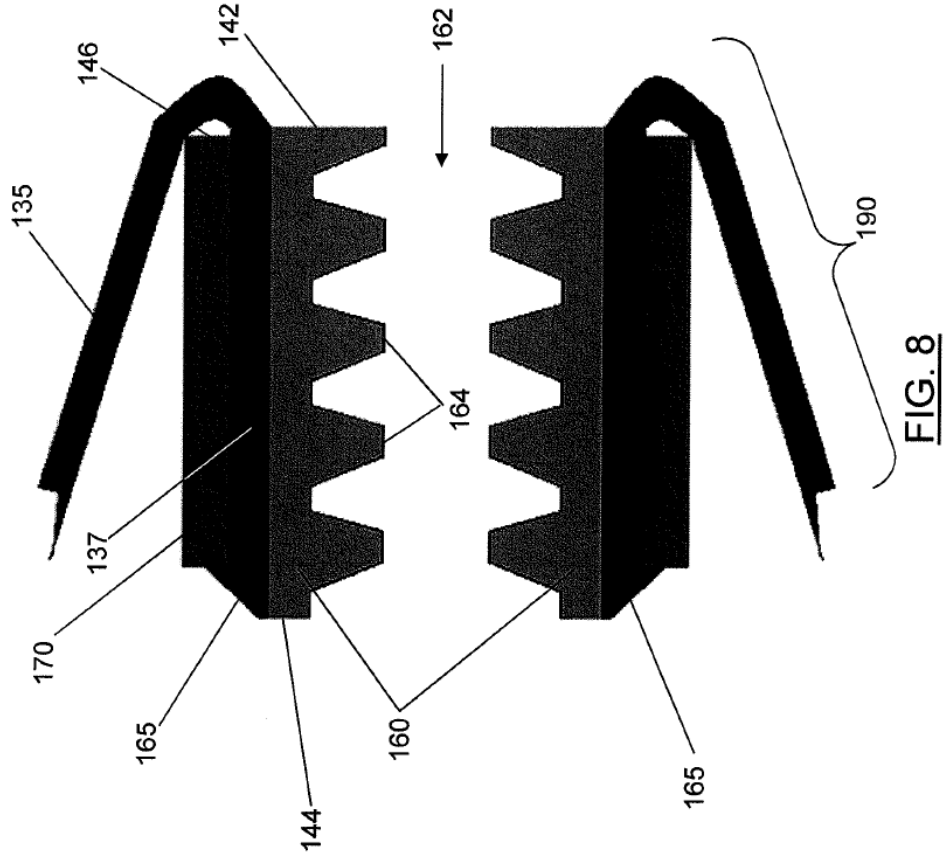


FIG. 7



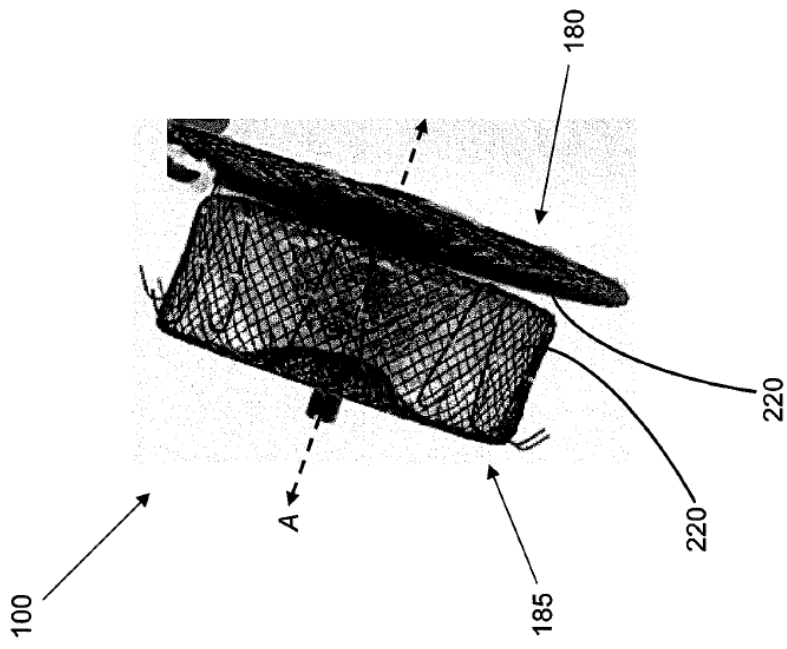


FIG. 9



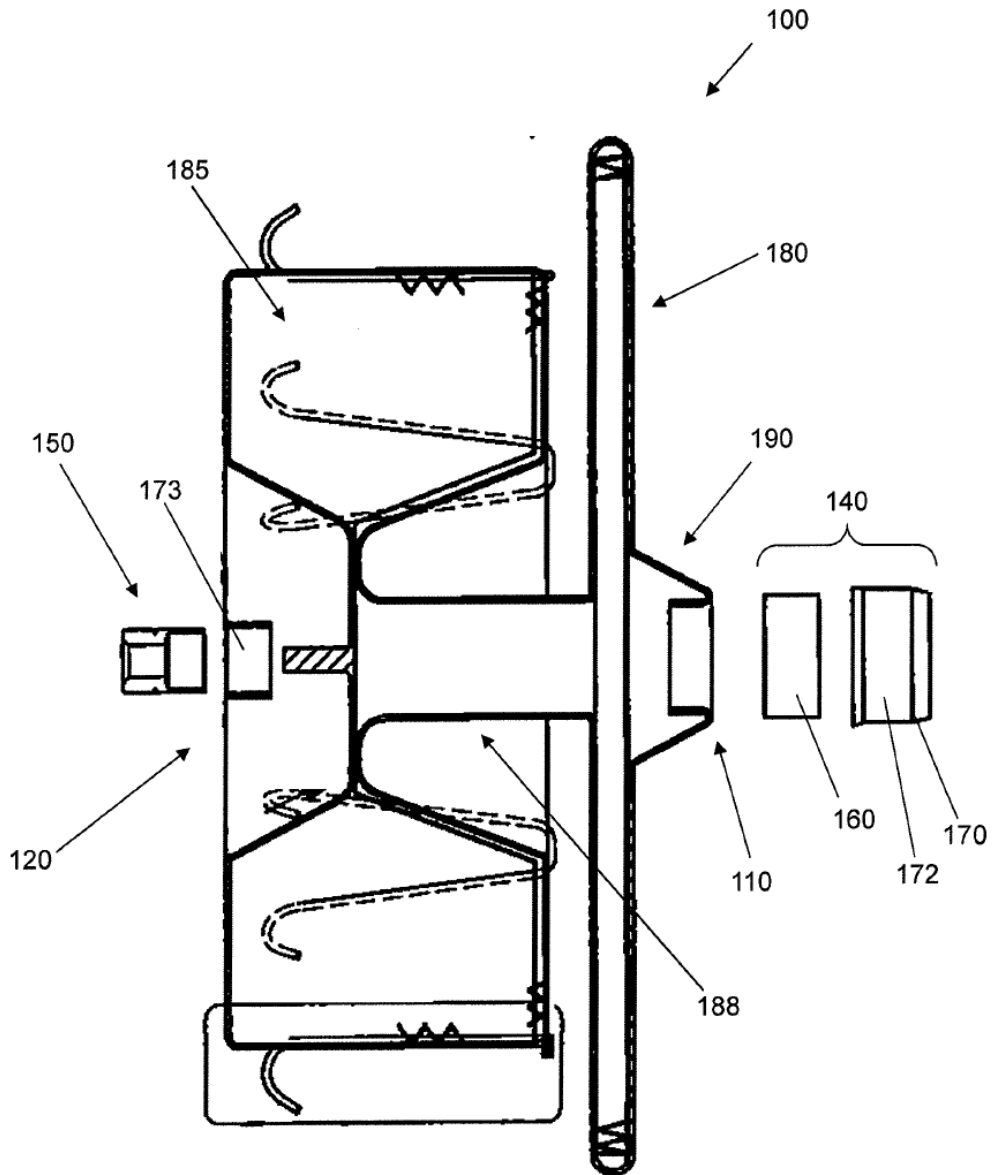
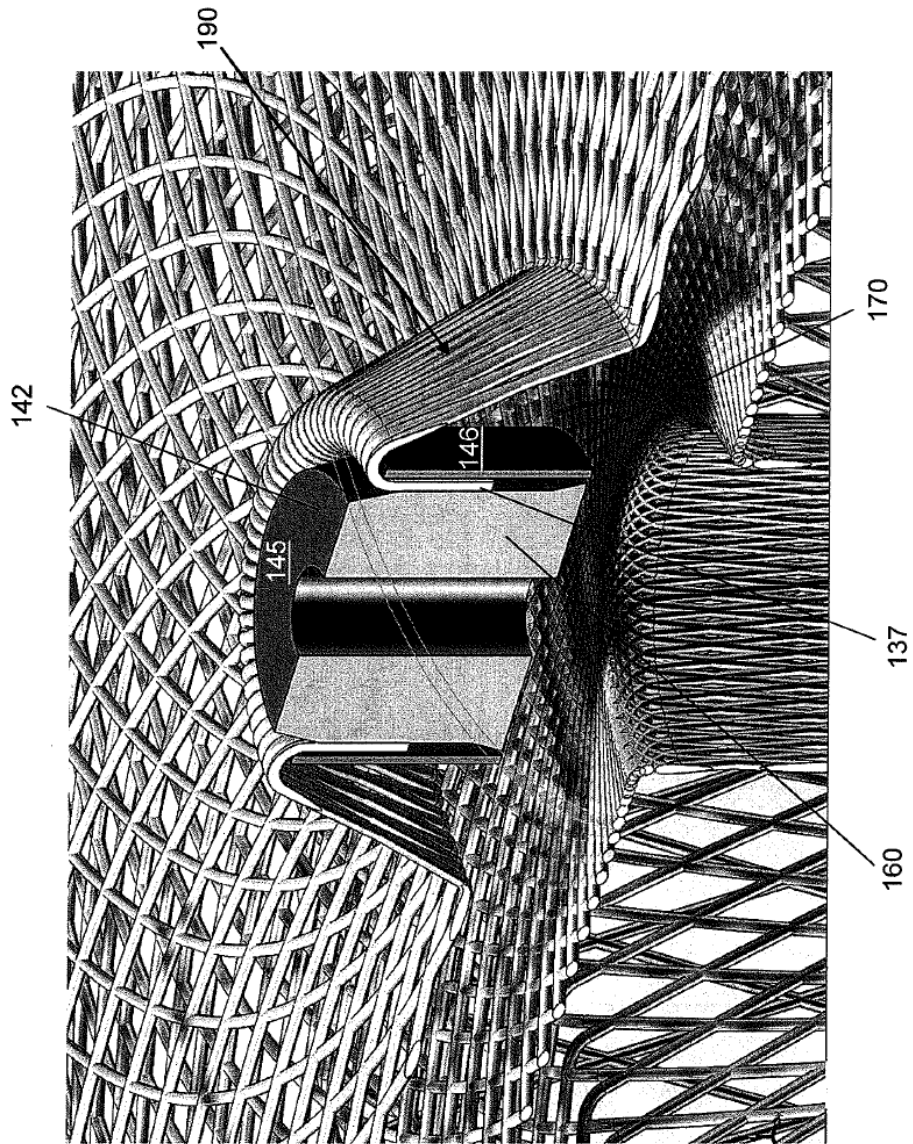


FIG. 10



**FIG. 10A**

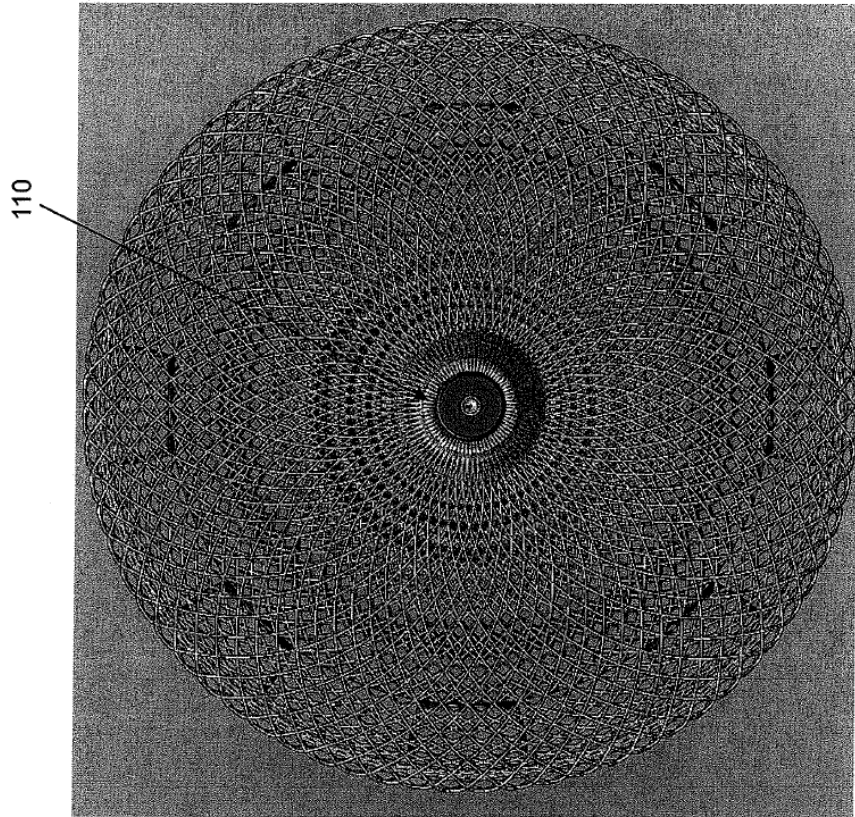


FIG. 11

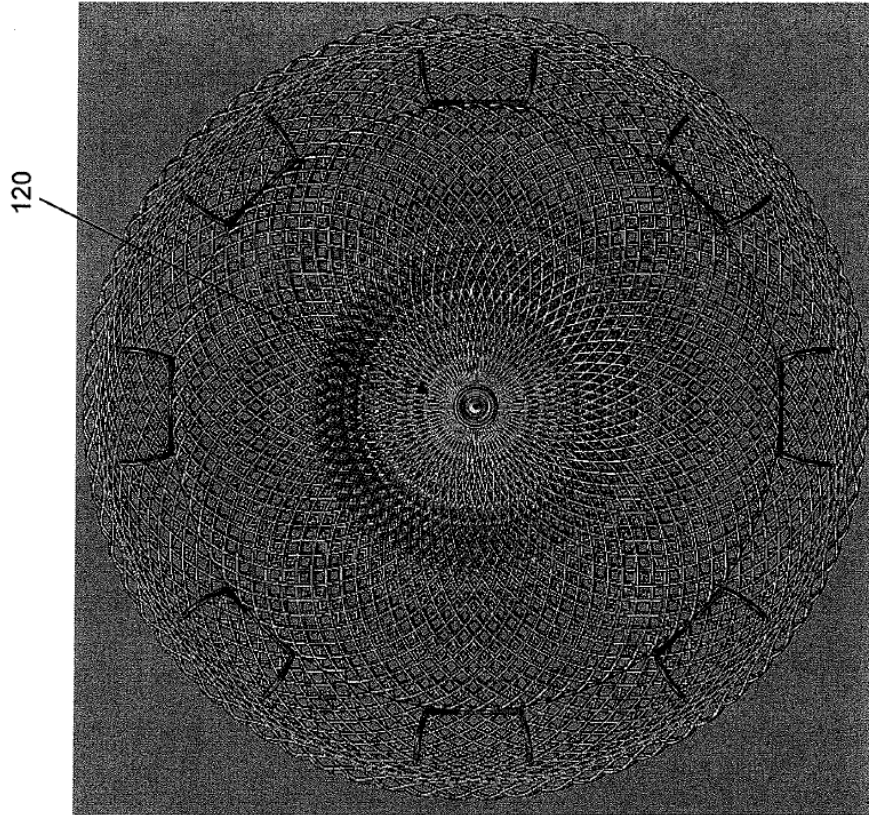
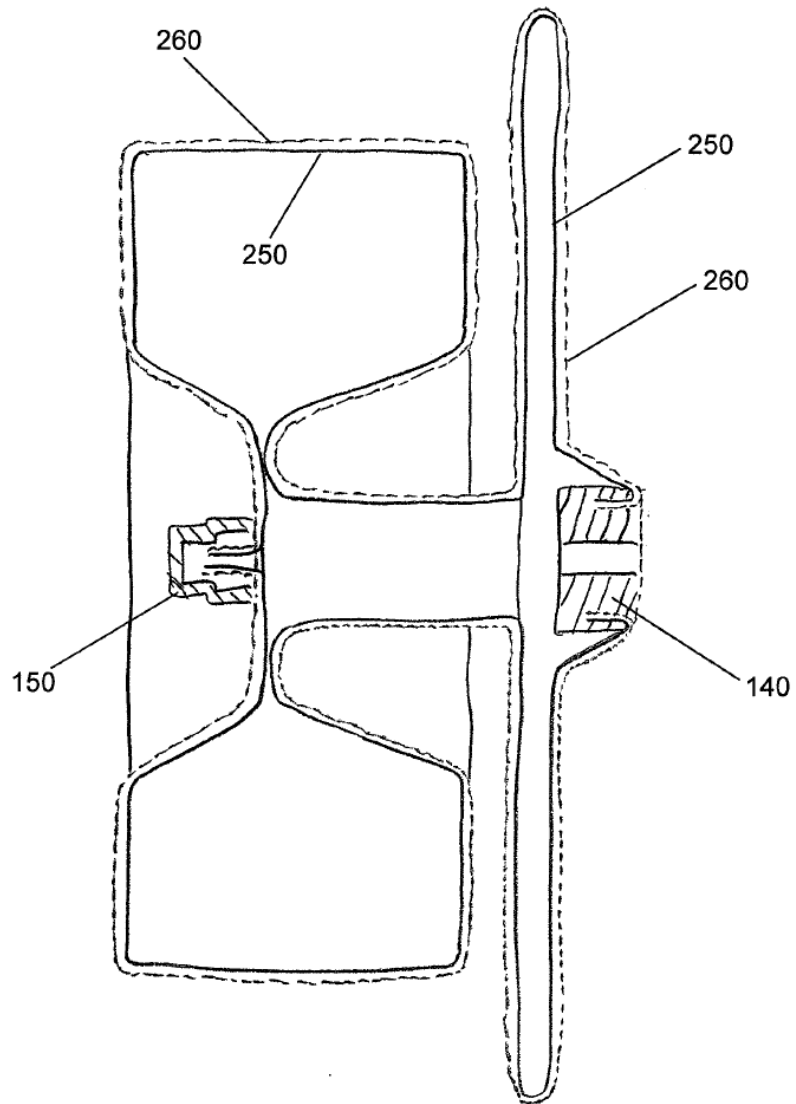
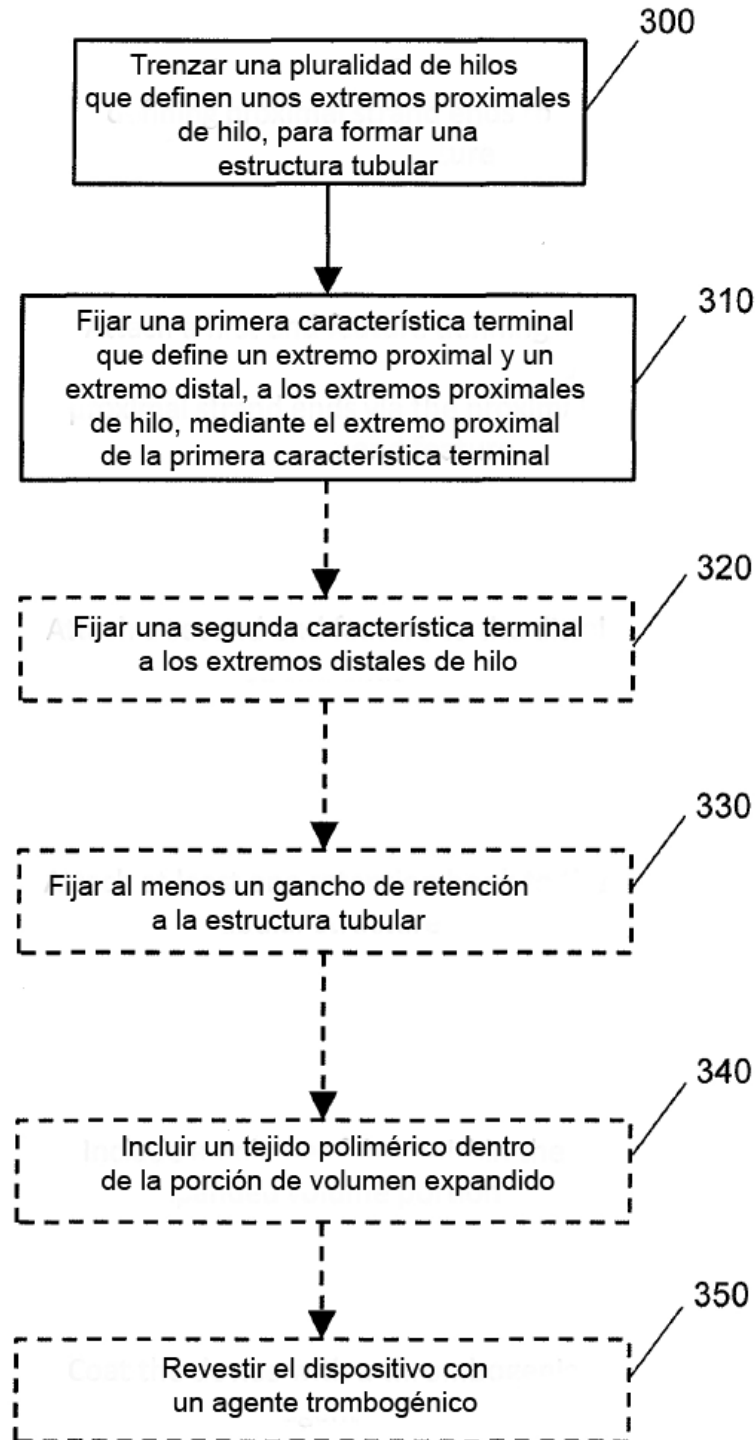


FIG. 12



**FIG. 13**



**FIG. 14**

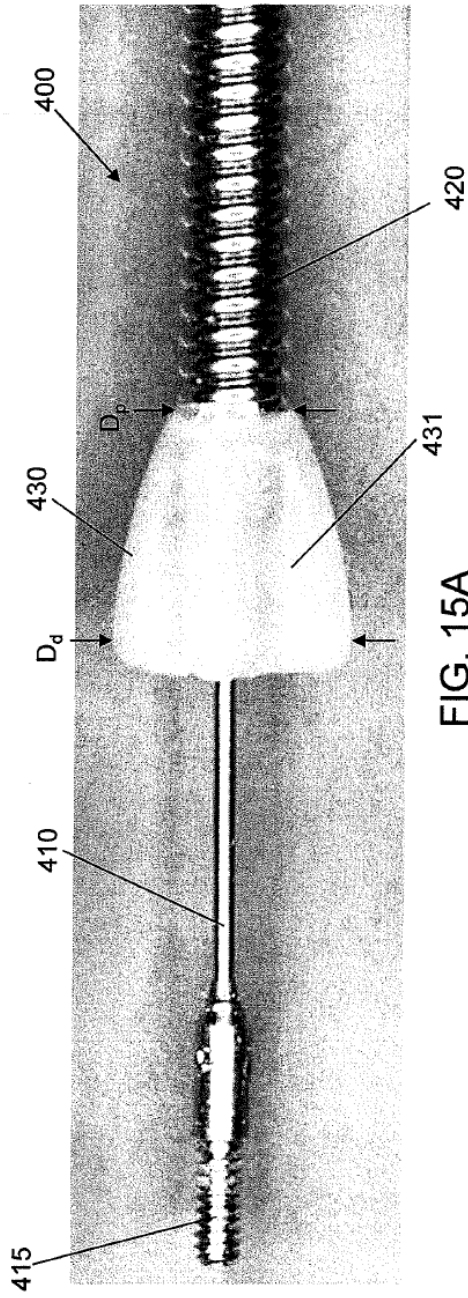


FIG. 15A

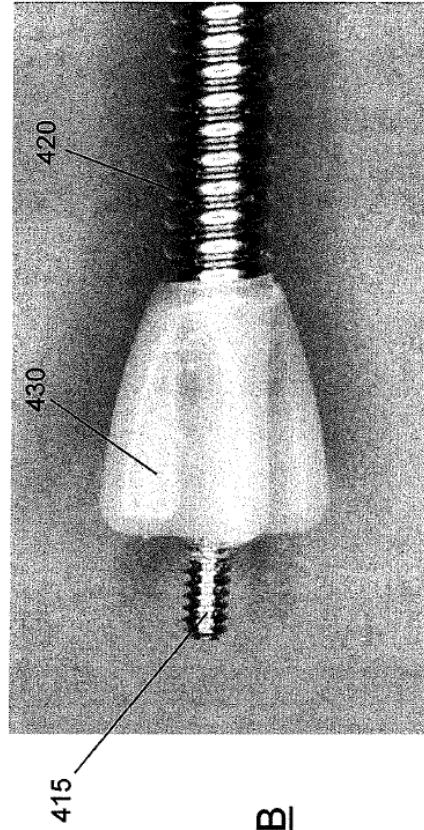


FIG. 15B

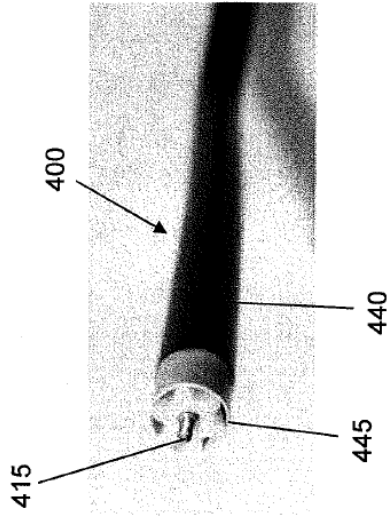


FIG. 16



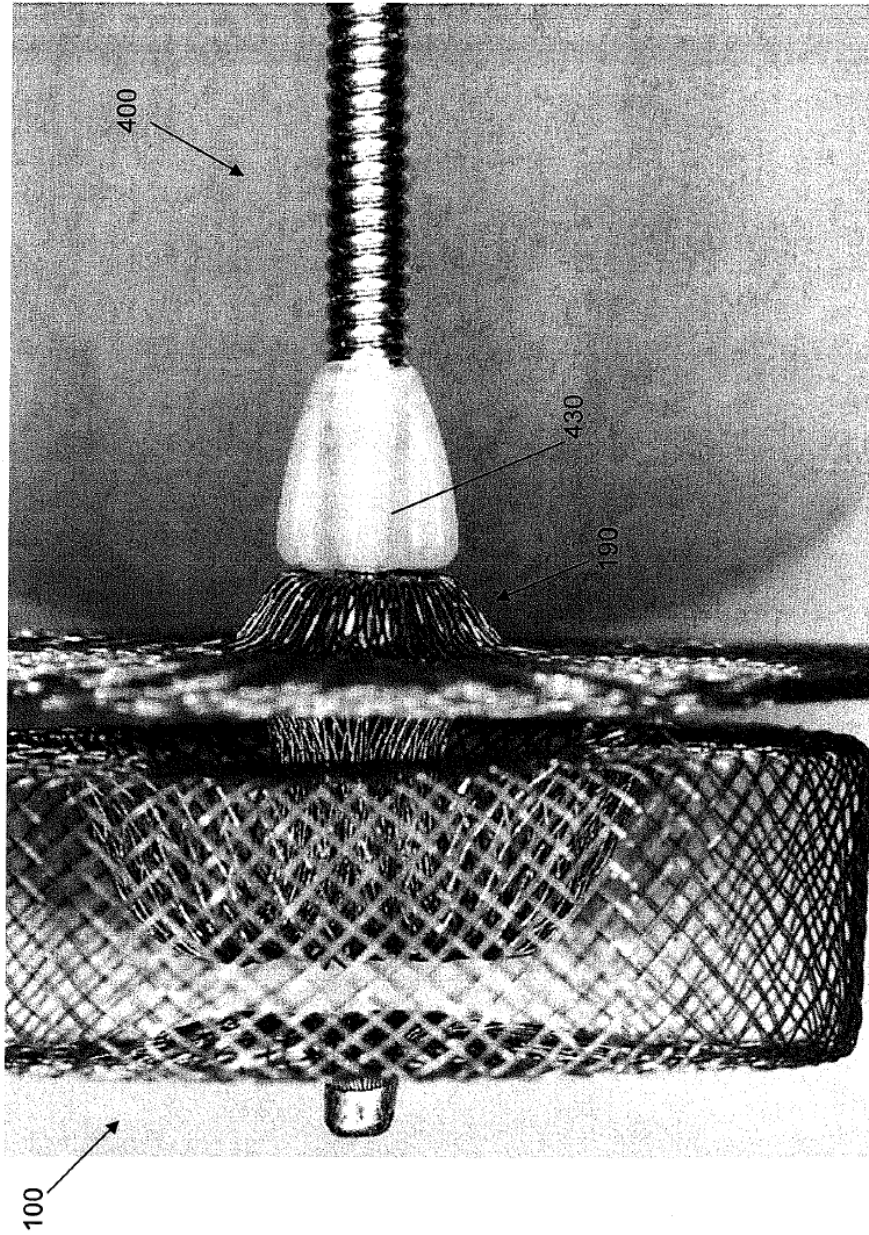
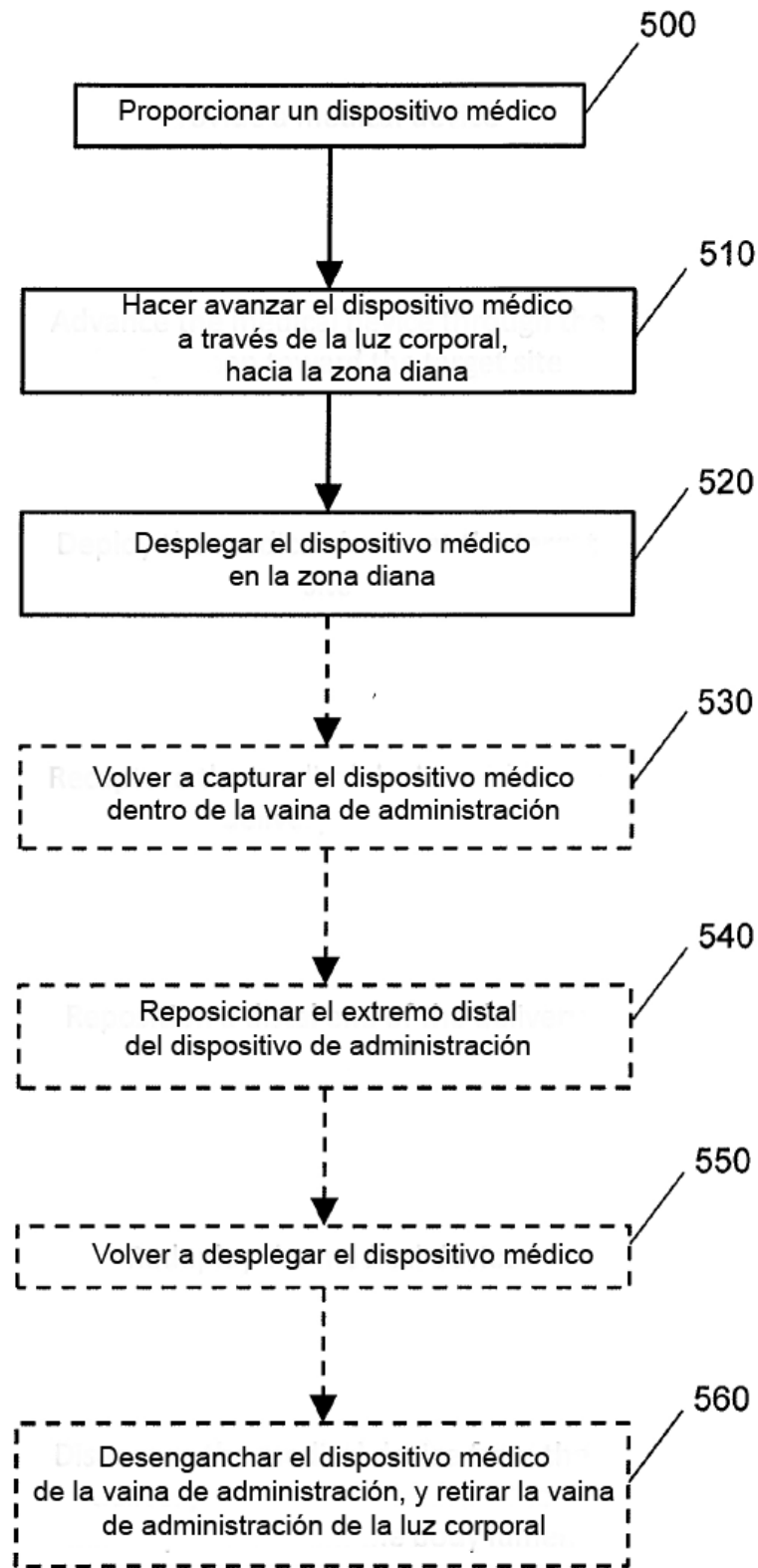


FIG. 17



**FIG. 18**