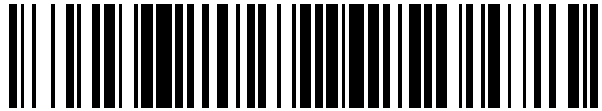


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 234**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/04** (2013.01)

**A61B 17/04** (2006.01)

**A61F 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2004 PCT/US2004/023470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2005 WO05009288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2004 E 04778818 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 1659983**

54 Título: **Dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica**

30 Prioridad:

**28.07.2003 US 490421 P**

**24.09.2003 US 671191**

**26.11.2003 US 525105 P**

**27.04.2004 US 833950**

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

**08.11.2017**

73 Titular/es:

**BARONOVA, INC. (100.0%)  
281 Magnolia Avenue No. 300  
Goleta, CA 93117, US**

72 Inventor/es:

**BURNETT, DANIEL, R.;  
HALL, GREG;  
RICHMAN, ROXANNE;  
GALLUP, DAVID, A. y  
CAMPBELL-WHITE, ANNETTE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 641 234 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 obstrucción de la válvula pilórica

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere en general a dispositivos médicos. Más específicamente, la invención se refiere a dispositivos para obstruir parcial y/o intermitentemente una válvula pilórica para disminuir el vaciado gástrico, tal como para el tratamiento de la obesidad.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

10 La obesidad se ha convertido en un problema médico con proporciones de epidemia en los Estados Unidos. Estudios gubernamentales recientes estiman que hasta el 40% de los estadounidenses son obesos (lo que se define como índice de masa corporal por encima de 30) y de éstos, casi el 20% son obesos mórbidos. Desgraciadamente, no existe ningún indicio de que estos porcentajes vayan a descender, y todo indica que van a aumentar en los próximos años. Ciertos estudios asocian la obesidad con incontables riesgos para la salud, un reducido ejemplo de los cuales incluye la enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, dolencias y lesiones ortopédicas, apnea obstructiva del sueño, fatiga crónica y depresión. A pesar de mil millones de dólares gastados en busca de curas de la obesidad, la realización de investigaciones sobre nutrición y ejercicio y educar al público acerca de la obesidad, los esfuerzos hasta la fecha han sido en gran medida ineficaces.

15 Muchos estadounidenses han tratado, en vano, de combatir la obesidad con dietas, ejercicio e incluso con fármacos. La mayoría de la gente que pierde peso a través de una dieta y ejercicio, lo vuelve a ganar otra vez en un corto periodo de tiempo. Ciertos medicamentos disponibles pueden tener serios efectos secundarios, como se demostró por la reciente alarma con los medicamentos dietéticos Fen-Phen. Frente a la dificultad de la dieta y el ejercicio, la información nutricional que parece cambiar de forma radical y rápidamente, y medicamentos para la dieta y complementos que por lo general no funcionan y pueden causar efectos secundarios graves, muchas personas obesas se sienten frustradas y, o bien deciden seguir siendo obesas o eligen seguir una opción de tratamiento más drástico.

20 Las opciones más drásticas implican normalmente procedimientos quirúrgicos, tales como el grapado del estómago, otras técnicas quirúrgicas de reducción gástrica, la colocación de una banda constrictora alrededor de la parte exterior del estómago y la cirugía de derivación gástrica. El procedimiento más conocido, en parte debido a las experiencias bien difundidas de celebridades como A1 Roker y Carney Wilson, es la cirugía de derivación gástrica, conocida técnicamente como derivación gástrica en Y de Roux. En este procedimiento, el estómago en realidad se evita, y permanece una bolsa muy pequeña de estómago, haciendo que un paciente se sienta lleno después de ingerir una pequeña cantidad de comida. Aunque la derivación gástrica puede ser muy eficaz, está reconocida como una operación de riesgo muy alto, con una tasa de mortalidad de 1-2%, con una serie de posibles complicaciones como problemas digestivos, y un período de recuperación de hasta 6 meses. Las otras alternativas quirúrgicas también están asociadas con alto riesgo, tasa de eficacia baja, o ambos.

25 Partiendo de los altos riesgos de los procedimientos quirúrgicos gástricos y la ineficacia de una dieta y ejercicio para muchas personas obesas, se ha desarrollado una serie de dispositivos médicos para hacer frente a la pérdida de peso y la obesidad, pero estos también tienen numerosos inconvenientes. Algunos dispositivos, por ejemplo, intentan evitar una porción del estómago o del intestino delgado esencialmente mediante la creación de un tubo o conducto a través del cual el alimento pasa sin que se absorban nutrientes o calorías. Tales dispositivos se describen, por ejemplo, en el documento de patente de EE.UU. n° 5.820.584 y las solicitudes de patente de EE.UU. n° 2003/0040804 y 2003/0109931. Por desgracia, estos están diseñados para causar problemas de absorción en un paciente, lo que no solo puede reducir la ingesta de calorías en el cuerpo, sino que también conduce normalmente a una "descarga" de los alimentos con demasiada rapidez a través del tracto digestivo, lo que lleva a numerosos síntomas gastrointestinales.

35 Otro enfoque, tal como se describe por ejemplo, en el documento de publicación de la solicitud de patente de EE.UU. n° 2003/0093117, implica la realización de un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo en un estómago, normalmente para reducir su volumen. Los inconvenientes de estos enfoques son que todavía son relativamente invasivos y por lo general son difíciles o imposibles de revertir.

40 Otras técnicas implican la colocación de balones que ocupan espacio y otros dispositivos dentro del estómago para hacer que el paciente se sienta lleno después de comer pequeñas cantidades de alimento. Un dispositivo de este tipo, por ejemplo, se describe en el documento de publicación de la solicitud de patente de EE.UU. n° 2003/0109935. Los dispositivos que ocupan espacio por sí mismos, sin embargo, puede que no sean tan eficaces como otros tratamientos, y muchos dispositivos disponibles en la actualidad tienen un riesgo inaceptablemente grave de plegarse, pasar a través del estómago y alojarse en algún lugar del intestino, causando de este modo un bloqueo intestinal grave y potencialmente mortal.

55 Aún otra técnica que se ha intentado para el tratamiento de la obesidad, implica ralentizar la velocidad a la que pasan los alimentos desde el estómago, a través de la válvula pilórica en el extremo distal del estómago, al duodeno - es decir, la primera parte del intestino delgado. Algunos investigadores han encontrado, por ejemplo, que la estimu-

lación del nervio vago gástrico puede producir una reducción de la motilidad gástrica que conduce a una pérdida de más del 20% de exceso de peso en un período de nueve meses. En otro enfoque, cortar el nervio vago gástrico también puede ser eficaz en el tratamiento de la obesidad. Estas terapias, sin embargo, requieren procedimientos quirúrgicos invasivos, a veces irreversibles, y pueden tener efectos adversos sobre la capacidad del nervio vago para realizar otras funciones importantes.

Otros han intentado retardar el vaciado gástrico mediante la colocación de implantes o una inyección de agentes de carga en el tejido de la válvula pilórica o inmediatamente adyacente a la misma. Tales técnicas se describen, por ejemplo, en los documentos de patente de EE.UU. n° 6.540.789 y de publicación de las solicitudes de patente de EE.UU. n° 2003/0153806 y 2003/0158601. En general, no se ha encontrado que tales métodos sean eficaces y, de nuevo, son frecuentemente irreversibles.

El documento de EE.UU. 5.976.174 se refiere a un dispositivo para cerrar orificios, por ejemplo, defectos del tabique cardíaco, que se expande para llenar de forma permanente un orificio. El documento de EE.UU. 5.820.584 se refiere a un inserto duodenal para controlar el entremezclado de los fluidos digestivos con materiales alimenticios parcialmente digeridos.

Por lo tanto, debido a que la obesidad es un problema de salud tan grave y endémico, y debido a que las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad son frecuentemente ineficaces, muy arriesgadas o ambas, existe una necesidad de tratamientos eficaces, relativamente no invasivos contra la obesidad. Idealmente, tales tratamientos serían relativamente fáciles de usar e implementar en un paciente y ayudarían a tratar la obesidad sin un alto riesgo de efectos secundarios o complicaciones graves. Tales tratamientos también serían idealmente reversibles. Al menos algunos de estos objetivos se alcanzarán a través de la presente invención.

#### COMPENDIO DE LA INVENCÓN

La invención se define en la reivindicación independiente. Las características opcionales se exponen en las reivindicaciones dependientes de la misma. La presente invención proporciona un dispositivo para obstruir una válvula pilórica para proporcionar una pérdida de peso y en algunos casos tratar o mejorar la obesidad. Los dispositivos se entregan generalmente en el estómago en donde se expanden o están expandidos para obstruir parcial y/o intermitentemente la válvula pilórica. Al obstruir parcial o intermitentemente la válvula pilórica, el contenido del estómago (es decir, los alimentos) se retienen más tiempo en el estómago, causando de este modo que un paciente se sienta lleno más pronto y durante más tiempo, y conduciendo por ello a una ingesta reducida de alimentos y una pérdida de peso.

Un dispositivo está configurado generalmente de modo que, tras la colocación en el estómago, se mueve de forma natural hacia la válvula pilórica y entra en contacto con el tejido adyacente a la válvula para obstruir la abertura de la válvula. Una porción del dispositivo está configurada para asegurar que el dispositivo no pueda pasar a través de la válvula pilórica y pase al intestino, mientras que otra porción del dispositivo está configurada para ponerse en contacto con el tejido del estómago adyacente a la válvula pilórica sin dañar el tejido. Durante la digestión y las contracciones naturales del estómago, el dispositivo se mueve entrando en contacto y dejando de estar en contacto con la válvula, de tal manera que se permite que el contenido gástrico pase a través del intestino delgado, pero se retarda la velocidad de paso. En una serie de realizaciones, se puede introducir un dispositivo en el estómago a través de un dispositivo de catéter que se extiende a través del esófago o de forma que un paciente se trague el dispositivo. En algunas realizaciones, el dispositivo se puede recuperar y retirar a través del esófago, utilizando frecuentemente el mismo dispositivo que se usó para la entrega. En otras realizaciones el dispositivo de obstrucción se puede disolver con el tiempo y pasar sin causar daño a través del tracto digestivo.

En una realización, un dispositivo para obstruir una válvula pilórica de un estómago incluye una porción de soporte expandible, adaptada para expandirse en el estómago desde una primera configuración a una segunda configuración más grande, y una porción de acoplamiento al tejido extensible, acoplada con la porción de soporte expandible y adaptada para acoplarse al tejido del estómago adyacente a la válvula pilórica para obstruir al menos de forma intermitente la válvula pilórica. En la segunda configuración, la porción de soporte impide el paso del dispositivo a través de la válvula pilórica. En general, la porción de soporte y la porción de acoplamiento al tejido pueden tener cualquiera entre una variedad de configuraciones diferentes. En una realización, las dos porciones son parte de una extrusión unitaria, en donde la porción de soporte tiene un espesor de pared mayor que la porción de acoplamiento al tejido y/o contiene uno o varios miembros de soporte, tales como anillos, armazones, marcos de soporte o similares. En otras realizaciones, las dos porciones pueden ser piezas distintas acopladas entre sí. La porción de acoplamiento al tejido extensible, en general es suficientemente extensible con el fin de prevenir o evitar una lesión (tal como erosión) del tejido del estómago con el que el dispositivo entra en contacto.

En algunas realizaciones, aunque no en todas, la porción de soporte expandible es autoexpandible, incluyendo así al menos un material autoexpandible. Por ejemplo, el material autoexpandible puede incluir, pero no se limita al mismo, Nitinol, acero inoxidable para resortes u otros materiales con memoria de forma, superelásticos o montados sobre un resorte. En algunas realizaciones, el material autoexpandible incluye al menos un miembro de soporte, tal como, pero no limitado a uno o varios anillos, bobinas, jaulas, puntales, armazones, cestas, radios o sombrillas. Tales miembros de soporte pueden estar configurados de tal manera que, una vez expandidos, impidan que el dispositivo

se pliegue y pase al intestino. En algunas realizaciones, la porción de soporte incluye uno o varios miembros de soporte junto con al menos un material, como por ejemplo Gore-tex®, silicona, poliuretano o polietileno. La porción de acoplamiento al tejido, a su vez, puede extenderse desde la porción de soporte y estar compuesta por el mismo material o uno diferente, tal como los que se acaban de mencionar.

- 5 En realizaciones alternativas, el material autoexpandible puede incluir una espuma autoexpandible dispuesta dentro de la porción de soporte expandible y, posiblemente, la porción de acoplamiento al tejido también. Por ejemplo, la espuma puede comprender espuma de polietileno, espuma de poliuretano, espuma de silicona o similares. Al igual que los miembros de soporte que se acaban de describir, la espuma expandible ayuda a evitar el paso del dispositivo a través de la válvula pilórica. Opcionalmente, en algunas realizaciones, el material autoexpandible se expande después de entrar en contacto con una o varias sustancias presentes de forma natural en el estómago.

10 En algunas realizaciones, la porción de soporte y la porción de acoplamiento al tejido comprenden al menos uno entre Gore-tex®, silicona, poliuretano y polietileno, en donde el espesor de la pared de la porción de soporte es mayor que el espesor de la pared de la porción de acoplamiento al tejido. En un dispositivo de este tipo, la porción de soporte también puede incluir uno o varios miembros de soporte, tales como anillos de Nitinol o similares. En algunas realizaciones, la porción de acoplamiento al tejido está adaptada para formar temporalmente un sellado con la válvula pilórica después de entrar en contacto con el tejido adyacente a la válvula, y la porción de acoplamiento al tejido es suficientemente extensible para evitar causar daños en el tejido al ponerse en contacto con el mismo.

15 En diversas realizaciones, el dispositivo de obstrucción puede tener cualquier dimensión, configuración adecuadas o similares. En una realización, por ejemplo, la porción de soporte en la segunda configuración tiene un diámetro de sección transversal más ancho entre 2,5 cm y 15 cm. La porción de soporte y la porción de acoplamiento al tejido, en una realización, tienen un volumen combinado en la segunda configuración mayor que 200 cm<sup>3</sup>. Este volumen combinado, en algunas realizaciones, es suficiente para permitir que el dispositivo actúe como un dispositivo que ocupa espacio (así como un dispositivo para la obstrucción de la válvula pilórica) para el tratamiento de la obesidad. Además de sus dimensiones, la gravedad específica o flotabilidad del dispositivo puede mejorar su capacidad para ponerse en contacto y obstruir la válvula pilórica. En una realización, por ejemplo, el dispositivo tiene una gravedad específica entre 0,25 y 4,0. Algunas realizaciones pueden incluir una o varias cámaras para la introducción de un gas o fluido para ajustar la flotabilidad del dispositivo u otros mecanismos para el ajuste de la flotabilidad.

20 Como se ha mencionado, la porción de soporte y la porción de acoplamiento al tejido pueden tener cualquier forma adecuada en diversas realizaciones. En algunas realizaciones, por ejemplo, el dispositivo puede tener una forma en sección transversal general de círculo, elipse, triángulo, rombo, rectángulo, cuadrado, estrella, combinaciones de las mismas o similares. En una realización, por ejemplo, el dispositivo puede tener una forma oblonga o tubular. En algunas realizaciones, el dispositivo es hueco, con una o varias aberturas para permitir el paso del contenido del estómago dentro y fuera de la porción hueca. En otra realización, el dispositivo tiene forma de cono, con la porción de acoplamiento al tejido dispuesta hacia un vértice del cono y la porción de soporte dispuesta hacia una base del cono. Otra realización puede tener forma similar a una taza. Como se describirá adicionalmente más adelante, es posible una serie de alternativas adecuadas en varias realizaciones.

25 El dispositivo también incluye un miembro de posicionamiento que se extiende desde la porción de acoplamiento al tejido y que tiene una forma adaptada para pasar al menos parcialmente a través de la válvula pilórica para colocar el dispositivo sobre la válvula pilórica. En una realización, el dispositivo incluye, además, un tapón interior y una cubierta exterior extensible. La cubierta es móvil desde una primera configuración en la que se solapa al menos parte del miembro de posicionamiento con una segunda configuración en la que se solapa al menos parte del tapón. En esta realización, el tapón y una primera porción de la cubierta en la segunda configuración actúan como la porción de soporte, y una segunda porción de la cubierta en la segunda configuración actúa como la porción de acoplamiento al tejido. En una realización, la cubierta en la segunda configuración generalmente tiene forma de cono. La cubierta exterior puede estar formada por cualquier material adecuado, pero en una realización comprende un material tal como Gore-tex®, silicona, poliuretano o polietileno, en donde el espesor de la pared de la primera porción es mayor que el espesor de la pared de la segunda porción. La primera porción más gruesa proporciona algunas de las funciones de soporte, mientras que la segunda porción más fina proporciona la función de acoplamiento al tejido. En algunas realizaciones, la cubierta exterior es móvil desde la primera configuración a la segunda configuración mediante la aplicación de una fuerza a la cubierta con un extremo distal de un dispositivo de catéter alargado. También en algunas realizaciones, el tapón interno puede ser sólido y puede tener un diámetro de sección transversal más grande de al menos 10 mm.

30 El miembro de posicionamiento incluye además un miembro de retención acoplado con un extremo distal del miembro de posicionamiento para mantener el dispositivo en contacto intermitente con la válvula pilórica. El miembro de retención se autoexpande desde una primera configuración a una segunda configuración. Un miembro de retención autoexpandible de este tipo puede expandirse dentro del estómago o dentro del duodeno, en diversas realizaciones. En algunas realizaciones, el miembro de retención y el miembro de obstrucción están en comunicación fluida a través del miembro de posicionamiento. Un diámetro de la sección transversal del miembro de retención puede ser menor o mayor que un diámetro de la sección transversal de la porción de soporte en la segunda configuración, de acuerdo con diversas realizaciones.

En diversas realizaciones, el miembro de retención puede incluir cualquiera de una serie de características diferentes. Por ejemplo, en una realización, el miembro de retención incluye al menos un orificio, anillo, bucle u otra característica de la superficie para fijar un dispositivo de extracción, para retirar el dispositivo de obstrucción del estómago. En una realización, el miembro de retención incluye al menos un marcador radiopaco o un material para facilitar la visualización del dispositivo. En algunas realizaciones, el miembro de retención está adaptado para suministrar al menos un agente terapéutico o de diagnóstico a un intestino distal a la válvula pilórica. Por ejemplo, el miembro de retención puede incluir un material degradable que es portador del agente terapéutico o de diagnóstico. Alternativamente, el miembro de retención puede incluir uno o varios alojamientos para contener de manera liberable el agente terapéutico o de diagnóstico. En otras realizaciones, el agente terapéutico o de diagnóstico comprende un recubrimiento sobre al menos parte del miembro de retención. En algunas realizaciones, el miembro de retención incluye un dispositivo de formación de imágenes para formar imágenes de un intestino distal a la válvula pilórica. El miembro de retención puede incluir también un dispositivo de medición química para medir los niveles en un intestino de al menos uno entre lípidos, azúcares, alcoholes, fármacos, niveles de pH, secreciones pancreáticas, secreciones biliares y/u otros productos químicos de la dieta o fisiológicos.

Un miembro de retención y/o un miembro de posicionamiento que tiene ciertas dimensiones puede ser ventajoso en diversas realizaciones. Por ejemplo, en una realización, un miembro de retención tiene un diámetro de sección transversal de entre 0,5 cm y 3,0 cm. En algunas realizaciones, el miembro de posicionamiento tiene una longitud de al menos 3,0 cm. En algunas realizaciones, el miembro de posicionamiento tiene un diámetro de sección transversal de 2 cm o menos. El miembro de posicionamiento puede tener una forma general adaptada para permitir que el dispositivo se mueva intermitentemente entrando en contacto y dejando de estar en contacto con la válvula pilórica, tal como una forma cilíndrica o similar. En algunas realizaciones, el miembro de posicionamiento está adaptado para autoexpandirse desde un primer diámetro a un segundo diámetro más grande dentro de la válvula pilórica. En algunas realizaciones, un extremo distal del miembro de posicionamiento tiene peso.

En una serie de realizaciones, el dispositivo se puede entregar en el estómago a través del esófago con la porción de soporte en la primera configuración. En algunas realizaciones, por ejemplo, una cubierta biodegradable está dispuesta sobre al menos la porción de soporte, en donde la cubierta está adaptada para contraer la porción de soporte en la primera configuración para la entrega en el estómago y para degradarse en el estómago para liberar la porción de soporte desde el plegado. Tanto si se incluye una cubierta de este tipo o no, en algunas realizaciones el dispositivo se adapta para ser ingerido por un paciente con la porción de soporte en la primera configuración. Un dispositivo de ingestión de este tipo puede incluir, además, un cordón de retención acoplado de forma recuperable con el dispositivo y adaptado para extenderse desde el dispositivo a través del esófago del paciente hasta la boca del paciente. El cordón puede retener el dispositivo en el estómago hasta que se expande desde una primera configuración a una segunda configuración, y luego se puede retirar para permitir que el dispositivo de obstrucción entre en contacto con el píloro. Opcionalmente, el cordón puede proporcionar la retirada del dispositivo si no se despliega correctamente en el estómago. En algunos casos, el cordón puede ser ingerido y se puede disolver en el estómago del paciente.

En otras realizaciones, el dispositivo puede acoplarse de forma recuperable con un endoscopio, un tubo orogástrico o cualquier otro dispositivo de entrega alargado, adecuado para la administración del dispositivo en el estómago a través del esófago. En algunas realizaciones, el dispositivo está adaptado para ser entregado a través del lumen de un tubo que se extiende desde la boca a través del esófago hasta el estómago. Opcionalmente, la porción de soporte se puede plegar desde la segunda configuración hasta la primera configuración para la retirada del dispositivo a través del esófago. Alternativamente, el dispositivo puede comprender uno o varios materiales biodegradables, de manera que se degradan con el tiempo y pasan a través de la válvula pilórica y al resto de un sistema digestivo. Tales materiales biodegradables pueden incluir, pero no se limitan a celulosa, polietilenglicol, colágeno, poli(ácido láctico) y/u otros polímeros.

El dispositivo en su conjunto puede incluir cualquiera entre una serie de diferentes características en diversas realizaciones. Por ejemplo, en una realización, la porción de soporte y/o la porción de acoplamiento al tejido pueden incluir uno o varios materiales, colorantes y/o marcadores radiopacos. Una realización puede incluir además uno o varios agentes terapéuticos o de diagnóstico acoplados de forma liberable con el dispositivo para una liberación en el estómago. Opcionalmente, algunas realizaciones incluyen un dispositivo de formación de imágenes acoplado con el dispositivo de obstrucción para obtener imágenes del estómago, la válvula pilórica y/o el intestino en la parte distal a la válvula pilórica. Algunas realizaciones pueden incluir un dispositivo de medición química acoplado con el dispositivo de obstrucción para medir los niveles en el estómago de lípidos, azúcares, alcoholes y/o similares. Algunas realizaciones pueden incluir un miembro que ocupa espacio junto con el dispositivo de obstrucción para ocupar un espacio en el estómago para tratar la obesidad. Algunas realizaciones pueden incluir uno o varios electrodos acoplados con el dispositivo y fijados de forma recuperable al tejido del estómago. En tales realizaciones, una fuente de alimentación para aplicar energía a los electrodos, así como otras características, pueden estar alojadas dentro del dispositivo. Los electrodos pueden estar acoplados con el dispositivo a través de uno o varios cordones o ataduras.

En otra realización, un dispositivo para obstruir una válvula pilórica de un estómago comprende un miembro de obstrucción adaptado para expandirse en el estómago desde una primera configuración a una segunda configuración más grande y un miembro de posicionamiento que se extiende desde el miembro de obstrucción. Como se ha descrito anteriormente, el miembro de posicionamiento tiene una forma adaptada para pasar al menos parcialmente a

través de la válvula pilórica para colocar el miembro de obstrucción sobre la válvula pilórica. En algunas realizaciones, el miembro de obstrucción se autoexpande desde la primera configuración a la segunda configuración.

En algunas realizaciones, el miembro de obstrucción comprende un tapón interior y una cubierta exterior extensible. La cubierta se puede mover desde una primera configuración, en la que se solapa con al menos parte del miembro de posicionamiento, a una segunda configuración en la que se solapa con al menos parte del tapón. El tapón y una primera porción de la cubierta en la segunda configuración actúan como la porción de soporte, y una segunda porción de la cubierta en la segunda configuración actúa como la porción de acoplamiento al tejido. El tapón interior y la cubierta exterior pueden tener cualquiera de las características ya descritas. El dispositivo en su conjunto también puede tener cualquiera de las características descritas anteriormente, en diversas realizaciones. Por ejemplo, algunas realizaciones incluyen además un miembro de retención como se ha descrito previamente.

Un sistema para obstruir una válvula pilórica de un estómago incluye un dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica y un dispositivo de entrega para suministrar el dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica en el estómago a través del esófago. El dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica incluye una porción de soporte expandible adaptada para expandirse en el estómago desde una primera configuración a una segunda configuración más grande y una porción de acoplamiento al tejido extensible acoplada con la porción de soporte expandible y adaptada para acoplarse al tejido del estómago adyacente a la válvula pilórica, de modo que el dispositivo obstruye, al menos intermitentemente, la válvula pilórica. Este dispositivo de obstrucción puede ser opcionalmente autoexpandible y puede incluir cualquiera de las otras características descritas anteriormente en diversas realizaciones.

En un ejemplo, el dispositivo de entrega comprende un catéter flexible alargado. Por ejemplo, el catéter flexible puede comprender un endoscopio, un tubo orogástrico o similar, en diversos ejemplos. En algunos ejemplos, el catéter flexible define un lumen en el que se aloja el dispositivo de obstrucción durante la entrega. Un catéter flexible de este tipo puede incluir opcionalmente, además, un mecanismo de acoplamiento para sostener de forma liberable el dispositivo de obstrucción dentro del lumen durante la entrega. El dispositivo de entrega también se puede adaptar para extraer el dispositivo de obstrucción desde el estómago a través del esófago, en algunas realizaciones. En una realización alternativa, el dispositivo se puede entregar en un estado plegado en el costado de un endoscopio.

En ejemplos alternativos, el dispositivo de entrega comprende una cápsula biodegradable para contener el dispositivo de obstrucción para permitir que sea ingerido por un paciente, en donde la cápsula biodegradable se disuelve dentro del estómago. En estos u otros ejemplos, el dispositivo de obstrucción puede comprender uno o varios materiales biodegradables, de manera que se degradan con el tiempo y pasan a través de la válvula pilórica y al resto de un sistema digestivo. Tales materiales biodegradables pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, celulosa, polietilenglicol, colágeno, poli(ácido láctico) y/u otros polímeros.

En algunos ejemplos, el sistema incluye además un miembro que ocupa espacio acoplado con el dispositivo de obstrucción para ocupar espacio en el estómago para tratar la obesidad.

En otro aspecto que no forma parte de la presente invención, un método para obstruir una válvula pilórica de un estómago implica la entrega de un dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica a través de un esófago hasta el estómago y la liberación del dispositivo de obstrucción en el estómago para permitir que se expanda desde una primera configuración a una segunda configuración más grande. Como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de obstrucción en la segunda configuración está adaptado para tener al menos un contacto intermitentemente con la válvula pilórica y obstruirla.

En algunos ejemplos, la liberación del dispositivo de obstrucción implica la liberación del dispositivo desde un plegamiento para permitir que se autoexpanda desde la primera configuración a la segunda configuración. Por ejemplo, el dispositivo de obstrucción se puede entregar en el estómago a través de un catéter, tubo o endoscopio alargado flexible que avanza a través de un esófago. En otros ejemplos, la liberación del dispositivo de obstrucción implica permitir que un paciente ingiera el dispositivo de obstrucción en su primera configuración. En algunos ejemplos, por ejemplo, el dispositivo puede estar plegado o comprimido para tragarlo, en donde el dispositivo se despliega o se expande a la llegada al estómago. En otro ejemplo, la entrega del dispositivo implica permitir que el paciente ingiera una cápsula biodegradable que contiene el dispositivo de obstrucción en la primera configuración, en donde la cápsula biodegradable se degrada en el estómago para permitir la expansión a la segunda configuración.

Aunque algunos métodos implican la liberación de un dispositivo de obstrucción autoexpandible, otras realizaciones pueden incluir el accionamiento de la expansión, usando uno o varios dispositivos de entrega. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método implica además inflar el dispositivo de obstrucción dentro del estómago antes de liberarlo. Otros detalles de los dispositivos de obstrucción inflables y de los métodos para su uso, se pueden encontrar en el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos con nº de serie 10/671.191. En ejemplos alternativos, el método puede implicar además mover una cubierta expandible del dispositivo de obstrucción desde una primera posición a una segunda posición para expandir el dispositivo de obstrucción desde su primera configuración a su segunda configuración. Por ejemplo, en un ejemplo, la cubierta puede estar invertida desde una posición que facilita la entrega del dispositivo a una posición para obstruir la válvula pilórica, utilizando un extremo distal de un dispositivo de entrega con catéter. En algunos métodos, también puede ser posible ajustar la flotabilidad del dispositivo de obstrucción antes o después de liberarlo, para permitir que migre naturalmente dentro del estómago para contactar y

obstruir la válvula pilórica. El ajuste de la flotabilidad, por ejemplo, podría implicar la introducción de un fluido o un gas en una o varias cámaras del dispositivo.

En muchos, si no todos los ejemplos, la entrega de un dispositivo de obstrucción es reversible. La reversibilidad se puede lograr mediante una variedad de técnicas diferentes. En una realización, por ejemplo, el método para obstruir la válvula pilórica implica adicionalmente plegar el dispositivo de obstrucción desde la segunda configuración a la primera configuración y retirar el dispositivo de obstrucción desde el estómago a través del esófago. Un ejemplo alternativo implica cortar el dispositivo de obstrucción en varias piezas y retirar el dispositivo de obstrucción desde el estómago a través del esófago. En cualquiera de estos, las etapas de entrega, liberación, plegamiento y retirada se pueden conseguir en algunos casos a través de uno o varios catéteres, tubos o endoscopios alargados flexibles que avanzan a través de un esófago. En otras realizaciones, la liberación del dispositivo de obstrucción en el estómago hace que el dispositivo empiece a degradarse. En tales realizaciones, la reversibilidad se consigue mediante la degradación del dispositivo con el tiempo y el paso de forma inocua a través del tracto digestivo.

En algunos ejemplos, el método incluye además mantener el dispositivo de obstrucción en contacto, al menos intermitente, con la válvula pilórica, proporcionando al dispositivo con una porción que se extiende al menos parcialmente a través de la válvula pilórica. En algunos ejemplos, una primera porción del miembro de obstrucción se expande desde la primera configuración a la segunda configuración en el estómago, y una segunda porción del miembro de obstrucción pasa a través de la válvula pilórica al intestino adyacente, antes de expandirse desde la primera configuración a la segunda configuración más grande. Opcionalmente, una porción de conexión se puede extender entre la primera y la segunda porción, a través de la válvula pilórica, la cual se puede expandir dentro del estómago o la válvula pilórica.

El método puede incluir características adicionales, tales como la visualización de al menos un marcador radiopaco o un material del dispositivo de obstrucción. En algunos ejemplos, se pueden usar múltiples marcadores radiopacos para visualizar la orientación del dispositivo. En algunos casos, todo el dispositivo está compuesto por un material radiopaco. En otros ejemplos, el método incluye la adquisición de una o varias imágenes del estómago, la válvula pilórica y/o el intestino, empleando un dispositivo de formación de imágenes acoplado con el dispositivo de obstrucción. En algunos ejemplos, el miembro de obstrucción tiene un tamaño en su segunda configuración que es suficientemente grande como para actuar como un dispositivo que ocupa espacio para tratar adicionalmente la obesidad. En otros ejemplos, el método puede implicar además la expansión de un miembro que ocupa espacio acoplado con el miembro de obstrucción dentro del estómago para tratar adicionalmente la obesidad.

En todavía otro aspecto que no forma parte de la presente invención, un método para obstruir una válvula pilórica de un estómago, consiste en hacer pasar un dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica en una primera configuración a través de un lumen de un dispositivo de catéter alargado que se extiende a través de un esófago hasta el estómago, hacer avanzar el dispositivo de obstrucción al menos parcialmente fuera de un extremo distal del dispositivo de catéter y expandir el dispositivo de obstrucción desde la primera configuración a una segunda configuración más grande, utilizando el dispositivo de catéter. En un ejemplo, por ejemplo, la expansión del dispositivo de obstrucción implica invertir una cubierta extensible que cubre parte del dispositivo desde una primera configuración plegada a una segunda configuración expandida, utilizando una porción distal del dispositivo de catéter. Opcionalmente, el método puede implicar además la liberación del dispositivo de obstrucción desde el dispositivo de catéter.

Estos y otros aspectos y realizaciones de la presente invención se describen con más detalle a continuación, haciendo referencia a las figuras de los dibujos.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1 a 18 y 20 no son realizaciones de la invención.

Las FIGS. 1A a 1C muestran vistas en sección transversal de una variación de un dispositivo de taponamiento pilórico diseñado para obstruir parcial y/o intermitentemente una abertura gástrica en una configuración no expandida, parcialmente no expandida y completamente expandida, respectivamente.

Las FIGS. 2A a 2D muestran vistas laterales de variaciones del dispositivo que utiliza miembros de oclusión de diferentes formas.

Las FIGS. 3A a 3C muestran vistas en sección transversal de otra variación del dispositivo de taponamiento pilórico.

La FIG. 4A muestra una vista lateral de todavía otra variación del dispositivo que tiene un miembro de conexión fusiforme.

La FIG. 4B muestra una vista lateral de todavía otra variación del dispositivo que tiene miembros de oclusión cónicos mantenidos a una cierta distancia entre sí.

Las FIGS. 5A y 5B muestran vistas laterales de todavía otra variación del dispositivo que tiene un solo miembro de oclusión y miembros de anclaje alternativos.

Las FIGS. 6A a 6C muestran vistas en sección transversal del estómago y una variación para la colocación nasogástrica (o endoscópica) de una variación no ingerible del dispositivo.

Las FIGS. 7A a 7C muestran vistas en sección transversal del estómago y otra variación para la colocación nasogástrica (o endoscópica) de una variación no ingerible del dispositivo.

5 Las FIGS. 8A a 8D muestran vistas en sección transversal del estómago y todavía otra variación para la colocación de una variación del dispositivo a través de la ingestión.

Las FIGS. 9A a 9D muestran vistas en sección transversal del estómago y todavía otra variación para la colocación de otra variación del dispositivo a través de la ingestión.

10 Las FIGS. 10A a 10D muestran vistas en sección transversal del estómago y una variación para la retirada del dispositivo.

Las FIGS. 11A y 11B muestran vistas de la parte superior y en perspectiva, respectivamente, de una variación alternativa del dispositivo que incorpora múltiples dientes diseñados para obstruir de manera intermitente la válvula pilórica.

15 Las FIGS. 12A y 12B muestran vistas laterales y de la parte superior, respectivamente, de otra variación del dispositivo que incorpora múltiples dientes diseñados para obstruir de manera intermitente la válvula pilórica.

Las FIGS. 13A a 13D muestran vistas en sección transversal de un uso alternativo del dispositivo para evitar el reflujo gastroduodenal durante la alimentación por sonda.

Las FIGS. 14A a 14D muestran vistas en sección transversal de un uso alternativo del dispositivo en combinación con uno o varios materiales de relleno gástricos.

20 Las FIGS. 15A a 15D muestran vistas en sección transversal de un dispositivo diseñado para desplazar parcialmente un volumen intragástrico y obstruir intermitentemente una abertura gástrica.

La FIG. 16 muestra una vista en sección transversal de un dispositivo como en las FIGS. 15A a 15D con una ruptura.

25 La FIG. 17A muestra una vista en sección transversal de un dispositivo que tiene un miembro de posicionamiento y un miembro de retención.

La FIG. 17B muestra una vista en sección transversal de un dispositivo que tiene un miembro de posicionamiento con un orificio de inflado.

Las FIGS. 18A y 18B muestran vistas en sección transversal de dos ejemplos diferentes de un dispositivo para obstruir una válvula pilórica.

30 Las FIGS. 19A y 19B muestran vistas laterales de un dispositivo para obstruir una válvula pilórica, de acuerdo con una realización.

Las FIGS. 20A a 20C ilustran un método para entregar y desplegar el dispositivo de las FIGS. 19A y 19B.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Las FIGS. 1A a 1C son vistas en sección transversal que muestran la expansión, respectivamente, de una variación de un dispositivo de taponamiento pilórico que está diseñado para obstruir parcial y/o intermitentemente una abertura gástrica, particularmente la válvula pilórica. En esta variación particular, la FIG. 1A ilustra el dispositivo 4 en un estado no expandido o no inflado y listo para la entrega y/o la inserción en la válvula pilórica. La FIG. 1B muestra el miembro de oclusión distal 14 en un estado expandido. En uso, una vez que el dispositivo 4 se ha colocado, por ejemplo, en la región pilórica o más allá, el miembro de oclusión distal 14 (o "miembro de retención") puede ser inflado a través de la insuflación de cualquier cantidad de fluidos o gases biocompatibles, por ejemplo, solución salina, agua, aire, nitrógeno, etc., a través del entubado 8 que conduce al orificio de inflado 6, que puede ser de autosellado. El entubado 8 puede incluir cualquier cantidad de tubos de entrega, tales como catéteres, endoscopios, etc.

40 El miembro de oclusión distal 14 puede estar configurado para inflarse antes del inflado del miembro de oclusión proximal 16 mediante la fabricación del miembro inflable del miembro de oclusión distal 14 con un material que es más fácilmente distensible en relación con un material del miembro de oclusión proximal 16. Los materiales que se pueden utilizar en la fabricación de los miembros de oclusión 14, 16 pueden incluir cualquier cantidad de materiales tales como silicona, elastómeros de silicona, látex, poliuretano, PTFE, FEP, etc. Alternativamente, los materiales autoexpandibles, tales como espuma o hidrogeles que normalmente se expanden al entrar en contacto con fluidos, se pueden utilizar dentro de los miembros de oclusión 14, 16. Si se utilizan tales materiales autoexpandibles, pueden estar dispuestos en el miembro de oclusión 14, 16 y un fluido tal como solución salina, se puede infundir para expandir los materiales. Se pueden incorporar diferentes materiales autoexpandibles en el miembro de oclusión distal



14 más que en el miembro de oclusión proximal 16, para obtener diferentes presiones radiales ejercidas por los materiales en expansión.

En todavía otra alternativa, un armazón de expansión se puede utilizar dentro de cada uno de los miembros de oclusión 14, 16. Tal armazón puede estar compuesto por una aleación con memoria de forma o una aleación superelástica, tal como Nitinol. El armazón se puede comprimir en una configuración de entrega y después dejar que se expanda en la forma oclusiva deseada mediante autoexpansión o mediante el suministro de una energía de activación, por ejemplo, energía eléctrica, térmica, RF, etc. En cualquier caso, el miembro de oclusión distal 14 puede estar situado en posición distal de la válvula pilórica y después se infla o se expande en su configuración más grande. Después puede ser empujado de manera proximal contra el anillo pilórico, y, llegado ese punto, el miembro de oclusión proximal 16 se puede inflar o expandir mediante una infusión a través del orificio 6, como se muestra en la FIG. 1C. Con ambos miembros de oclusión 14, 16 inflados o expandidos, el miembro de conexión 10 que conecta los dos, puede atravesar el píloro. El miembro de conexión 10 puede tener diversos diámetros, tales como 1 mm y menor, lo que no obstruye significativamente el esfínter pilórico, hasta 8-10 mm de diámetro, lo que sí obstruye normalmente el esfínter pilórico, o cualquier otro diámetro adecuado

El miembro de conexión 10 puede estar diseñado para tener una longitud flexible suficiente para permitir que los miembros de oclusión 14, 16 mantengan su posición con respecto a la válvula pilórica y aun así permitir que los miembros 14, 16 se muevan. El miembro de oclusión proximal 16 puede moverse desde obstruir totalmente la válvula pilórica, hasta moverse proximalmente de la válvula pilórica, en la medida que el miembro de oclusión distal 14 permita que el miembro 16 se mueva. Este movimiento puede ser provocado por los movimientos naturales del lumen gástrico (estómago) y los músculos que rodean la válvula pilórica. Por lo tanto, cuando el miembro de oclusión proximal 16 se mueve proximalmente, la válvula pilórica se obstruye solamente de forma parcial y puede permitir el paso intermitente de los alimentos entre el miembro de conexión 10 y la válvula. Debido a que ningún alimento en el estómago se retiene durante períodos más largos de tiempo, la sensación de saciedad se puede iniciar antes y prolongarse de manera que el paciente consume menos alimentos. Por otra parte, para permitir el movimiento relativo de los miembros de oclusión 14, 16, el miembro de conexión 10 puede tener una longitud que sea suficiente para permitir su colocación a través de la válvula pilórica (o a través de otra abertura gástrica) de tal manera que hay suficiente tolerancia para que los miembros de oclusión 14, 16 se muevan de forma proximal y distal respecto a la válvula pilórica. Por ejemplo, en el caso de que la válvula pilórica del paciente se extienda con una longitud de aproximadamente 2 cm, el miembro de conexión 10 es preferiblemente más largo que 2 cm, por ejemplo, hasta 8 cm de longitud. Por otra parte, aunque los miembros de oclusión 14, 16 son inflables o expandibles, el miembro de conexión 10 en sí puede estar configurado para inflarse o expandirse en diámetro.

Un colorante o marcador visible, siendo preferiblemente muy visible, se puede infundir opcionalmente en uno o ambos de los miembros de oclusión 14, 16 para actuar como una medida de seguridad. Alternativamente, uno o ambos de los miembros de oclusión 14, 16 se pueden fabricar opcionalmente a base de un material que es muy visible y visualmente distinto del tejido, de manera que en el caso improbable de que un miembro de oclusión 14, 16 se rompa, el colorante o las piezas del miembro de oclusión 14, 16 pueden llegar a ser visibles una vez que sale del cuerpo. Esto puede indicar al paciente o al médico que se ha producido una rotura del dispositivo.

Otra variación puede incorporar fármacos de liberación lenta, infundidos en los materiales que recubren el dispositivo o los materiales incorporados en el dispositivo. Estos fármacos, que pueden ser cualquier cantidad de fármacos, se pueden infundir lentamente en el paciente mediante la liberación del fármaco en el tracto intestinal o a través del contacto con el paciente. Alternativamente, los dispositivos pueden incorporar tecnologías de estimulación eléctrica. Por ejemplo, unas sondas eléctricas se pueden extender desde una superficie del dispositivo para la inserción en el tejido circundante o, en cambio, se pueden ensamblar unos electrodos sobre una superficie del dispositivo.

En todavía otra alternativa, los miembros de oclusión 14, 16 pueden estar cubiertos por una cubierta erosionable o biodegradable sobre uno o ambos miembros 14, 16. Una cubierta de este tipo puede estar configurada para contraer uno o ambos miembros 14, 16 y una vez que el dispositivo se ha ingerido o colocado dentro del lumen gástrico, el contacto con los fluidos circundantes puede erosionar naturalmente la cubierta, permitiendo de este modo que el miembro de oclusión cubierto se expanda o se infle. En otra variación, los miembros de oclusión distales o proximales pueden estar cubiertos cada uno con diferentes materiales, configurados cada uno para que se erosionen con tasas diferentes o en diferentes entornos, tal y como se describe con más detalle a continuación.

En la variación mostrada en las FIGS. 1A a 1C, el dispositivo 4 puede incluir un lumen opcional 18 definido a través del dispositivo 4. El lumen opcional 18 puede permitir el paso de fluidos y comida a través del dispositivo 4, los cuales entran en el lumen 18 a través del orificio de entrada 2 y salen a través del orificio de salida 20. El lumen 18 puede estar diseñado para permitir el paso de un volumen reducido de alimentos a través del dispositivo 4, en cuyo caso el dispositivo 4 mostrado puede estar configurado con un miembro de conexión 10 relativamente acortado para inhibir el movimiento relativo del dispositivo 4 en relación con el píloro. Con esta variación, el lumen 18 se configura de manera que puede ser capaz de bombear de forma activa o de dosificar los contenidos del lumen gástrico 74 en el intestino 76 a través del dispositivo 4. En tal caso, desaparece la necesidad de que el dispositivo 4 sea capaz de moverse para dejar de obstruir la válvula pilórica. Como se muestra en las figuras, una bomba opcional o una válvula de dosificación activa 12, se puede incorporar en el dispositivo 4. La bomba o la válvula 12 puede estar configurada para abrirse simplemente y permitir el paso del contenido del estómago a través del lumen 18 y la válvula 12, des-

pués de detectar la presencia de objetos extraños, tales como alimento, en el estómago o al detectar una presión predeterminada de los contenidos. Otros parámetros de detección pueden incluir la temperatura y los niveles de pH. Alternativamente, la bomba o la válvula 12 pueden estar configuradas para bombear activamente el contenido del estómago a través del lumen 18 mediante un mecanismo de bombeo activado automáticamente por la bomba o la válvula 12, o activado externamente por el paciente o el médico a través de una comunicación inalámbrica. En el caso en el que el dispositivo está configurado con una válvula 12, la válvula puede estar configurada como una válvula unidireccional para permitir el flujo de fluidos y alimentos solo desde el estómago al tracto intestinal.

El dispositivo 4 puede tener cualquier forma siempre que la forma y/o el volumen total del miembro de oclusión proximal 16 sean suficientes para impedir su paso a través de la válvula pilórica y al intestino. Las FIGS. 2A a 2D muestran vistas laterales de diferentes variaciones de la forma que son posibles para emplear como miembros de oclusión. Por ejemplo, la FIG. 2A muestra una vista lateral de una variación del dispositivo 22 en la que los miembros de oclusión proximal y distal 24, 26 tienen una forma de sección transversal a lo largo de un eje longitudinal definido por el dispositivo 22, en forma de círculos, para formar miembros de oclusión esféricos. Aunque los miembros de oclusión proximal y distal 24, 26 se ilustran con diámetros de igual tamaño, los diámetros pueden variar dependiendo de la forma deseada y de la configuración del dispositivo. Por ejemplo, el miembro de oclusión proximal 24 puede estar configurado para tener un diámetro mayor que el miembro de oclusión distal 26. Alternativamente, un dispositivo que tiene la configuración opuesta también se puede utilizar, aunque esto puede ser menos preferible. El lumen 28 y la bomba o la válvula 12 se pueden incluir opcionalmente de nuevo, dependiendo de la configuración deseada del dispositivo.

La FIG. 2B muestra otra variación del dispositivo en la que los miembros de oclusión proximal y distal 30, 32 pueden tener una forma en sección transversal a lo largo de un eje longitudinal definido por el dispositivo, en forma de elipses, para formar elipsoides. Los ejes mayores de los miembros de oclusión en forma de elipse 30, 32 están orientados preferentemente de forma perpendicular con respecto al eje longitudinal del dispositivo en esta variación, aunque también se pueden formar varios ángulos. La FIG. 2C muestra la variación en la que los miembros de oclusión proximal y distal 34, 36 se pueden formar como triángulos, para formar miembros de oclusión de forma cónica. En esta variación, el miembro de conexión 38 puede tener una longitud mínima y puede estar formado simplemente por la intersección de los miembros de oclusión 34, 36 para formar una región más estrecha. La FIG. 2D muestra todavía otra variación en la que los miembros de oclusión proximal y distal 40, 42 se pueden formar con forma de rombo, para formar una variación de miembros de oclusión de forma cónica. Esta variación también puede formar una región más estrecha 44.

Aunque estas variaciones muestran formas específicas, están destinadas simplemente a ser ilustrativas de los diversos tipos de formas que se pueden utilizar y no se pretende que sean limitantes. Por ejemplo, cualquier forma, tal como rectángulos, cuadrados, etc., que pueda actuar para ocluir una abertura gástrica y evitar que el dispositivo caiga a través de la misma, se puede utilizar y está dentro del alcance de esta descripción. Por otra parte, diversas combinaciones de las diferentes formas como miembros de oclusión en un solo dispositivo, se pueden utilizar también, tales como un dispositivo que tiene un miembro de oclusión distal en forma de esfera y un miembro de oclusión proximal en forma de cono.

Las FIGS. 3A a 3C muestran vistas en sección transversal de otra variación de un dispositivo de taponamiento pilórico que también está diseñado para obstruir de forma intermitente una abertura gástrica. De forma similar al dispositivo mostrado en las FIGS. 1A a 1C, esta variación particular omite el uso de un lumen definido a través de todo el dispositivo 46. Este dispositivo 46 también puede incorporar cualquiera de las características descritas anteriormente para la expansión de los miembros de oclusión. Por ejemplo, una espuma con presiones de expansión variables se puede utilizar para asegurar que la expansión se produce en el miembro de oclusión distal 50, antes de la expansión en el miembro de oclusión proximal 48 después de la inyección de un fluido, por ejemplo, solución salina o agua, en el dispositivo 46. El dispositivo 46 está configurado de modo que la afluencia de fluidos desde el entubado 8 de infusión a través del orificio de entrada 6, se canaliza a través del lumen 52 de la porción central desde el miembro de oclusión proximal 48 hasta el miembro de oclusión distal 50. El dispositivo 46 también se puede colocar de la misma manera que un dispositivo como en las FIGS. 1A a 1C, como se describe con más detalle a continuación. Esta variación también puede incorporar un orificio de inflado 6, que puede ser metálico, de modo que la retirada del dispositivo 46, si es necesaria, se puede lograr a través de la simple colocación de un catéter de succión de punta magnética. El catéter, cuando se coloca apropiadamente, puede provocar que el dispositivo se desinfla mediante la aplicación de una fuerza de succión para facilitar la retirada sencilla del dispositivo 46 desde la válvula pilórica. El dispositivo 46 se puede retirar de este modo a través de cualquier enfoque endoscópico o percutáneo, por ejemplo, un enfoque orogástrico o nanogástrico. Aunque esta variación puede tener un lumen 52 que conecta los miembros de oclusión proximal 48 y distal 50, este lumen 52 puede estar cerrado al espacio gástrico y en su lugar ser utilizado para distribuir un fluido de inflado para inflar los miembros de oclusión 48, 50. Los miembros de oclusión del dispositivo 46 pueden tener cualquier forma como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en las FIGS. 1A a 2D.

Todavía otra variación del dispositivo se muestra en la FIG. 4A. En esta variación, el dispositivo 54 puede tener un miembro de conexión 60 que es fusiforme. El miembro de conexión 60 puede estar estrechado para volverse más ancho a lo largo de su longitud desde el miembro de oclusión distal 58 hasta el miembro de oclusión proximal 56. El miembro de conexión 60 fusiforme se puede utilizar para facilitar el movimiento del dispositivo 54 para dejar de ocluir la válvula pilórica. Puesto que la válvula pilórica se contrae sobre el miembro de conexión 60, el estrechamiento

puede ayudar a mover el dispositivo proximalmente. El ángulo del estrechamiento puede variar, dependiendo de los resultados deseados, al igual que el tamaño y las formas de los miembros de oclusión 56, 58.

La FIG. 4B muestra otra variación similar a la mostrada anteriormente. En esta variación, el dispositivo 55 puede tener miembros de oclusión 57, 59 que tienen miembros con forma cónica, que están conectados a través de un miembro de conexión 61. Este miembro de conexión 61 puede tener una longitud que mantiene los miembros de oclusión 57, 59 a una distancia suficiente uno de otro para permitir que el dispositivo 55 se mueva con relación a la válvula pilórica. El dispositivo 55 puede inflar o expandir los miembros de oclusión 57, 59 usando cualquiera de los métodos descritos en este documento y el dispositivo 55 también puede incorporar opcionalmente un lumen central y una válvula pasiva o activa o un mecanismo de bombeo, si se desea.

En otra realización, el miembro de oclusión distal se puede omitir por completo. La FIG. 5A, por ejemplo, muestra una vista lateral de una variación alternativa 62 en la que el miembro de conexión 66 (o "miembro de posicionamiento") se puede extender en cierta longitud, por ejemplo, 5 cm o más, desde un miembro de oclusión proximal 64. El miembro de conexión 66 se puede colocar dentro del tracto intestinal, por ejemplo, el duodeno, a la vez que se mantiene en posición mediante el miembro de oclusión proximal 64, adosándose a la válvula pilórica. El posicionamiento del miembro de oclusión proximal 64 respecto a la válvula pilórica se puede mantener por las fuerzas de fricción generadas por el miembro de conexión 66 que se fricciona contra las paredes del tracto intestinal. El miembro de oclusión 64 puede actuar de la misma manera que se ha descrito anteriormente, dejando de obstruir de manera intermitente la válvula pilórica durante las contracciones y el movimiento del estómago, pero se puede mantener en posición mediante la longitud del miembro de conexión 66. Aunque el extremo distal del miembro de conexión 68 puede estar flotando libremente en el tracto intestinal, se le puede, de manera opcional, cargar con un peso 68, o a través de un cierto número de ganchos o pinchos 72 para fijarlo a las paredes del intestino, como se muestra en el dispositivo 70 de la FIG. 5B.

Además, está dentro del alcance de esta descripción que ciertas características entre las diferentes variaciones de dispositivos descritos en este documento, se pueden incorporar en varias combinaciones. Por ejemplo, un dispositivo que tiene un miembro de oclusión proximal que tiene una forma esférica y un miembro de oclusión distal que tiene una forma cónica, se pueden utilizar. Como un ejemplo adicional, este dispositivo también puede incorporar varios métodos para inflar o expandir el miembro de oclusión distal de una manera diferente al miembro de oclusión proximal. Además, este dispositivo también puede tener un recubrimiento biodegradable solo sobre un miembro de oclusión y también puede incorporar la válvula y/o la bomba integrada dentro del dispositivo y también pueden incluir opcionalmente un lumen definido en toda la longitud del dispositivo. Estos ejemplos se entiende que son simplemente ilustrativos de las diversas combinaciones que se pueden emplear mediante la combinación de varios aspectos procedentes de diferentes variaciones descritas en este documento y se entiende que están dentro del alcance de esta invención.

Las FIGS. 6A a 6C muestran vistas en sección transversal del estómago y una variación para la colocación nasogástrica (o endoscópica) de una variación no ingerible, activa del dispositivo 4. A medida que el dispositivo 4 se entrega a través del esófago 78, puede tener una configuración comprimida, sin inflar o sin expandir, como se muestra en la FIG. 6A, mientras esté posicionado mediante el entubado opcional 8. Una vez que el dispositivo 4 se ha posicionado para atravesar el píloro con los miembros de oclusión en el estómago 74 y el duodeno 76, respectivamente, el dispositivo 4 se puede inflar o expandir utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente, como se muestra en la FIG. 6B. El entubado 8 se puede extraer entonces y el dispositivo 4 queda en posición, como se muestra en la FIG. 6C.

Las FIGS. 7A a 7C muestran vistas en sección transversal del estómago y otra variación para la colocación nasogástrica (o endoscópica) de una variación no ingerible, pasiva del dispositivo 46. Como anteriormente, se puede hacer avanzar el dispositivo 46 a través del esófago 78, aunque en una configuración comprimida, sin inflar o sin expandir, como se muestra en la FIG. 7A. Como se muestra en la FIG. 7B, una vez que el dispositivo 46 se ha colocado atravesando el píloro con los miembros de oclusión 74 en el estómago y el duodeno 76, respectivamente, el dispositivo se puede inflar o expandir y el entubado 8 se puede separar y el dispositivo 46 queda en posición, como se muestra en la FIG. 7C.

Las FIGS. 8A a 8D muestran vistas en sección transversal del estómago y todavía otra variación para la colocación de una realización pasiva (o "autoexpandible") del dispositivo 80. Como se muestra en la FIG. 8A, el dispositivo 80 se puede ingerir simplemente. Cuando entra en el estómago 74, los fluidos gástricos pueden erosionar un recubrimiento sensible al ácido sobre el orificio de inflado del miembro de oclusión proximal 82. Una vez que se ha degradado el recubrimiento, el miembro de oclusión proximal 82 puede estar configurado para expandirse o inflarse, como se muestra en la FIG. 8B. Una vez que se ha producido la expansión o el inflado, el dispositivo 80 se mantendrá en el estómago 74 y, finalmente, el miembro de oclusión distal 84 puede pasar al duodeno 76, mientras que todavía está en su estado no inflado o no expandido debido a las contracciones naturales del estómago, como se muestra en la FIG. 8C. Una vez que el miembro de oclusión distal 84 ha pasado al duodeno 76, se puede erosionar un recubrimiento sensible alcalino sobre el miembro de oclusión distal 84 y se puede producir la expansión o el inflado del miembro de oclusión distal 84 con el dispositivo que atraviesa la válvula pilórica, como se muestra en la FIG. 8D. La cubierta sobre el miembro de oclusión distal 84 puede estar configurada para erosionarse solamente una vez que se ha puesto en contacto con el entorno ácido específico del duodeno 76, en donde el nivel de pH es de aproximada-

mente 6. Con el fin de facilitar la extracción, los dos miembros de oclusión 82, 84 pueden estar conectados por un lumen central, hueco 86, como se ha descrito anteriormente, con una barrera 88 diseñada para romperse después de la aplicación de un nivel de presión predeterminado. Por lo tanto, con la aplicación de un vacío que tiene el nivel de presión apropiado, la barrera 88 puede estar configurada para romperse y todo el dispositivo 80 se puede desinflar.

Las FIGS. 9A a 9D muestran vistas en sección transversal del estómago y todavía otra variación para la colocación de una variación pasiva del dispositivo 90 a través de la ingestión. En esta variación alternativa, el dispositivo 90 se puede ingerir por vía oral. Cuando el dispositivo 90 entra en el estómago 74, como se muestra en la FIG. 9A, tanto el miembros de oclusión proximal como distal 82, 92, respectivamente, pueden estar configurados para inflarse después de la erosión de los revestimientos sensibles al ácido a través del orificio de inflado o el dispositivo 90, como se muestra en las FIGS. 9B y 9C. Una vez que se ha logrado el inflado o la expansión, el miembro de oclusión distal 92 pasará finalmente debido a su tamaño más pequeño (aproximadamente el diámetro de la válvula pilórica dilatada, 5-15 mm), mientras que el miembro de oclusión proximal 82 permanecerá en el estómago 74 debido a su mayor tamaño, por ejemplo, 15 mm o más de diámetro y hasta 60 mm de diámetro debido a las limitaciones fisiológicas de la región pilórica del estómago, como se muestra en la FIG. 9D. Por lo tanto, un miembro de oclusión 92 puede estar diseñado para ser lo suficientemente pequeño como para pasar a través de la válvula pilórica, mientras que el miembro de oclusión proximal 82 puede estar diseñado para ser retenido en el estómago 74, con ambos miembros de oclusión 82, 92 inflándose en el estómago 74.

Se puede emplear una variedad de diferentes alternativas y variaciones en dispositivos y métodos de autoexpansión o de obstrucción "pasiva" de la válvula pilórica, tales como los que se acaban de describir. En algunas realizaciones, un dispositivo se puede plegar, comprimir o conformar de otro modo en una configuración más pequeña para que sea tragado por un paciente, sin necesidad de utilizar un revestimiento biodegradable. Después de pasar a través del esófago hasta el estómago, el dispositivo plegado se puede desplegar debido a uno o varios anillos de soporte de Nitinol con memoria de forma u otros miembros de soporte autoexpandibles. En cualquier realización de tragado, un dispositivo puede incluir también una atadura que se extiende desde el dispositivo, de vuelta a través del esófago hasta la boca del paciente. Una atadura de este tipo se puede utilizar para retener el dispositivo de obstrucción en el estómago hasta que se expande, recuperando el dispositivo de obstrucción si no se despliega como se desea en el estómago del paciente y/o similares. En algunas realizaciones, la atadura se puede ingerir para disolverse en el estómago. En otras realizaciones, un dispositivo de ingestión se puede poner en contacto con la válvula pilórica pero no incluir un miembro de conexión para que atraviese la válvula. Otras variaciones se contemplan dentro del alcance de la invención, de acuerdo con diversas realizaciones.

Las FIGS. 10A a 10D muestran vistas en sección transversal del estómago 74 que muestran una variación para la retirada del dispositivo 80 (variación pasiva ilustrada). El dispositivo 80 se muestra en la FIG. 10A entre el estómago 74 y el duodeno 76. Como se observa en la FIG. 10B, un catéter de succión de punta magnética o endoscopio 94 se introduce y el dispositivo 80 se puede desinflar y retirar, como se muestra en las FIGS. 10C y 10D. En el contacto del orificio de inflado 6 con el catéter 94, la punta puede estar configurada con un contacto eléctrico como una ayuda para la determinación de si el catéter 94 ha contactado correctamente con el orificio de inflado 6. Alternativamente, el dispositivo 80 se puede retirar a través de endoscopia o se puede diseñar para que se degrade con el tiempo y finalmente pase a través del intestino.

En otras realizaciones, un dispositivo de obstrucción se puede retirar desinflando o plegando el dispositivo y retirándolo a través de un lumen de un dispositivo de catéter. En una realización, el dispositivo se puede cortar en trozos pequeños y retirar a través de un lumen de catéter. En todavía otra realización, el dispositivo se puede disolver con el paso del tiempo y pasar sin causar daño a través de la válvula pilórica y el sistema digestivo. Es posible cualquier variedad de alternativas adecuadas para la retirada o el paso del dispositivo en diversas realizaciones.

Las FIGS. 11A y 11B muestran vistas de la parte superior y en perspectiva, respectivamente, de una variación alternativa para el dispositivo que puede residir solamente en el estómago. Esta variación particular puede incorporar múltiples dientes 100, 102, 104, 106, 108, 110, diseñados para taponar intermitentemente el píloro. En esta variación, un material expandible 96 puede ser conformado apropiadamente con el fin de favorecer la oclusión del píloro. El dispositivo puede ser expulsado desde el píloro debido a las contracciones, pero se puede volver a insertar a través de uno de los diferentes dientes. Como medida adicional, el dispositivo puede definir múltiples aberturas 98 a través de cada conjunto de dientes para evitar una obstrucción completa de la válvula pilórica.

Las FIGS. 12A y 12B muestran vistas laterales y de la parte superior, respectivamente, de otra variación de un dispositivo A como en las FIGS. 11A y 11B. En esta variación, se puede emplear un número menor de múltiples dientes 112, 114, 116, 118 y cada diente también puede definir una abertura 120 a través de él. Sin embargo, como se muestra en esta variación, cada uno de los dientes puede ser flexible y de forma cónica o redondeada para evitar daños en el tejido circundante.

Las FIGS. 13A a 13D muestran vistas en sección transversal de un uso alternativo de los dispositivos descritos en este documento. En esta variación, el dispositivo se puede utilizar en la prevención del reflujo gastroduodenal durante la alimentación por sonda. Como se muestra, el dispositivo 124 es similar a las variaciones descritas anteriormente; sin embargo, en esta variación, un lumen 132 definido a través del dispositivo 124 para la entrega de alimenta-

ción por sonda, puede definir una salida 134 diseñada para estar posicionada en el duodeno 76. La porción proximal del dispositivo 124 también puede estar fijada a un tubo de alimentación 126 y un entubado de inflado 130. El tubo de alimentación 126 se puede usar para entregar alimentación por sonda a través del lumen 132, directamente en el duodeno 140, mientras que el entubado de inflado 130 se puede usar para inflar un extensor pilórico inflable o un miembro de conexión 136 durante la alimentación por sonda para evitar el reflujo del material entregado 140. El dispositivo 124 también puede incorporar un tercer tubo 128 que puede proporcionar la aspiración de los contenidos gástricos 138 para evitar el reflujo del material entregado a los pulmones y para descomprimir el estómago 74. La porción proximal del miembro de oclusión se puede mantener en su estado inflado o comprimido, o se puede descomprimir a veces para aliviar la presión sobre la válvula pilórica. En esta variación, se muestra un enfoque percutáneo, pero es posible un enfoque nasogástrico u otro enfoque.

Las FIGS. 14A a 14D muestran vistas en sección transversal de todavía otro uso alternativo de los dispositivos de la presente invención. Como se muestra en las FIGS. 14A a 14C, un dispositivo 90 puede estar colocado para ocluir la válvula pilórica. En este caso, el dispositivo 90 se muestra como que se ha ingerido, aunque la colocación del dispositivo 90 puede verse afectada por cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Como se muestra en la FIG. 14D, la adición de uno o varios materiales de relleno gástricos 142, por ejemplo, balones gástricos inflables, armazón expandible o cualquier otra cantidad de dispositivos que ocupan espacio, conocidos generalmente en la técnica, se puede utilizar. En esta variación, el dispositivo 90 se puede colocar y luego los materiales de relleno gástricos 142 se pueden introducir. El dispositivo 90 se puede emplear para asegurar que los materiales de relleno gástricos 142 no pasan a través de la válvula pilórica hasta que son suficientemente pequeños, permitiendo de este modo el uso de sustancias no degradables sin un riesgo concomitante de obstrucción del intestino delgado.

Las FIGS. 15A a 15D son vistas en sección transversal que demuestran el uso de otra realización de un dispositivo 150 para obstruir de forma intermitente una válvula pilórica 156, y en esta realización para llenar parcialmente el espacio gástrico. La FIG. 15A ilustra el dispositivo 150 en un estado no expandido o no inflado y listo para la entrega y/o la inserción en el estómago a través de un dispositivo de catéter 152, tal como un endoscopio, entubado o similares. El dispositivo, en esta realización, incluye una espuma expandible 154, que se expande cuando el dispositivo 150 está dentro del estómago, como se muestra en la FIG. 15B. Cualquier líquido o gas no tóxico adecuado se puede introducir a través de un orificio de inflado 158, para expandir el dispositivo 150 y/o la espuma 154.

Se puede utilizar cualquier material adecuado para formar el dispositivo 150. En una realización, por ejemplo, el dispositivo 150 puede comprender un balón expandible fabricado con silicona, elastómeros de silicona, látex, poliuretano, PTFE, FEP y/o similares. Alternativamente, los materiales autoexpandibles, tales como espuma o hidrogeles que normalmente se expanden al entrar en contacto con los fluidos, se pueden utilizar dentro del dispositivo 150. Si se utilizan tales materiales autoexpandibles, pueden estar dispuestos en el dispositivo 150, y un fluido tal como solución salina se puede infundir para expandir los materiales.

Como se muestra en la FIG. 15B, el dispositivo 150 en una realización, incluye una porción proximal 153 y una porción distal 155. En algunas realizaciones, la porción proximal 153 tiene una función de soporte o estructural, para asegurar que el dispositivo 150 tenga un diámetro de la sección transversal suficientemente grande como para impedir el paso del dispositivo 150 a través de la válvula pilórica. Normalmente, la porción distal 155 actúa para poner en contacto la válvula pilórica 156 y/o el tejido adyacente a la válvula pilórica 156, para bloquear de forma intermitente y/o parcial la válvula 156. En algunas realizaciones, la porción distal 155 es de un material extensible, de modo que cuando se pone en contacto con el tejido del estómago en, alrededor o de forma adyacente a la válvula pilórica 156, no daña el tejido. En algunas realizaciones, la porción proximal 153 y la porción distal 155 están compuestas por el mismo material, en donde la porción proximal 153 tiene una mayor cantidad de material, un espesor de pared mayor o similares, en relación con la porción distal 155.

Generalmente, el dispositivo 150 puede tener cualquiera entre una serie de formas adecuadas, tales como una forma irregular oblonga como se muestra, una forma esférica alargada, un cono, un rombo o similares. En algunas realizaciones, la forma se selecciona de tal manera que el dispositivo 150 se desplaza naturalmente hacia la válvula pilórica 156, con la porción distal 155 alineada para contactar con la válvula 156. En estas y otras realizaciones, la migración del dispositivo 150 hacia la válvula 156 se puede mejorar aún más mediante la selección de un peso específico o flotabilidad del dispositivo, para permitir que se mueva a través de los contenidos del estómago hacia la válvula 156.

Las FIGS. 15C y 15D muestran la porción distal 155 del dispositivo 150 en interacción con la válvula pilórica 156. Como se ilustra, la forma de la porción distal 155 está configurada para retirarse del contacto (FIG. 15C) y para entrar en contacto (FIG. 15D), con la válvula 156. Esto normalmente se produce durante las contracciones naturales del estómago, proporcionando de este modo una obstrucción intermitente de la válvula pilórica 156. La obstrucción intermitente de la válvula pilórica 156 hace que los alimentos en el estómago se retengan más tiempo, y por lo tanto, la sensación de saciedad se puede iniciar con anterioridad y puede durar más tiempo, lo que lleva al paciente a consumir menos alimentos. En la realización mostrada en las FIGS. 15C y 15D, la porción distal 155 obstruye completamente la válvula 156 cuando se pone en contacto. En realizaciones alternativas, la porción distal 155 no puede obstruir completamente la válvula 156 y puede tener cualquiera entre una serie de diversas configuraciones diseñadas para permitir un flujo parcial, incluso cuando entra en contacto completamente con la válvula pilórica 156. Por ejemplo, la porción distal 155 puede tener una forma tal como cónica, elipsoidal, esférica, piramidal, tubular, en for-

ma de disco con un miembro saliente (diseñado para encajar dentro del píloro) o similares. En una realización, la porción distal 155 y la porción proximal 153 tienen formas idénticas o casi idénticas, de modo que cualquiera de los extremos puede obstruir la válvula pilórica 156, independientemente de la orientación del dispositivo 150.

5 El dispositivo 150 puede tener cualquiera entre una serie de características adicionales para mejorar su entrega en el estómago, su capacidad para obstruir de manera intermitente la válvula pilórica 156, su retirada del estómago y/o similares. En una realización, por ejemplo, el dispositivo 150 incluye uno o varios marcadores, colorantes y/o materiales radiopacos para facilitar la visualización del dispositivo 150. El dispositivo 150 también puede incluir otros marcadores, colorantes o materiales que mejoran su visibilidad a simple vista, lo que puede ser ventajoso en reali-  
10 zaciones en las que el dispositivo 150 se disuelve y pasa a través del cuerpo o como una característica de seguridad en el caso improbable de que el dispositivo 150 se rompa o se quiebre.

En algunas realizaciones, el dispositivo 150 puede incluir uno o varios mecanismos para la liberación de uno o varios fármacos en el estómago o el intestino delgado, más allá de la válvula pilórica. Por ejemplo, los fármacos de libera-  
15 ción lenta se pueden acoplar o se infunden en materiales que cubren el dispositivo 150 o materiales utilizados para construir el dispositivo 150. Estos fármacos, que pueden ser cualquiera entre una serie de agentes terapéuticos o de diagnóstico, se pueden infundir lentamente en el paciente mediante la liberación del fármaco en el tracto intestinal o a través del contacto con el paciente. En otras realizaciones, el dispositivo 150 puede incorporar tecnologías de estimulación eléctrica. Por ejemplo, se pueden extender sondas eléctricas desde una superficie del dispositivo 150 para la inserción en el tejido circundante o se pueden formar electrodos sobre una superficie del dispositivo 150.

20 En una realización, el dispositivo 150 puede estar recubierto por una cubierta erosionable o biodegradable para la entrega en el estómago. Tal cubierta puede estar configurada para reducir el dispositivo 150, y una vez que el recubrimiento entra en contacto con las sustancias en el lumen gástrico, se puede romper y disolver de forma natural, liberando de este modo el dispositivo 150 y permitiendo que se expanda. En una realización, el dispositivo 150 puede estar recubierto por diferentes materiales, configurados cada uno para erosionar con tasas diferentes o en diferentes entornos químicos dentro del estómago.

25 La FIG. 16 ilustra el dispositivo 150 de las FIGS. 15A a 15D, en el que se ha producido una ruptura 157. Como se muestra con esta figura, la forma general del dispositivo 150 se conserva debido a la espuma expandida 154 (u otro material estructural o similar dentro o sobre el dispositivo 150 en otras realizaciones). Generalmente, el material de espuma o estructural será resistente a los ácidos con el fin de evitar su degradación dentro del estómago y permiti-  
30 tiendo, por lo tanto, sujetar el dispositivo 150 durante períodos prolongados de tiempo después de haberse producido la ruptura. En una realización alternativa, el material de espuma 154 u otro material estructural se puede degradar lentamente después de la ruptura, a la vez que libera un material de señalización que alertaría al paciente de la ruptura después de un examen de las heces. El paciente entonces sabrá que tiene que consultar a su médico para que el dispositivo 150 sea retirado.

35 Con referencia ahora a las FIGS. 17A y 17B, otra realización de un dispositivo de obstrucción de una válvula pilórica 160 puede incluir un orificio de inflado 168, una porción proximal 163, una porción distal 165, un miembro de posicionamiento 161 y un miembro de retención 162. El orificio de inflado 168 es opcional, por supuesto, ya que algunas realizaciones requieren el inflado, mientras que otras no. El miembro de posicionamiento 161 generalmente ayuda a posicionar el dispositivo 160 en una ubicación para obstruir de forma intermitente la válvula pilórica 156. El miembro de retención 162 ayuda a mantener la ubicación o la posición del dispositivo 160.

40 En una realización, el miembro de posicionamiento 161 puede ser hueco, permitiendo de este modo el paso de fluidos y/o gases a través del dispositivo para permitir que la porción proximal 163, la porción distal 165 y el miembro de retención 162 se inflen. En una realización, el miembro de posicionamiento 161 puede ser relativamente corto, para inhibir el movimiento de la porción distal 165 en relación con el píloro 156. En otras realizaciones, el miembro de posicionamiento 161 puede ser más largo para permitir más movimiento del dispositivo 160.

45 Haciendo referencia ahora a la FIG. 17B, en otra realización, un dispositivo 170 que tiene porciones proximales 173 y distales 175 se acopla con un miembro de posicionamiento 171 que incluye un orificio de inflado 172 en su extremo distal. En esta realización, el dispositivo 170 se hace pasar al estómago en su estado no inflado, el miembro de posicionamiento 171 y el orificio 172 se utilizan para inflar el dispositivo 170, y el miembro de posicionamiento es entonces ingerido y pasa a través de la válvula pilórica 156 para permanecer de manera inocua en la primera parte  
50 del intestino delgado. En otra realización, el dispositivo puede estar colocado en el estómago a la vez que está fijado a una atadura retirable que se extiende hacia arriba por el esófago y en la boca. La atadura se puede utilizar para retirar el dispositivo si no se despliega correctamente o, alternativamente, se puede separar del dispositivo una vez que está en su lugar en el estómago.

55 Como se ilustra en las FIGS. 18A y 18B, y como se ha mencionado anteriormente, diversas realizaciones de un dispositivo para obstruir una válvula pilórica pueden incluir cualquiera entre una serie de diferentes mecanismos de soporte expandibles. Las realizaciones que se acaban de describir incluyen una espuma, pero se pueden emplear otras estructuras y materiales de soporte, tales como jaulas autoexpandibles, bobinas, celosías, armazones o similares. En la FIG. 18A, un dispositivo 180 que tiene una porción proximal 183 y distal 185, así como un orificio de inflado 188, incluye también un armazón de expansión 184, que se puede acoplar con la pared del dispositivo 180 en su

superficie interior o superficie exterior, o que puede estar incrustado en la pared. Un almacén de expansión 184 de este tipo puede estar compuesto por materiales con memoria de forma o superelásticos, tales como Nitinol. El almacén 184 puede estar comprimido en una configuración de entrega y después se permite la expansión en la forma oclusiva deseada mediante autoexpansión o una expansión mediante el suministro de energía de activación, tal como, energía eléctrica, térmica, RF o similares. En otra realización, el almacén se puede desplegar empujando el almacén a una configuración expandida con un dispositivo de tracción, y en tales realizaciones, el almacén puede tener un mecanismo de captura para evitar que se pliegue en su forma original.

En la realización mostrada en la FIG. 18B, un dispositivo 190 incluye una porción proximal 193, una porción distal 195 y un orificio de inflado 198. En esta realización, una pared 194 del dispositivo 190 está compuesta por un material con memoria de forma, superelástico o, de otro modo, autoexpandible, que se expande desde una configuración menor a una configuración mayor, después de liberarse de su limitación. El material de la pared 194 conserva entonces su forma expandida, manteniendo de este modo la forma del dispositivo 190 y evitando que el dispositivo se pliegue.

Haciendo referencia a las FIGS. 19A y 19B, otra realización de un dispositivo de obstrucción de la válvula pilórica 200 incluye una cubierta exterior móvil o "invertida" 204, un núcleo interno 202, un miembro de posicionamiento 208 y un miembro de retención distal 210 que tiene un orificio 212 u otra característica de superficie. El dispositivo 200 se muestra en su configuración expandida en la FIG. 19A, para obstruir de forma intermitente una válvula pilórica, y en su configuración plegada en la FIG. 19B, para la entrega en el estómago. La cubierta 204 incluye una porción de acoplamiento/contacto con el tejido 205 y una porción de soporte 206. Generalmente, la porción de soporte 206 es más rígida/inflexible que la porción de contacto con el tejido 205, de modo que la primera ayuda a mantener el diámetro de la sección transversal del dispositivo 200, de manera que no pueda pasar a través del píloro, mientras que la última es más extensible de modo que puede ponerse en contacto con el tejido del estómago sin causar daños significativos.

Los diversos componentes del dispositivo 200 se pueden preparar con cualquier material adecuado, tal como los que ya se han descrito o cualquier otro material adecuado, conocido en la actualidad o que se descubra en el futuro. En una realización, el núcleo interno 202 es un material sólido, tal como silicona, pero en otras realizaciones, el núcleo 202 puede ser hueco. El núcleo 202 puede tener cualquier tamaño, forma, diámetro de sección transversal o similares adecuados. En una realización, el núcleo 202 tiene un diámetro de sección transversal de entre aproximadamente 5 mm y aproximadamente 30 mm, y preferiblemente de aproximadamente 10 mm. La cubierta 204 puede estar compuesta por el mismo material o uno diferente al del núcleo 202, y también puede tener cualquier tamaño, forma, diámetro de sección transversal o similares adecuados. En una realización, la porción de soporte 206 de la cubierta 204 es más gruesa que la porción de contacto con el tejido 205. En otras realizaciones, la porción de soporte 206 puede estar compuesta por un material diferente que la porción de contacto con el tejido 205.

El miembro de posicionamiento 208 puede ser una extensión del núcleo interno 202, la cubierta 204 o de ambos, o en su lugar puede ser una pieza distinta acoplada con el núcleo interno 202 y/o la cubierta externa 204. El miembro de posicionamiento 208 puede tener cualquier longitud y diámetro, adecuados para permitir que pase a través de la válvula pilórica. En una realización, su diámetro de sección transversal es de aproximadamente 1,0 cm o menos y su longitud es de aproximadamente 3,0 cm o más. El miembro de retención 210 también puede tener cualquier tamaño, forma o configuración adecuada, siendo en algunas realizaciones expandible, en otras autoexpandible y en otras estando configurado para no expandirse en absoluto. En una realización, el miembro de retención 210 tiene un diámetro de sección transversal mayor de aproximadamente 30 mm o menor, y preferiblemente de aproximadamente 25 mm o menor, y aún más preferible de aproximadamente 21 mm o más pequeño. El orificio 212 o la característica de superficie en el miembro de retención 210 puede tener cualquier configuración para permitir el acoplamiento de un accionador u otro dispositivo con el miembro de retención para la entrega, el ajuste y/o la recuperación del dispositivo 200. Tanto el miembro de posicionamiento 208 como el miembro de retención 210 pueden estar compuesto por cualquier material adecuado.

Aunque no hay un dibujo a escala, la FIG. 19B ilustra el estado plegado o invertido del dispositivo 200. En esta configuración, la cubierta 204 se puede comprimir hasta tener un diámetro de sección transversal menor para la entrega, tal como a través de un tubo de entrega o catéter. Después de que el dispositivo 200 se entrega en el estómago, la cubierta 204 se invierte a su estado expandido y el dispositivo 200 puede entonces actuar para obstruir de manera intermitente la válvula pilórica.

Las FIGS. 20A a 20C ilustran un método para entregar y desplegar el dispositivo 200 de las FIGS. 19A y 19B en el estómago. En la FIG. 20A, el dispositivo 200 está alojado dentro del lumen de un tubo de entrega 214 o un catéter en su configuración plegada. En la FIG. 20B, el dispositivo ha avanzado parcialmente fuera del tubo de entrega, lo que permite que la cubierta 204 se expanda por lo menos parcialmente. Un accionador 216 enganchado a través del orificio 212 en el miembro de retención 210, se puede utilizar entonces para retraer en el dispositivo 200, de manera que la cubierta 204 solapa el extremo distal del tubo de entrega 214. El extremo distal del tubo de entrega 214 se emplea entonces para aplicar una fuerza a la cubierta 204, haciendo que se invierta en su estado expandido, como se muestra en la FIG. 20C. Como también se muestra en la FIG. 20C, el accionador 216 puede incluir un gancho 218 para el acoplamiento con el orificio 212 en el miembro de retención 210. Una vez que la cubierta 204 se mueve a su configuración expandida, se diseña para que permanezca en esa configuración, proporcionando de este modo

5 que la válvula pilórica entre en contacto y el dispositivo de retención actúe como se ha descrito anteriormente. En una realización, el tubo de entrega 214 puede incluir un balón expandible (no mostrado) en o cerca de su extremo distal. El balón puede tener forma de rosquilla para inflarse circunferencialmente, o puede tener forma excéntrica o cualquier otra forma adecuada. El balón se puede inflar y sirve como un tope contra el cual se puede tirar del dispositivo 200. Alternativamente, el balón se puede inflar por debajo o dentro del dispositivo 200 para invertir el dispositivo 200 a medida que se infla el balón.

10 En otros ejemplos, el dispositivo se puede entregar y/o desplegar utilizando cualquier otro método adecuado. Por ejemplo, la cubierta 204 puede estar "autoinvertida" desde su estado limitado/plegado a su estado expandido, sin necesidad de utilizar un accionador 216 o el extremo distal de un dispositivo de entrega 214. La autoinversión se puede conseguir con materiales con memoria de forma o montados sobre resortes o similares, o por una geometría de la cubierta que crea un sesgo en la rigidez del dispositivo. En otro ejemplo, el dispositivo 200 puede ser ingerido, ya sea en un estado plegado o colapsado de otro modo o alojado dentro de una cápsula que se disuelve. Son posibles una serie de diferentes realizaciones alternativas.

15 Aunque lo anterior es una descripción completa y detallada de la invención, se puede realizar cualquiera entre una serie de variaciones, adiciones y similares de las realizaciones descritas, sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, otros dispositivos, tales como dispositivos de formación de imágenes, dispositivos de detección química, dispositivos que ocupan espacio y/o similares se pueden incorporar en muchas de las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del alcance de la invención.

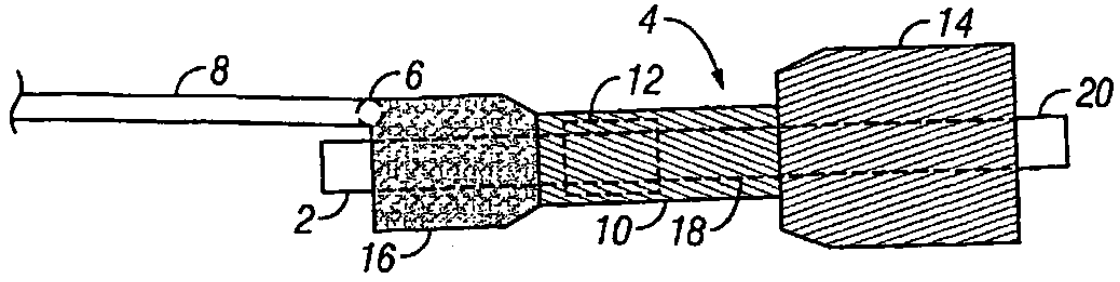


## REIVINDICACIONES

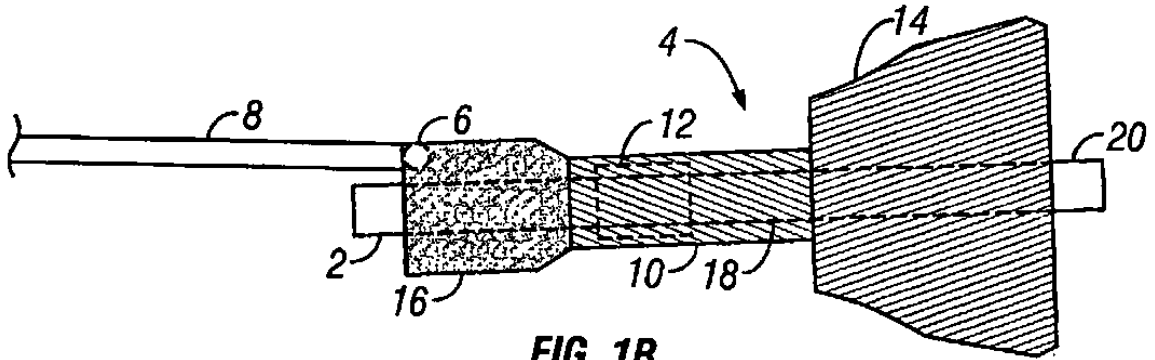
1. Un dispositivo (200) para obstruir una válvula pilórica de un estómago, comprendiendo el dispositivo:
- 5 una cubierta móvil o invertida (204) que incluye una porción de acoplamiento al tejido extensible (205) y una porción de soporte expandible (206), en donde la porción de soporte expandible está adaptada para expandirse en el estómago desde una primera configuración a una segunda configuración más grande, en donde la porción de soporte en la segunda configuración impide el paso del dispositivo a través de la válvula pilórica; estando el dispositivo **caracterizado porque** la porción de acoplamiento al tejido extensible se define a lo largo de una parte exterior de la segunda configuración más grande y forma una superficie extensible para acoplarse con el tejido del estómago adyacente a la válvula pilórica; y
- 10 un miembro de posicionamiento (208) que se extiende desde la porción de soporte para el paso a través de la válvula pilórica y que tiene una longitud suficiente para permitir que la porción de acoplamiento al tejido obstruya de manera intermitente la válvula pilórica, con lo que durante la digestión y las contracciones naturales del estómago, el dispositivo se mueve poniéndose en contacto y dejando de estar en contacto con la válvula pilórica de modo que se permite que el contenido gástrico pase a través, pero con una velocidad ralentizada; un núcleo interno (202), en donde el miembro de posicionamiento forma una extensión del núcleo interno (202); y
- 15 un miembro de retención distal (210) que tiene un orificio (212) u otra característica de la superficie, en donde el miembro de retención distal está acoplado con un extremo distal del miembro de posicionamiento para mantener el dispositivo en contacto intermitente con la válvula pilórica.
- 20 2. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que la porción de soporte expandible (206) comprende al menos un material autoexpandible.
3. Un dispositivo (200) según la reivindicación 2, en el que el al menos un material autoexpandible se selecciona a partir del grupo que consiste de Nitinol, acero inoxidable para resortes y otros materiales con memoria de forma, superelásticos y montados sobre resortes.
- 25 4. Un dispositivo (200) según la reivindicación 3, en donde el material autoexpandible comprende al menos un miembro de soporte para evitar el plegamiento de la porción de soporte, en donde el miembro de soporte se selecciona a partir del grupo que consiste en anillos, bobinas, jaulas, puntales, armazones, cestas, radios o sombrillas.
5. Un dispositivo (200) según la reivindicación 4, en el que la porción de soporte comprende al menos un miembro de soporte acoplado con al menos uno entre Gore-tex®, silicona, poliuretano y polietileno.
- 30 6. Un dispositivo (200) según la reivindicación 5, en el que la porción de acoplamiento al tejido (205) se extiende desde la porción de soporte (206) y comprende al menos uno entre Gore-tex®, silicona, poliuretano y polietileno.
7. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que la porción de soporte (206) y la porción de acoplamiento al tejido (205) comprenden al menos uno entre Gore-tex®, silicona, poliuretano y polietileno, y en el que un espesor de pared de la porción de soporte es mayor que un espesor de pared de la porción de acoplamiento al tejido.
- 35 8. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que la porción de acoplamiento al tejido (205) está adaptada para formar temporalmente un sellado con la válvula pilórica después de ponerse en contacto con el tejido adyacente a la válvula, y en el que la porción de acoplamiento al tejido es suficientemente extensible para evitar dañar el tejido al ponerse en contacto con el mismo.
9. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que la porción de soporte (206) en la segunda configuración tiene un diámetro de sección transversal más ancho entre 2,5 cm y 15 cm.
- 40 10. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el dispositivo tiene una forma general de sección transversal seleccionada a partir del grupo que consiste en un círculo, una elipse, un triángulo, un rombo, un rectángulo, un cuadrado, una estrella o una combinación de los mismos.
- 45 11. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que al menos parte del dispositivo es hueco e incluye al menos una abertura para permitir el paso del contenido del estómago hacia el interior y el exterior de la porción hueca.
12. Un dispositivo (200) según la reivindicación 11, en el que la parte hueca del dispositivo se extiende longitudinalmente a través del dispositivo para permitir el paso de alimento desde el estómago hasta el intestino para evitar la absorción de nutrientes de la alimentación a lo largo de una parte del intestino delgado.
- 50 13. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el dispositivo tiene forma de cono, con la porción de acoplamiento al tejido (205) dispuesta hacia un vértice del cono y la porción de soporte (206) dispuesta hacia una base del cono.
14. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que la cubierta (204) es móvil desde una primera configura-

- ción en la que se solapa con al menos parte del miembro de posicionamiento (208) hasta una segunda configuración en la que se solapa al menos con parte del núcleo interno (202),
- 5 en donde el núcleo interno y una primera porción de la cubierta en la segunda configuración actúan como la porción de soporte (206), y una segunda porción de la cubierta en la segunda configuración actúa como la porción de acoplamiento al tejido (205).
15. Un dispositivo (200) según la reivindicación 14, en el que la cubierta (204) comprende un material seleccionado a partir del grupo que consiste en Gore-tex®, silicona, poliuretano y polietileno, y en el que un espesor de pared de la primera porción es mayor que un espesor de pared de la segunda porción.
- 10 16. Un dispositivo (200) según la reivindicación 15, en el que la cubierta (204) es movable desde la primera configuración a la segunda configuración mediante la aplicación de una fuerza sobre la cubierta con un extremo distal de un dispositivo de catéter alargado.
17. Un dispositivo (200) según la reivindicación 15, en el que el núcleo interno (202) es sólido o cilíndrico y tiene un diámetro de sección transversal más grande de al menos 10 mm.
- 15 18. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) se autoexpande desde una primera configuración a una segunda configuración.
19. Un dispositivo (200) según la reivindicación 18, en el que el miembro de retención (210) está adaptado para expandirse dentro del estómago.
20. Un dispositivo (200) según la reivindicación 19, en el que el miembro de retención (210) está adaptado para expandirse dentro de un intestino distal a la válvula pilórica.
- 20 21. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) y el miembro de obstrucción están en comunicación fluida a través del miembro de posicionamiento (208).
22. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que un diámetro de sección transversal del miembro de retención (210) es menor que un diámetro de sección transversal de la porción de soporte (206) en la segunda configuración.
- 25 23. Un dispositivo (200) según la reivindicación 22, en el que el diámetro de sección transversal del miembro de retención (210) es de aproximadamente 30 mm o menor.
24. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) incluye al menos un orificio, un anillo, un bucle u otra característica de la superficie para la fijación de un dispositivo de extracción.
- 30 25. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) comprende al menos un marcador o material radiopaco.
26. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) está adaptado para entregar al menos un agente terapéutico o de diagnóstico a un intestino distal a la válvula pilórica.
27. Un dispositivo (200) según la reivindicación 26, en el que el miembro de retención (210) comprende un material degradable que es portador del agente terapéutico o de diagnóstico.
- 35 28. Un dispositivo (200) según la reivindicación 26, en el que el miembro de retención (210) comprende uno o varios alojamientos para contener de manera liberable el agente terapéutico o de diagnóstico.
29. Un dispositivo (200) según la reivindicación 26, en el que el agente terapéutico o de diagnóstico comprende un recubrimiento sobre al menos parte del miembro de retención (210).
- 40 30. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) incluye un dispositivo de formación de imágenes para formar imágenes de un intestino distal a la válvula pilórica.
31. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) incluye un dispositivo de medición química para medir los niveles en un intestino de al menos uno entre lípidos, azúcares, alcoholes, fármacos, niveles de pH, secreciones pancreáticas y secreciones biliares.
- 45 32. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de retención (210) tiene un diámetro de sección transversal entre 0,5 cm y 3,0 cm.
33. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de posicionamiento (208) tiene una longitud de al menos 3,0 cm.
34. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de posicionamiento (208) tiene un diámetro de sección transversal de 2 cm o menor.

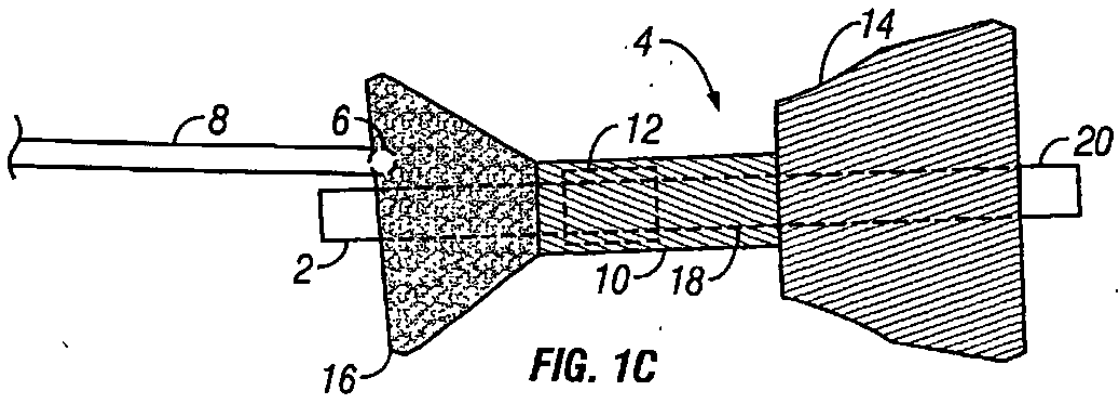
35. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que la forma del miembro de posicionamiento (208) está adaptada adicionalmente para permitir que el dispositivo se mueva de forma intermitente entrando en contacto y dejando de estar en contacto con la válvula pilórica.
- 5 36. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el miembro de posicionamiento (208) está adaptado para autoexpandirse desde un primer diámetro a un segundo diámetro más grande dentro de la válvula pilórica.
37. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que un extremo distal del miembro de posicionamiento (208) tiene peso.
38. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que el dispositivo se puede entregar en el estómago a través de un esófago con la porción de soporte (206) en la primera configuración.
- 10 39. Un dispositivo (200) según la reivindicación 38, en el que el dispositivo está adaptado para ser ingerido por un paciente con la porción de soporte (206) en la primera configuración.
40. Un dispositivo (200) según la reivindicación 39, que comprende además un cordón de retención acoplado de forma retirable con el dispositivo y adaptado para extenderse desde el dispositivo a través del esófago del paciente hasta la boca del paciente para proporcionar una retirada del dispositivo si no se despliega correctamente en el estómago.
- 15 41. Un dispositivo (200) según la reivindicación 38, en el que el dispositivo se puede acoplar de forma retirable con un dispositivo alargado para la entrega del dispositivo en el estómago a través del esófago.
42. Un dispositivo (200) según la reivindicación 38, en el que el dispositivo está adaptado para ser entregado a través de un lumen de un tubo (214) que se extiende desde una boca a través del esófago hasta el estómago.
- 20 43. Un dispositivo (200) según la reivindicación 38, en el que la porción de soporte (206) se puede plegar desde la segunda configuración a la primera configuración para la retirada del dispositivo a través del esófago.
44. Un dispositivo (200) según la reivindicación 38, en el que el dispositivo comprende uno o varios materiales biodegradables de manera que se degradan con el tiempo y pasan a través de la válvula pilórica y el resto de un sistema digestivo.
- 25 45. Un dispositivo (200) según la reivindicación 44, en el que los materiales biodegradables se seleccionan a partir del grupo que consiste en celulosa, polietilenglicol, colágeno, poli(ácido láctico) y otros polímeros.
46. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, en el que al menos una entre la porción de soporte (206) y la porción de acoplamiento al tejido (205) comprende al menos un colorante, marcador o material radiopaco.
- 30 47. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o varios agentes terapéuticos o de diagnóstico acoplados de forma liberable con el dispositivo para una liberación dentro del estómago.
48. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un dispositivo de formación de imágenes acoplado con el dispositivo de obstrucción para obtener imágenes de al menos uno entre el estómago, la válvula pilórica y un intestino distal a la válvula pilórica.
- 35 49. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un dispositivo de medición química acoplado con el dispositivo de obstrucción para medir los niveles en el estómago de al menos uno entre lípidos, azúcares, alcoholes, fármacos y niveles de pH.
50. Un dispositivo (200) según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un electrodo acoplado con el dispositivo de obstrucción, en donde el electrodo está fijado de forma retirable a una pared interior del estómago.



**FIG. 1A**



**FIG. 1B**



**FIG. 1C**

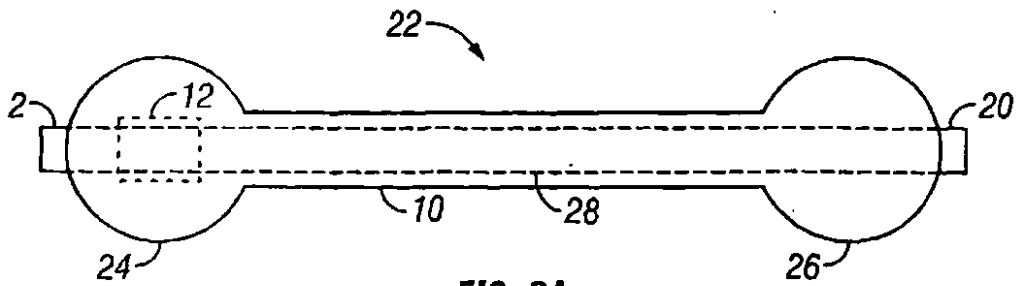


FIG. 2A

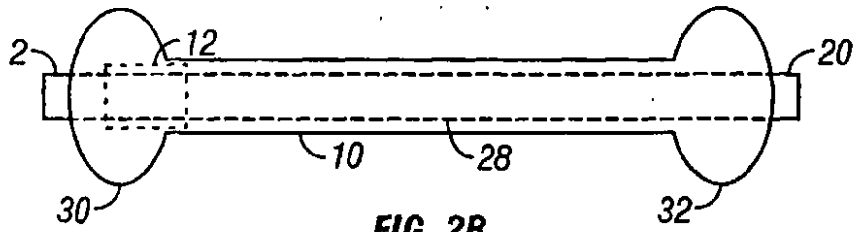


FIG. 2B

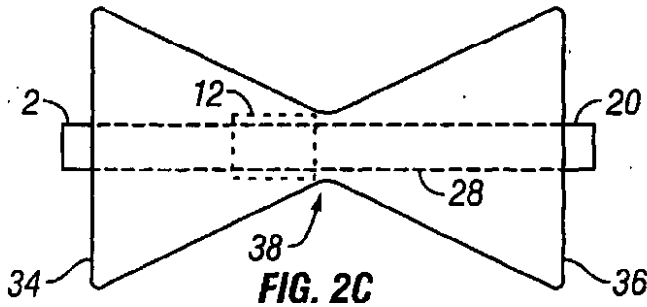


FIG. 2C

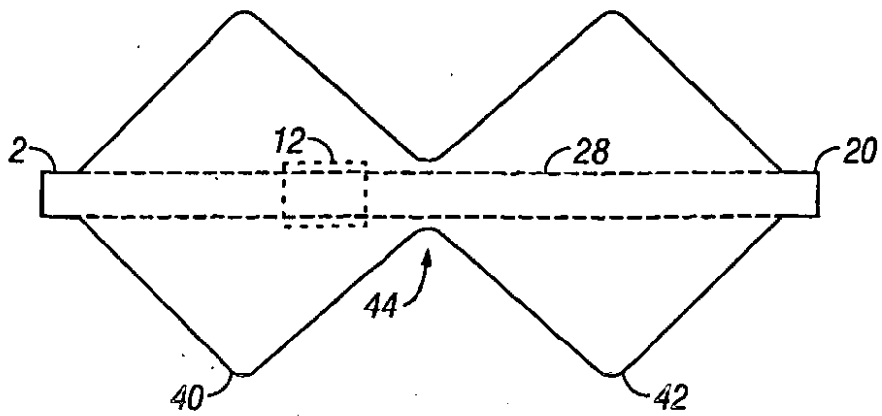
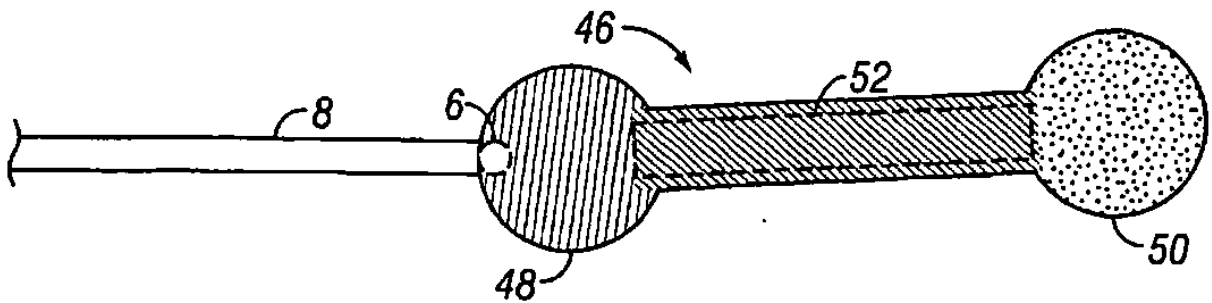
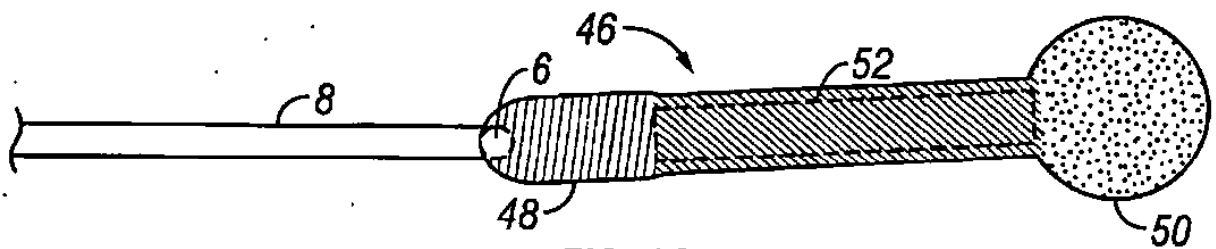
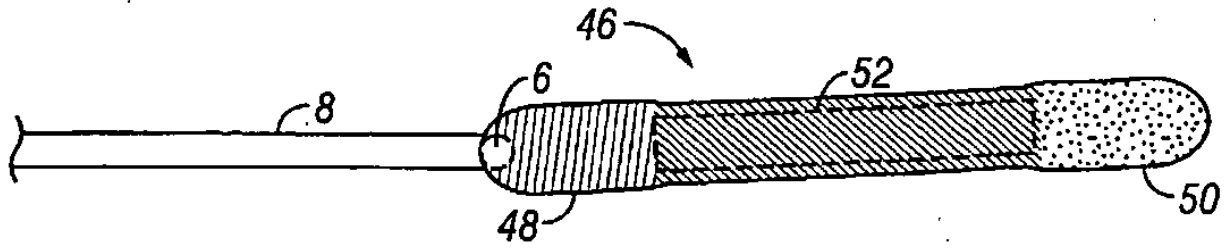
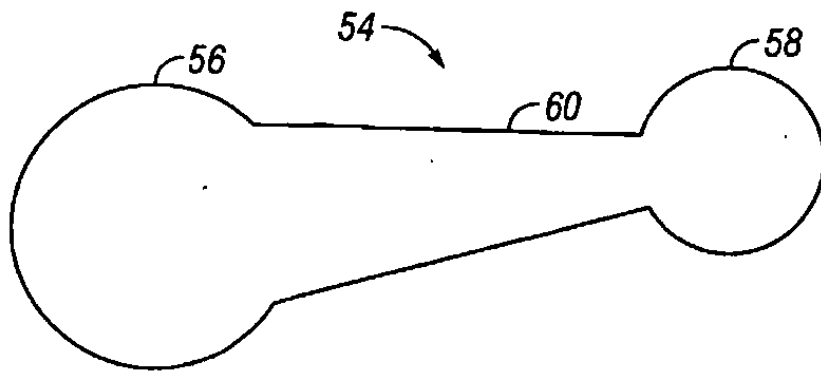
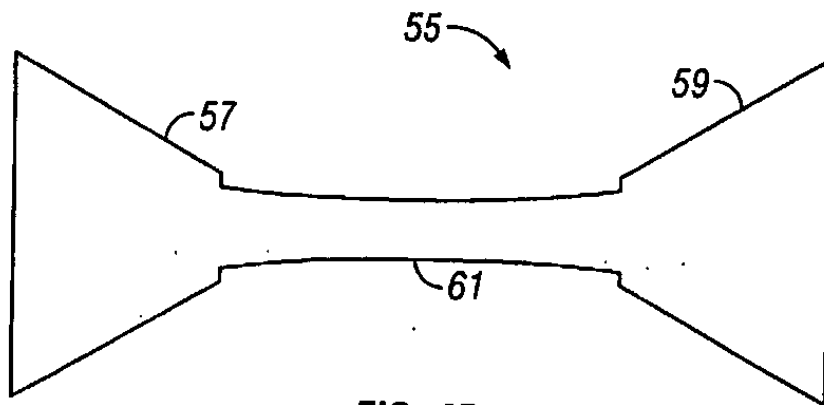


FIG. 2D

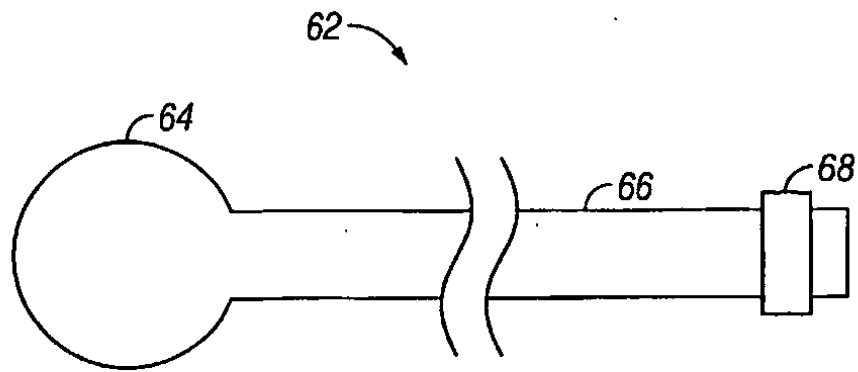




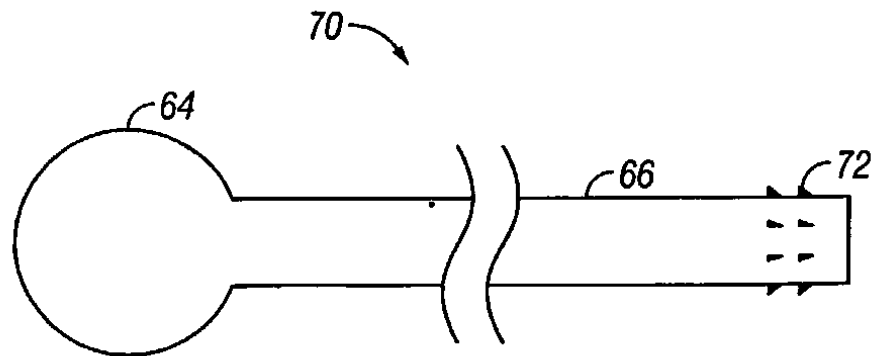
**FIG. 4A**



**FIG. 4B**

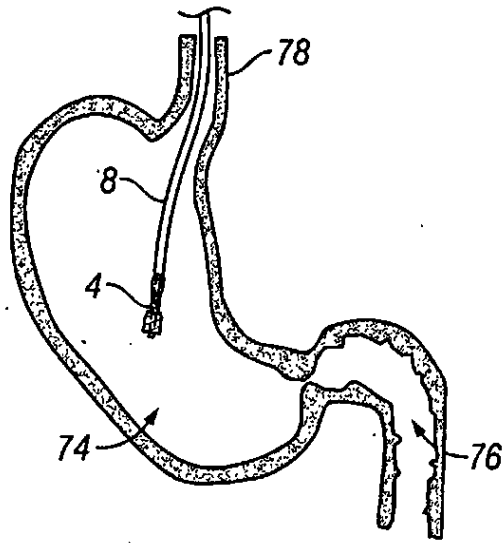


**FIG. 5A**

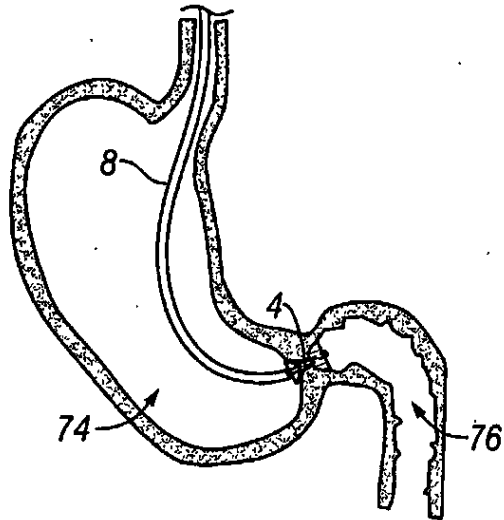


**FIG. 5B**

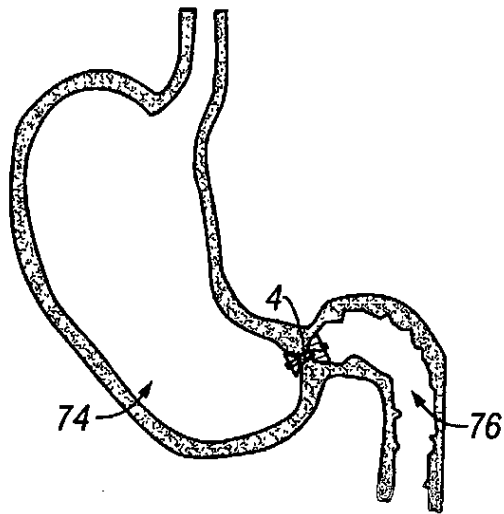




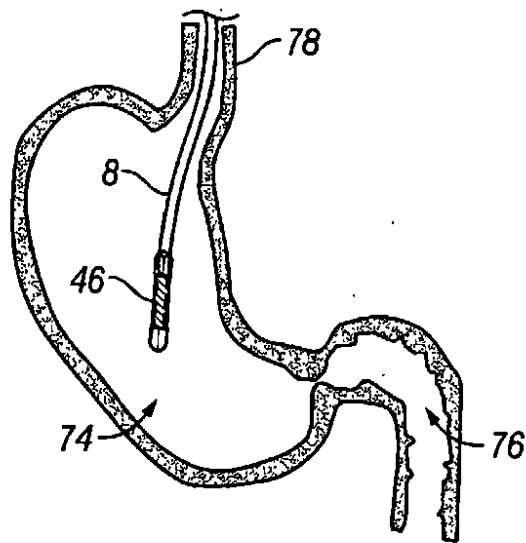
**FIG. 6A**



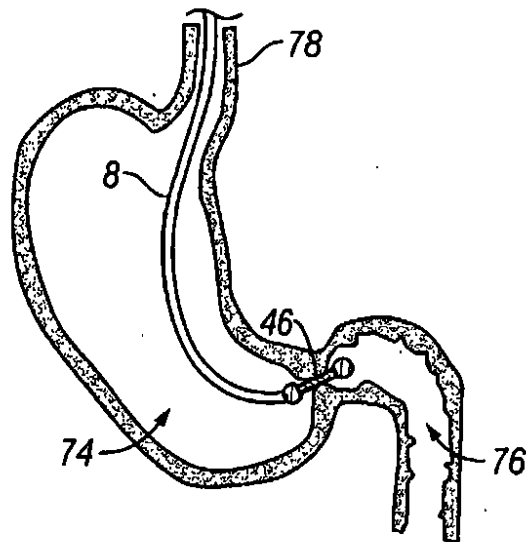
**FIG. 6B**



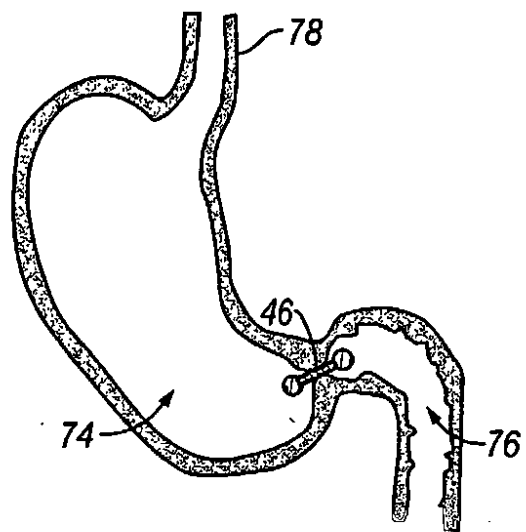
**FIG. 6C**



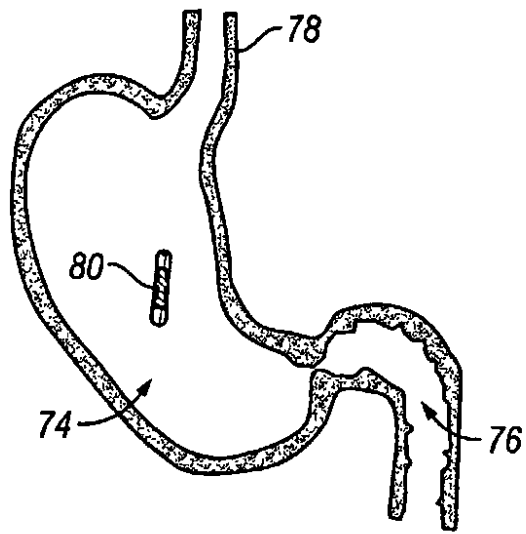
**FIG. 7A**



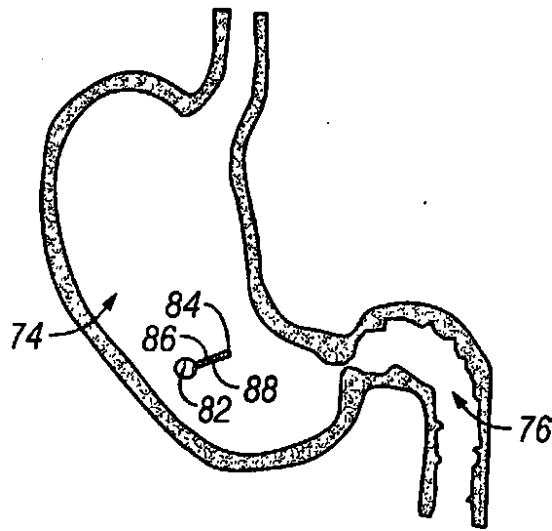
**FIG. 7B**



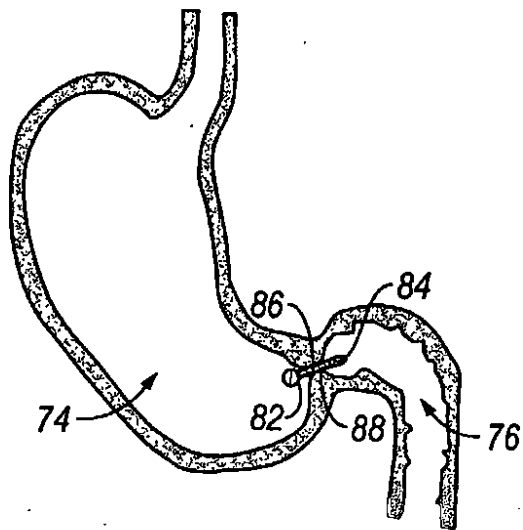
**FIG. 7C**



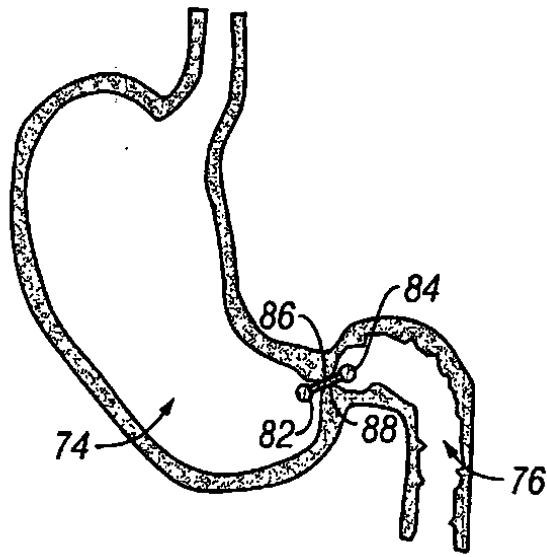
**FIG. 8A**



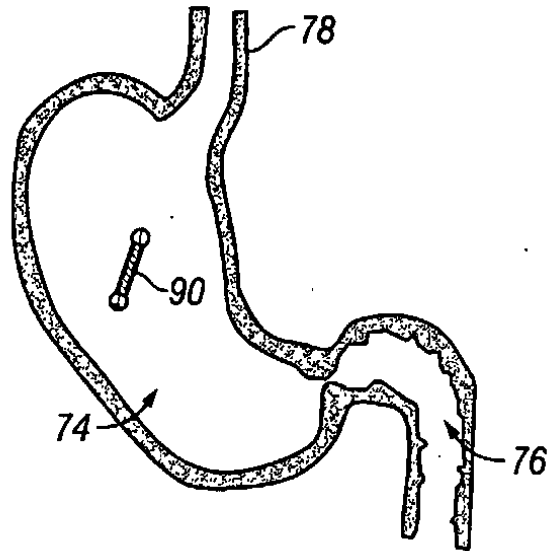
**FIG. 8B**



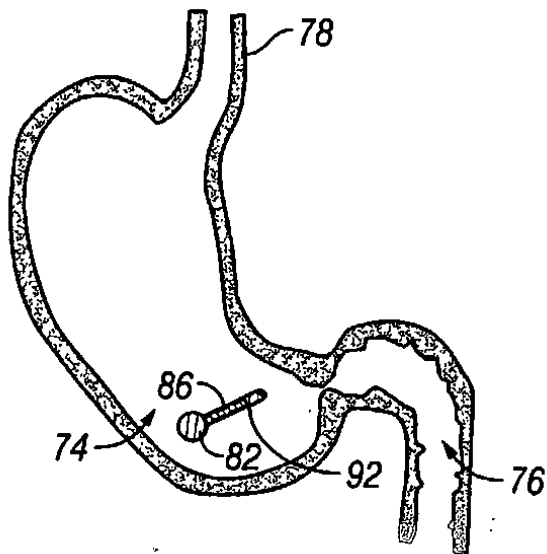
**FIG. 8C**



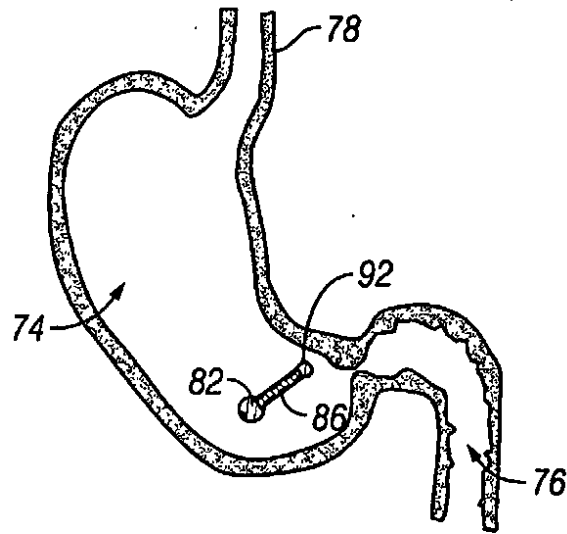
**FIG. 8D**



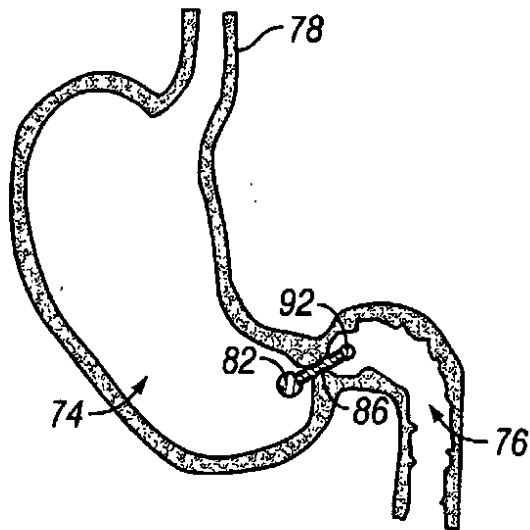
**FIG. 9A**



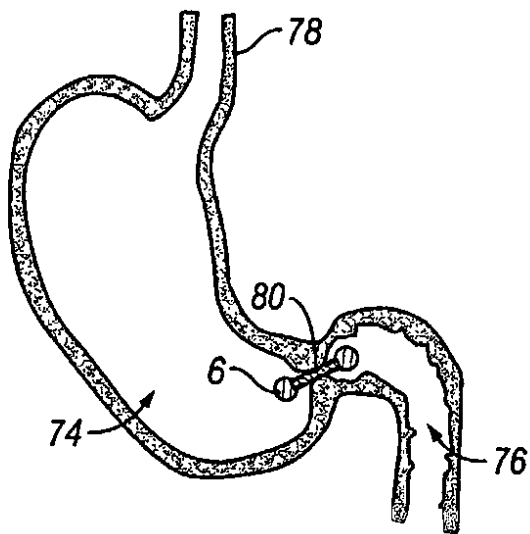
**FIG. 9B**



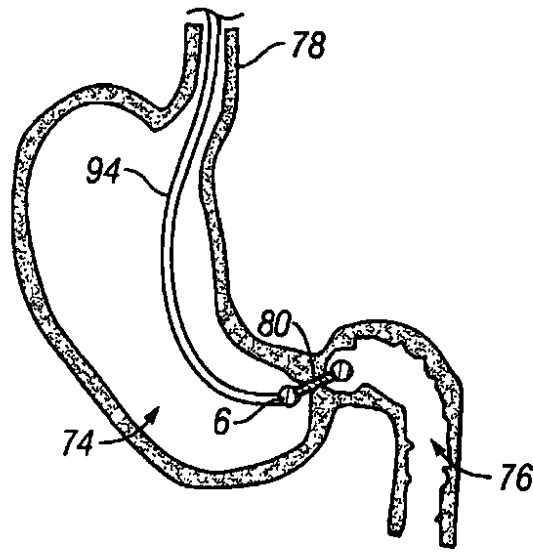
**FIG. 9C**



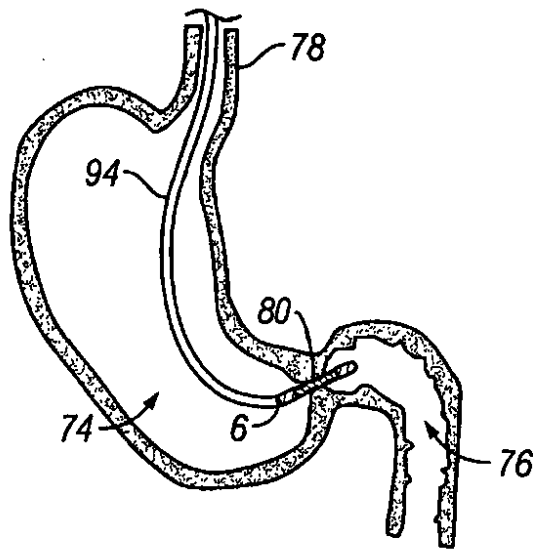
**FIG. 9D**



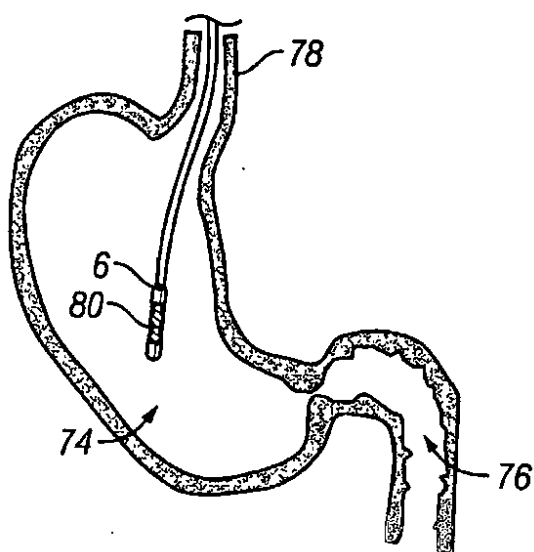
**FIG. 10A**



**FIG. 10B**



**FIG. 10C**



**FIG. 10D**

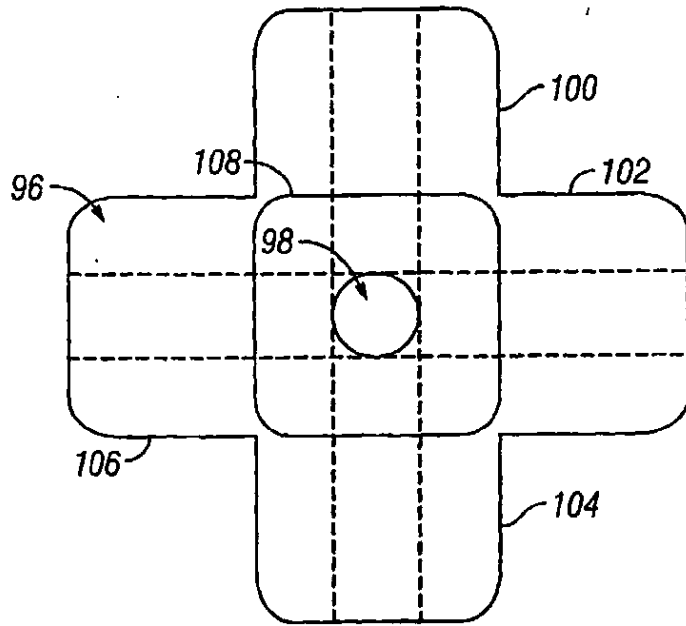


FIG. 11A

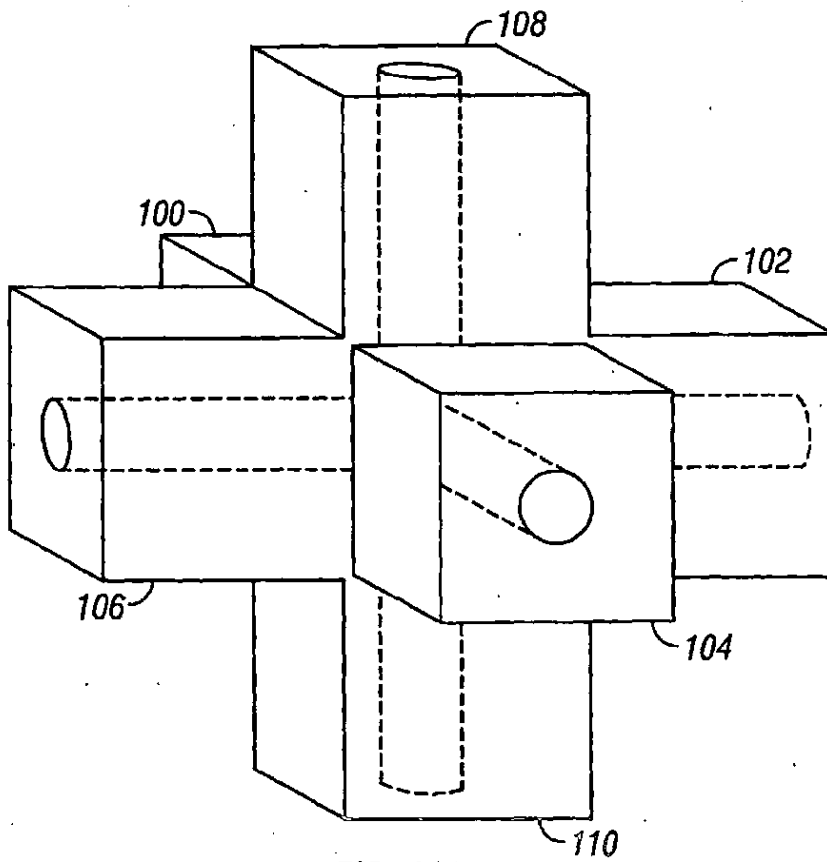
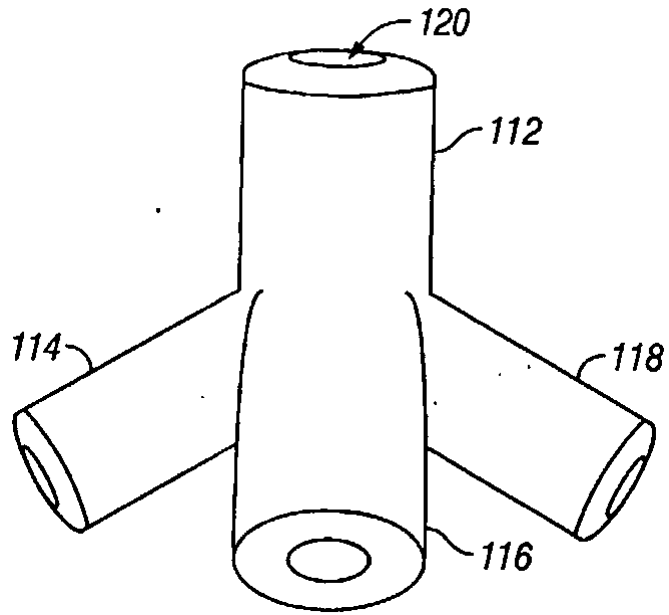
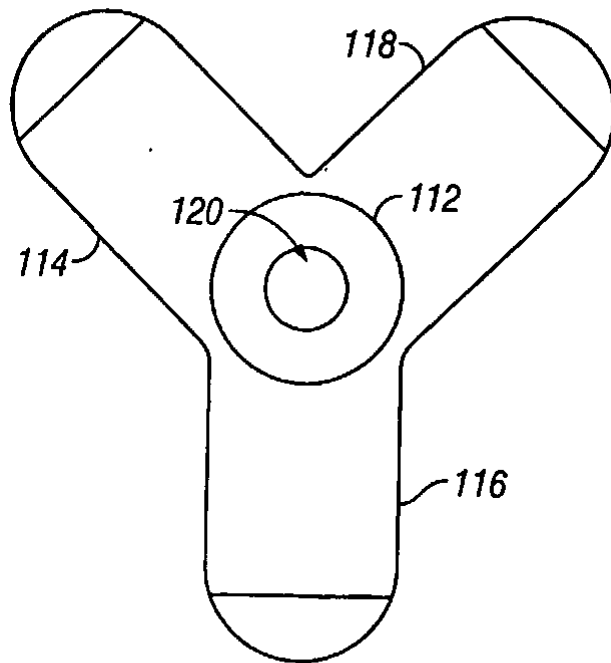


FIG. 11B

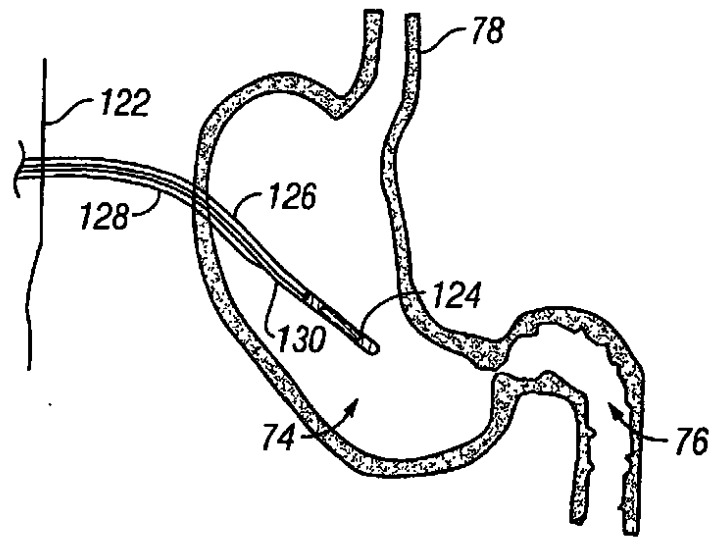


**FIG. 12A**

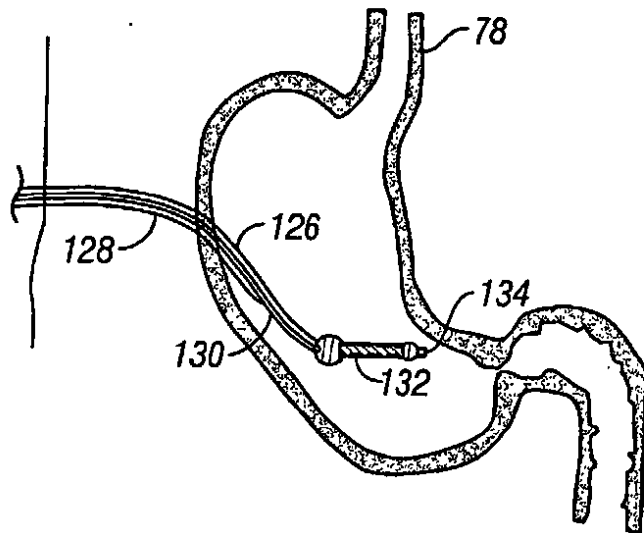


**FIG. 12B**

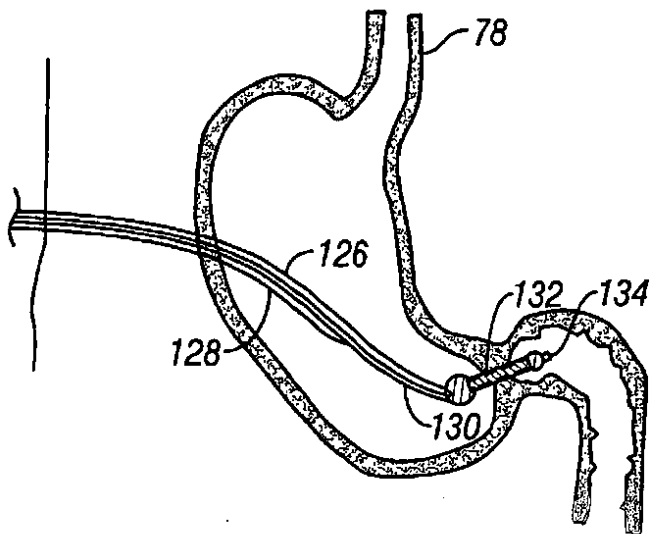




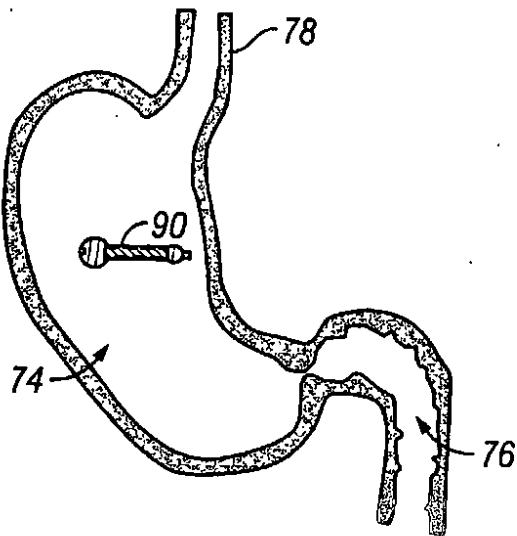
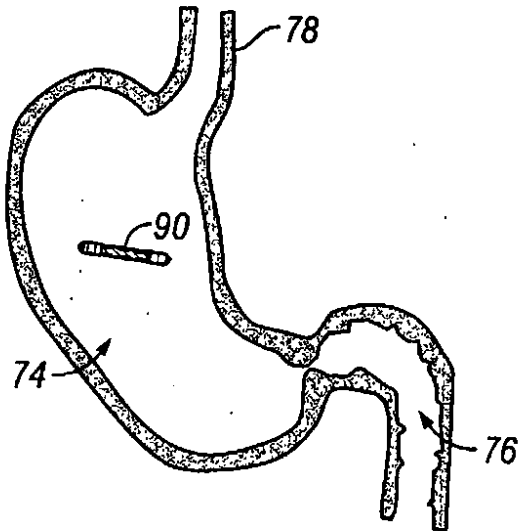
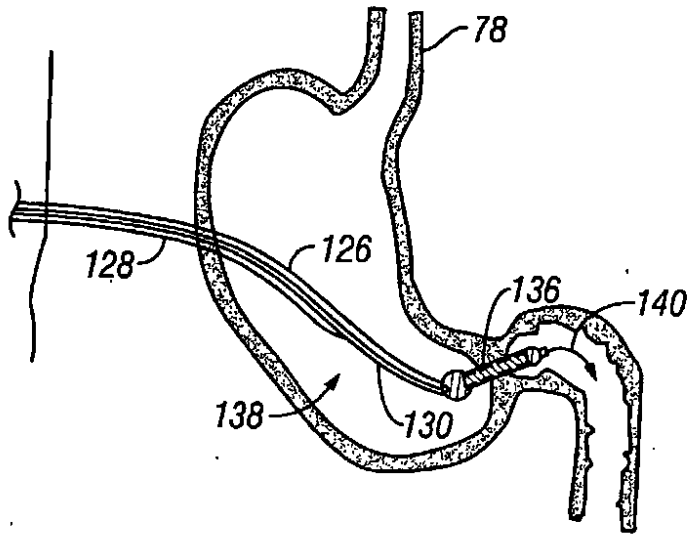
**FIG. 13A**

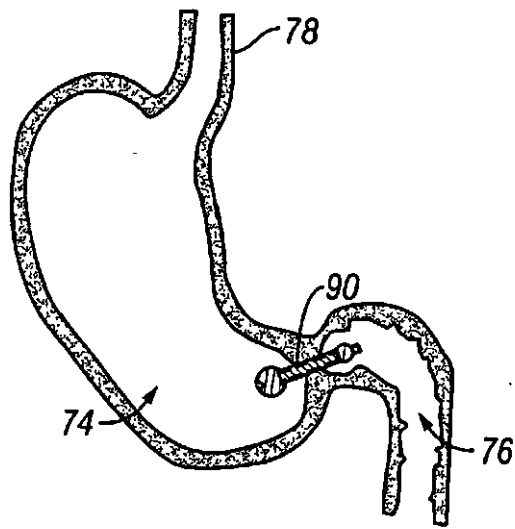


**FIG. 13B**

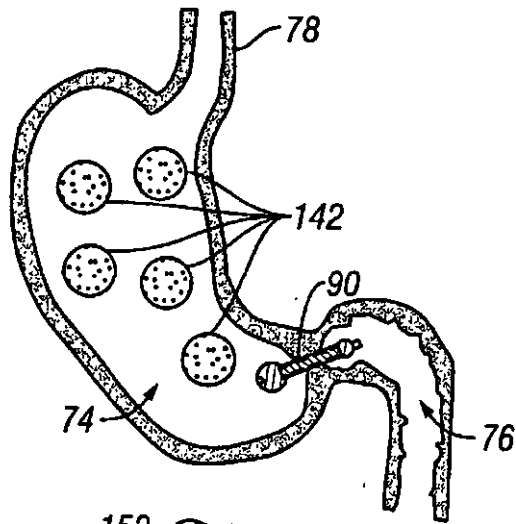


**FIG. 13C**

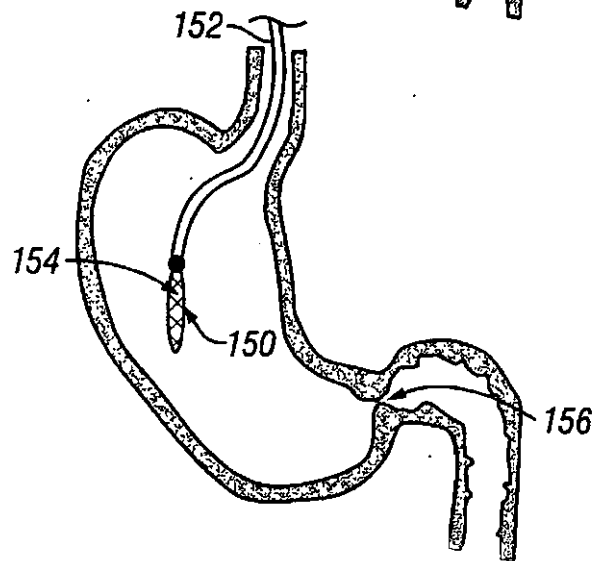




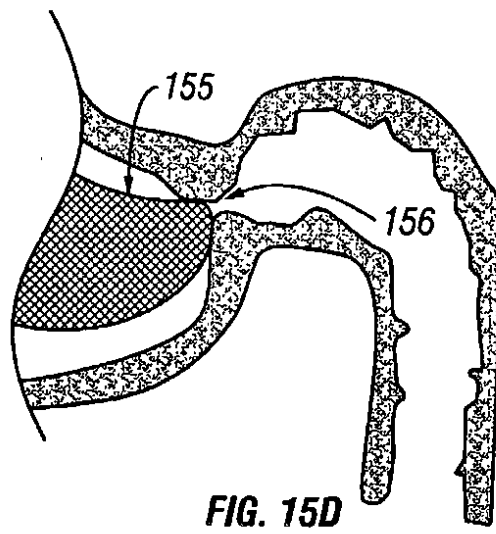
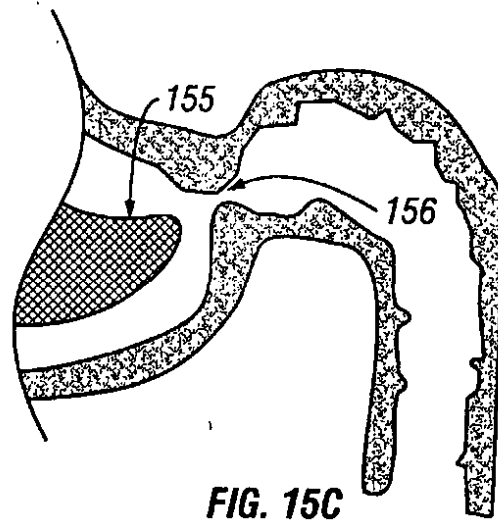
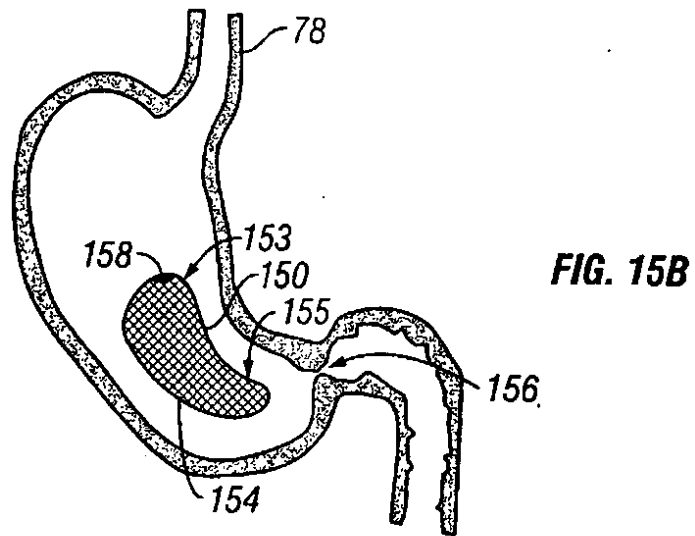
**FIG. 14C**

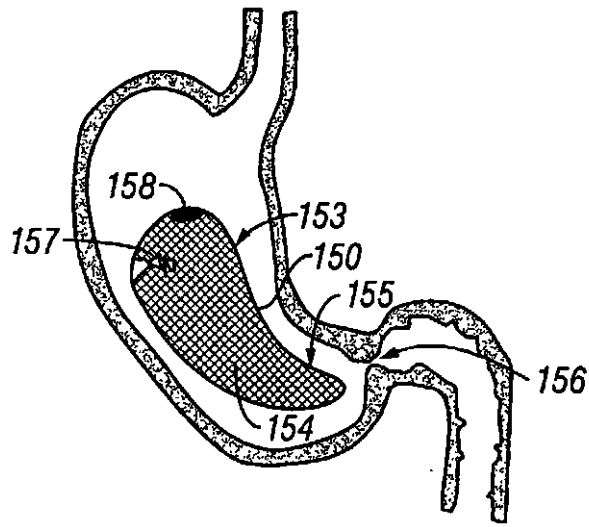


**FIG. 14D**

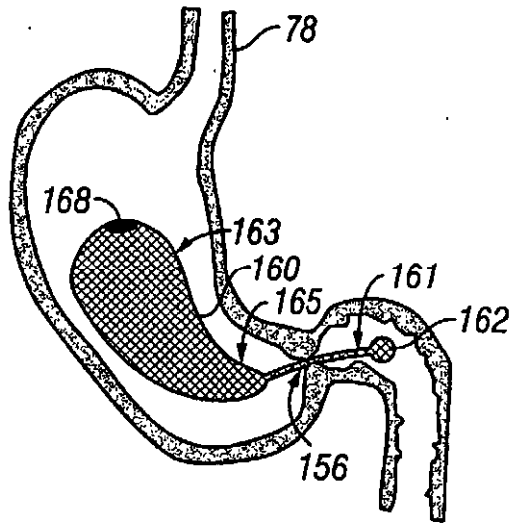


**FIG. 15A**

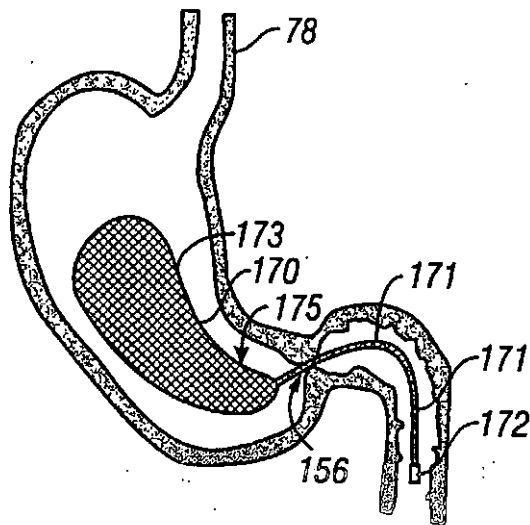




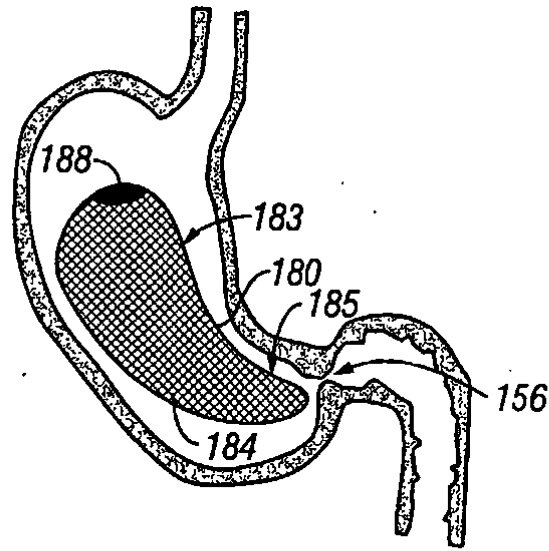
**FIG. 16**



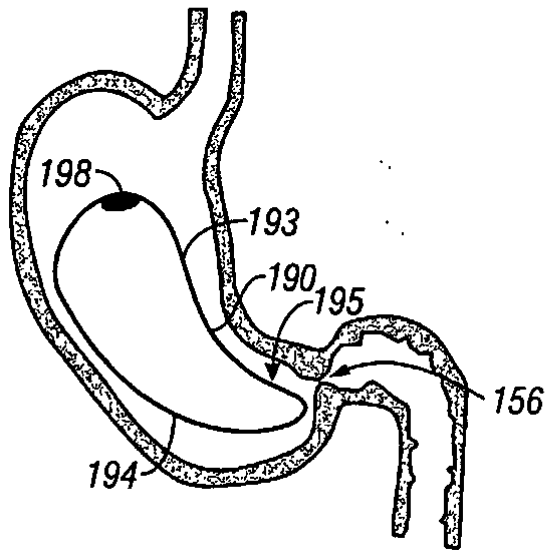
**FIG. 17A**



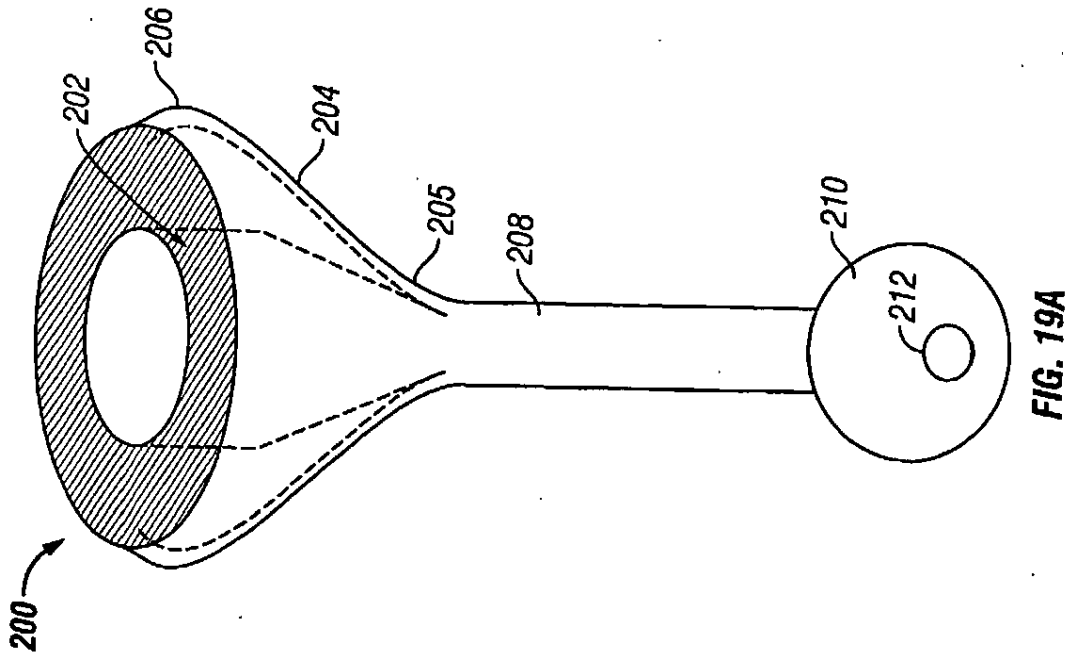
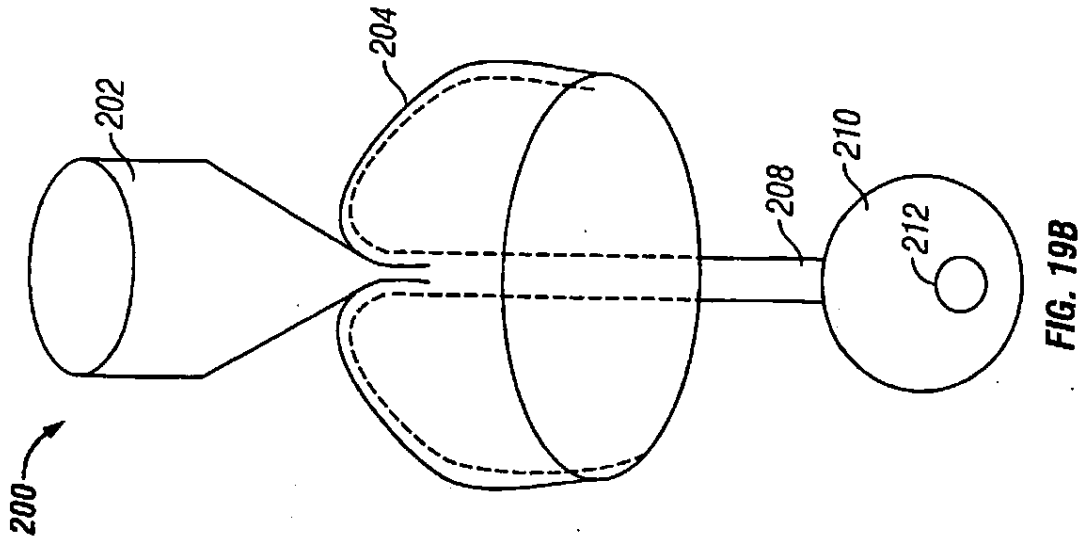
**FIG. 17B**



**FIG. 18A**



**FIG. 18B**



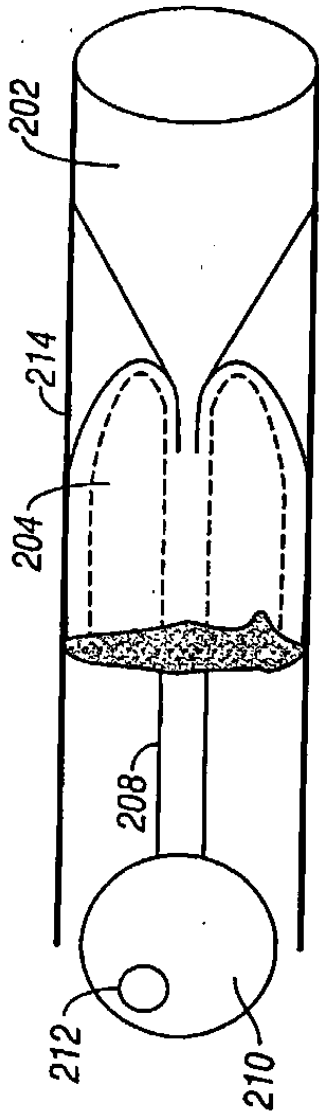


FIG. 20A

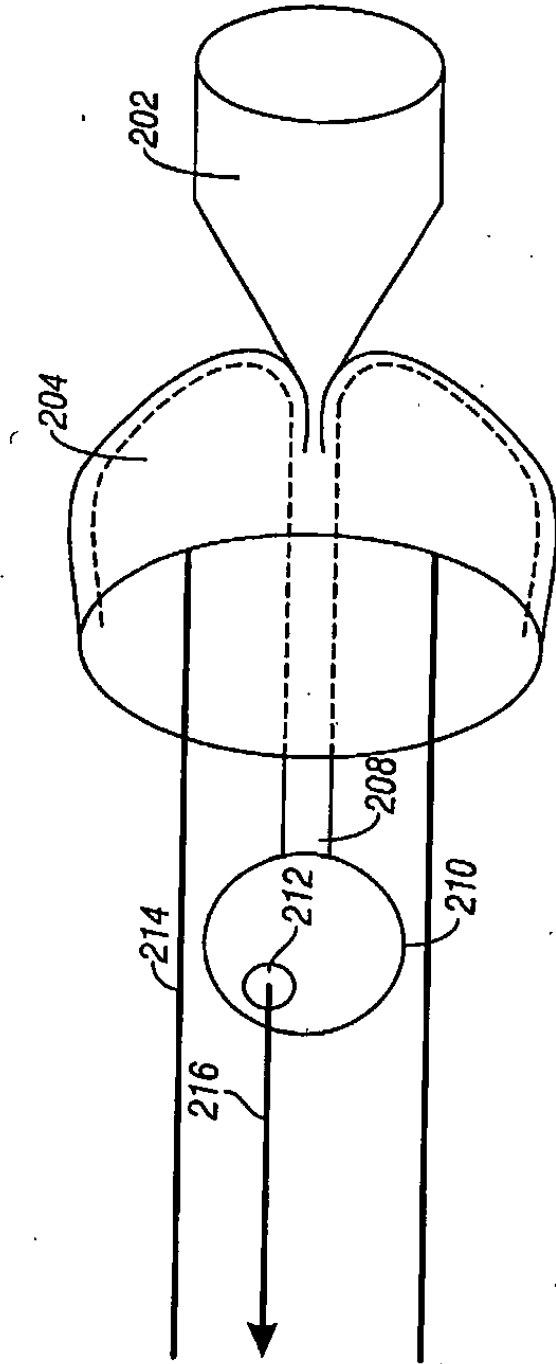


FIG. 20B



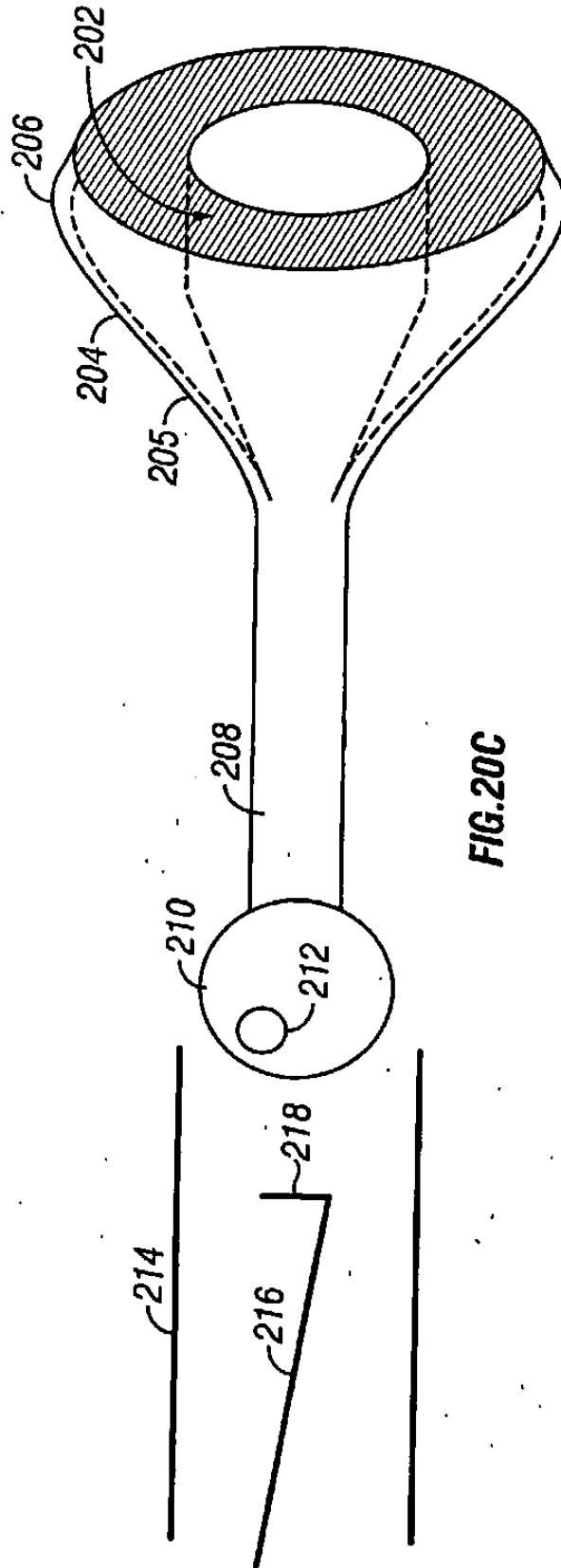


FIG.20C