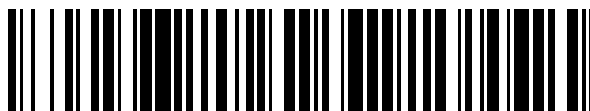


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 548**

51 Int. Cl.:

A61F 2/95 (2013.01)

A61F 2/966 (2013.01)

A61M 25/09 (2006.01)

A61F 2/958 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2006 PCT/US2006/018356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2006 WO06124549**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2006 E 06770250 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 1885286**

54 Título: **Sistema de aporte de implante con orientación de lumbra de RX mutuamente bloqueada**

30 Prioridad:

12.05.2005 US 680400 P

13.05.2005 US 680791 P

21.11.2005 US 738764 P

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

12.01.2018

73 Titular/es:

**COVIDIEN LP (100.0%)
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048, US**

72 Inventor/es:

**VONGPHAKDY, KHAMLA;
WANG, HUISUN;
HASHW, ADEL y
WANG, LIXIAO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 649 548 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

Sistema de aporte de implante con orientación de lumbrera de RX mutuamente bloqueada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema para aportar un implante a un lugar de una cavidad interna corporal. Más concretamente, la invención se refiere a un sistema de aporte del tipo de intercambio rápido para un implante autoexpansivo, tal como un estent.

Antecedentes de la invención

10 Los estents se utilizan de forma generalizada para soportar una estructura de cavidad interna dentro del cuerpo de un paciente. Por ejemplo, puede utilizarse un estent para mantener la entidad de una arteria coronaria u otro vaso sanguíneo o cavidad interna diferente. Pueden colocarse uno o más estents dentro de un paso o conducto vascular o no vascular, tal como una arteria, vena, injerto, uréter, uretra, bronquio, esófago u otro paso. Los estents pueden colocarse a modo de portador para aportar medicamentos para propósitos de diagnóstico o terapéuticos, para facilitar el flujo de líquidos, aire u otras sustancias, o por otras razones según se conoce en la técnica.

15 Un estent es, por lo común, una estructura metálica tubular, si bien se conocen los estents de polímero. Los estents pueden ser implantes permanentes que aportan resistencia, o bien pueden ser bioabsorbibles, al menos en parte. Los estents bioabsorbibles pueden ser poliméricas, biopoliméricas, cerámicas, biocerámicas o metálicas, y pueden eluir con el tiempo sustancias tales como fármacos. En algunos casos, un estent se hace pasar a través de la cavidad interna corporal en un estado aplastado. En el emplazamiento de una obstrucción o en otro lugar de despliegue de la cavidad interna corporal, el estent es expandido hasta su diámetro expandido adecuado al propósito deseado.

20 En ciertos diseños de estent, el estent es un tubo de celdas abiertas que es expandido por un globo inflable en el lugar del despliegue. Otro tipo de estent es la de un tipo «autoexpansivo». Un estent autoexpansiva no se sirve de un globo ni de otra fuente de fuerza para moverse de un estado aplastado a un estado expandido. Un ejemplo de estent autoexpansiva es una estructura de bobina que está asegurada a un dispositivo de aporte de estent bajo tracción, en un estado aplastado. En el lugar del despliegue, la bobina es liberada de un modo tal, que la bobina puede expandirse hasta su diámetro agrandado. Otro tipo de estent autoexpansivo consiste en un tubo de celdas abiertas hecho de un material autoexpansivo, por ejemplo, el estent Protege™ GPS™, de la ev3, Inc., de Plymouth, MN. Algunos tipos de estents autoexpansivos están hechos de los denominados metales con memoria de forma, tales como el nitinol. Los estents de metal con memoria de forma pueden expandirse por sí mismas cuando son tratadas termomecánicamente de manera que exhiban propiedades de materiales superelásticos. Tales estents con memoria de forma pueden también autoexpandirse mediante el uso de un efecto de memoria de forma previamente programado. Los estents tratadas de manera que exhiban un efecto de memoria de forma experimentan un cambio de fase a la elevada temperatura del cuerpo humano. El cambio de fase tiene como resultado la expansión del estent de un estado aplastado a un estado agrandado.

35 Como se sabe, un estent es aportado a un lugar de despliegue por medio de un sistema de aporte de estent. El estent se monta en un extremo distal, o más alejado, de tal sistema, y el sistema de hace maniobrar dentro de una cavidad interna, conducto o paso de un paciente, y se expande y libera en el emplazamiento deseado. Existen dos tipos principales de sistemas de aporte de estent: sistemas a lo largo del cable (OTW –“over-the-wire”–) y sistemas de intercambio rápido (RX –“rapid-exchange”–). En un sistema OTW, un cable de guía, utilizado para facilitar el desplazamiento o conducción del sistema de aporte de estent a través del cuerpo, se encuentra contenido de forma deslizante en toda la longitud del sistema de aporte de estent. En un sistema de RX, el cable de guía está contenido de forma deslizante dentro de una corta longitud distal del sistema de aporte de estent. Los sistemas de RX proporcionan ciertas ventajas en comparación con los sistemas OTW. Los sistemas de aporte de estent de RX se sirven de cables de guía cortos (por lo común, de 170 cm) que pueden ser manejados por un operario, en tanto que los sistemas de aporte de estent OTW requieren largos cables de guía (por lo común, de 320 cm) que han de ser manejados por dos operarios, lo que incrementa el coste y la complejidad del procedimiento.

40 Si bien un sistema de RX puede proporcionar ventajas sobre un sistema OTW, el sistema de RX presenta, por su parte, algunos problemas que hay que considerar. Por ejemplo, es importante que el sistema de aporte de estent se deslice fácilmente por el alambre de guía, de tal manera que el estent pueda ser fácilmente conducida por el cable de guía hasta el lugar de despliegue de estent deseado. Si los componentes del sistema de aporte de estent no están correctamente alineados, puede haber rozamiento contra el cable de guía o atascamiento con este. En algunas situaciones, problemas de interacción con el cable de guía tales como estos pueden impedir que el sistema de aporte de estent sea conducido hasta el lugar deseado para el despliegue del estent, o bien pueden incluso impedir el despliegue del estent una vez que se ha llegado al lugar.

55 Debido al recorrido tortuoso en el cuerpo y a la torsión del sistema de aporte durante el avance hasta el lugar del despliegue, es importante mantener una cierta orientación entre una cavidad interna para el cable de guía situada dentro de un miembro interior de un sistema de aporte médico, y una lumbrera de RX. Si esta orientación se pierde, puede no ser posible montar el sistema de aporte en el cable de guía, o bien ello puede llevar demasiado tiempo.

Cualquier retraso puede resultar perjudicial para el paciente. Por otra parte, si se pierde la orientación necesaria, puede no ser posible conducir el estent hasta el lugar de despliegue deseado, o desplegar el estent.

El documento US 2003/028235 divulga un conjunto de catéter que tiene un miembro interior y un miembro exterior, con una configuración coaxial dimensionada para un movimiento axial relativo.

- 5 El documento US 2004/236406 divulga un miembro de aseguramiento para mejorar el aseguramiento de un estent sobre un globo expansible y un catéter de aporte.

El documento US 2002/038141 divulga un sistema de aporte de catéter que comprende un catéter, de tal manera que el catéter incluye una zona inflable.

- 10 De acuerdo con ello, existe la necesidad de un sistema de aporte de implante médico que sea capaz de mantener una orientación adecuada entre miembros del sistema deslizantes coaxialmente, en particular por lo que respecta a la cavidad interna para el cable de guía de intercambio rápido y al dispositivo desplegable portado por el sistema de aporte.

- 15 La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 2002/0120322, de Thompson et al., divulga un sistema de aporte de implante en el cual un extremo proximal de un implante se bloquea mutuamente con un miembro interior. La Publicación Internacional N° WO 02/32496, de NMT Medical, Inc., divulga un mecanismo de fijación / desmontaje de bloqueo mutuo a lo largo del cable, que incluye una sección de recepción de cierre cilíndrico fijada a un dispositivo médico implantable.

Compendio de la invención

- 20 Un sistema de aporte de implante médico mantiene una cierta orientación entre una cavidad interna de guía para cable, perteneciente a un miembro interior del sistema, y una lumbrera de intercambio rápido existente en un miembro exterior. El dispositivo médico está dispuesto en posición intermedia a los miembros interior y exterior, y tiene un contacto de rozamiento o de ajuste a presión con el miembro exterior. Una vez que la cavidad interna para cable de guía del miembro del miembro interior y la lumbrera de intercambio rápido del miembro exterior están orientadas, el rozamiento o el ajuste a presión opera para mantener la orientación hasta el despliegue del implante
- 25 médico. La orientación se mantiene adicionalmente en virtud del acoplamiento telescópico de la de la cavidad interna para cable de guía con la lumbrera de intercambio rápido.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

- 30 Las anteriores y otras ventajas de la invención pueden comprenderse mejor por la referencia a la siguiente descripción, en combinación con los dibujos que se acompañan, en los cuales:

Las Figuras 1A-B son dibujos esquemáticos de un sistema de aporte;

Las Figuras 2A-C son dibujos esquemáticos de una parte de miembro interior utilizable dentro del sistema de aporte de las Figuras 1A-B;

- 35 La Figura 3 es un dibujo esquemático de una parte de miembro interior girada de las Figuras 2A-C, dentro del sistema de aporte de la Figura 1;

Las Figuras 4A-C son dibujos esquemáticos de partes de un sistema de aporte de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 4D es una vista en corte transversal de una parte del sistema de aporte mostrado en la Figura 4C, tomado a lo largo de la línea 4D-4D;

- 40 La Figura 5 es una realización alternativa de la presente invención;

La Figura 6 es una realización alternativa del sistema según se muestra en la Figura 4B;

La Figura 7 es un diagrama de flujo que esboza las etapas de la fabricación de un sistema de acuerdo con una realización de la presente invención;

- 45 Las Figuras 8A-8B son dibujos esquemáticos de una parte de un sistema de aporte de acuerdo con otra realización de la presente invención;

La Figura 9 es un dibujo esquemático en corte transversal de las nervaduras axiales proporcionadas en una realización de la presente invención;

La Figura 10 es una realización alternativa de la presente invención, en la que el sistema de aporte comprende una estructura de dos cavidades internas;

La Figura 11 es un dibujo en corte transversal de una parte del sistema de aporte mostrado en la Figura 10; y

La Figura 12 es una realización alternativa del sistema de aporte de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada

5 Adicionalmente, ciertas características de la invención, que se describen, en aras de la claridad, en el contexto de realizaciones independientes, pueden también proporcionarse en combinación con una única realización. Y a la inversa, varias características de la invención que se describen, en aras de la brevedad, en el contexto de una única realización pueden también proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

10 Un sistema 100 de aporte de estent de RX según se muestra en la Figura 1A comprende un miembro tubular exterior 102 y un miembro tubular interior 104 dispuesto dentro de este, del cual se muestra únicamente una parte. El sistema 100 de aporte de estent comprende, de manera adicional, un alojamiento colector 112, acoplado al miembro exterior 102. El alojamiento 112 incluye un brazo lateral 114 y un miembro de cierre 116. Un cable de empuje 118 tiene un extremo distal, o más alejado, acoplado al miembro interior 104, y un extremo proximal, o más cercano, acoplado a un mango 120. Tal como se utilizan aquí, las referencias a partes distales y proximales del sistema se hacen con respecto al punto de vista del usuario, esto es, de manera que lo proximal está situado más cerca del usuario y lo distal está situado más lejos del usuario.

15 El miembro interior 104 y el miembro exterior 102 son axialmente deslizantes el uno con respecto al otro. El cable de empuje 118 y el alojamiento 112 se utilizan para facilitar el movimiento del miembro interior 104 con respecto al miembro exterior 102. El miembro de cierre 116 puede hacerse funcionar para acoplar el alojamiento 112 al cable de empuje 118, a fin de permitir que el miembro interior 104 y el miembro exterior 102 se muevan al unísono.

20 El miembro exterior 102 puede estar hecho de tubo de polímero extrudido resistente a la formación de cocas, con una resistencia y lubricidad adecuadas para desenfundar un estent. Pueden utilizarse polímeros tales como el nilón, PEBAX, polietileno o poliéster. Alternativamente, pueden utilizarse polímeros termoestables, tales como la poliimida o la poliimida reforzada con trenzas. La porción distal del miembro exterior 102 puede ser transparente para permitir la inspección de un estent o de otros componentes situados en su interior. El miembro interior 104 puede estar hecho de un polímero flexible y resistente a la formación de cocas, tal como la poliimida reforzada con trenzas metálicas, si bien pueden también utilizarse polímeros tales como el nilón, PEBAX, polietileno o poliéster. El miembro interior 104 comprende, adicionalmente, un miembro de punta 105 que puede estar hecho de un material blando y flexible. El cable de empuje 118 puede haberse construido de metal. En otro ejemplo, el extremo proximal del cable de empuje 118 comprende tubo de acero inoxidable, en tanto que la porción distal del cable de empuje 118 se compone de cable metálico. Esta combinación proporciona una resistencia de columna adecuada en toda su magnitud, una buena resistencia a la flexión en sentido proximal y una buena resistencia a la flexión en sentido distal. El alojamiento 112 y el miembro de cierre 116 pueden comprender, cada uno de ellos, policarbonato, poliestireno u otros materiales, y puede utilizarse un prensaestopas de obturación (no mostrado) en cooperación con el alojamiento 112 y el miembro de cierre 116, para crear una obturación estanca al fluido y un cierre mecánico entre el alojamiento 112, el miembro de cierre 116 y el cable de empuje 118, de una manera conocida en la técnica. En el ejemplo ilustrativo, el miembro de cierre 116 puede ser implementado con una abrazadera o prensaestopas accionable a rotación, que puede contactar con rozamiento con el cable de empuje 118. El mango 120 puede comprender policarbonato, poliestireno, nilón u otros materiales. Puede sustituirse cualquiera de los ejemplos no limitativos anteriormente referidos por materiales alternativos para estos componentes, según son bien conocidos en la técnica, siempre y cuando se satisfagan los requisitos funcionales del componente.

45 Antes de hacer avanzar el sistema 100 de aporte de estent a través de una cavidad corporal, se hace pasar, primeramente, un cable de guía 106 a través de la cavidad corporal hasta el lugar de despliegue o más allá de él. El sistema de aporte 100, incluyendo el miembro interior 104 y el miembro exterior 102, definen, en su conjunto, una cavidad interna 200 para cable de guía, la cual se extiende desde una lumbrera distal 108 para cable de guía, situada el extremo distal del miembro de punta 105, y que está configurada para recibir el cable de guía 106, en posición proximal a una lumbrera de RX 110 situada en posición proximal con respecto a la primera lumbrera distal 108 para cable de guía, y que sirve como salida para el cable de guía 106.

50 Tal como se muestra en la Figura 1B, que es una vista parcial en planta superior del sistema 100 según se observa a lo largo de la línea 1B-1B de la Figura 1, la lumbrera de RX 110 que se extiende a través de la pared del miembro exterior 102, puede tener una forma oval o de lágrima con el fin de dar acomodo al movimiento del sistema 100 a lo largo del cable de guía 106. La lumbrera de RX 110 puede ser implementada con un «vaciado» en la pared lateral del miembro exterior 102. Al haberse proporcionado la lumbrera de RX 110 como un vaciado, el cable de guía 106 es capaz mantener un perfil más plano con respecto a un eje central del sistema. Ventajosamente, el cable de guía 106 se mantiene en un ángulo de salida menos acusado, dentro del intervalo comprendido entre 1° y 4°, conforme sale por la lumbrera de RX 110, lo que reduce la resistencia al avance del cable y también disminuye la incidencia de formación de cocas en el cable de guía.

La estructura combinada, esto es, el estent montada en el sistema de aporte de estent, se carga en el cable de guía 106 insertando un extremo proximal del cable de guía 106 dentro de la lumbrera distal 108 para cable de guía, y

haciendo avanzar entonces el sistema 100 en sentido distal, o de alejamiento, sobre el cable de guía 106. El sistema se hace pasar a través de la cavidad interna del paciente, sobre el cable de guía 106, hasta que el extremo distal del sistema de aporte 100 llega a una posición distal con respecto al lugar de despliegue, dentro de la cavidad interna. El sistema de aporte 100 puede incluir marcadores opacos a la radiación (no mostrados) con el fin de permitir a un profesional médico visualizar la colocación del estent bajo fluoroscopia, antes de su despliegue. Por ejemplo, puede fijarse una banda de aleación de platino / iridio al miembro interior 104 en una posición axial central con respecto al estent 300 comprimida. Puede inyectarse una solución de medios de contraste a través del brazo lateral 114 con el fin de ayudar a la visualización de la cavidad interna del paciente o de la posición del sistema, antes, durante o después del avance del sistema o del despliegue del estent.

El miembro de cierre 116 es, por lo común, apretado para limitar el movimiento axial entre el miembro interior 104 y el miembro exterior 102 durante el avance del sistema a través del cuerpo, y para evitar un despliegue inadvertido del estent. En el lugar del despliegue, el miembro de cierre 116 es aflojado (si es que se había apretado previamente) y el miembro exterior 102 es retraído en sentido proximal con respecto al miembro interior 104 con el fin de exponer el estent al interior de la cavidad interna corporal. La retracción puede producirse sujetando el mango 120 al tiempo que, simultáneamente, se ejerce una fuerza retrógrada o en sentido proximal sobre el extremo proximal del alojamiento 112. El estent expuesta, o al descubierto, se expande radialmente hacia fuera contra las paredes de la cavidad interna corporal, conforme el miembro exterior 102 es retraído, hasta que el estent es desplegada por completo. Seguidamente a la expansión del estent, el miembro interior 104 es libre de pasar a través del estent, de tal manera que el sistema de aporte 100 puede ser retirado a través de la cavidad interna corporal, con lo que retorna sobre el cable de guía 106 y dejal estent en su sitio, en el lugar de despliegue. El estent puede, de manera adicional, ser tratada tal como, por ejemplo, por dilatación ulterior, a fin de mejorar la aposición en pared del estent con respecto a la cavidad interna corporal. Pueden llevarse a cabo tratamientos o procedimientos de diagnóstico adicionales tales como dilataciones con globo, despliegues de estent, obtención de imágenes por ultrasonidos, u otros procedimientos tal como son bien conocidos en la técnica, ya sea antes del avance del sistema o del despliegue del estent, ya sea después. Al final del (de los) procedimiento(s), el cable de guía 106 es extraído del paciente.

Como se muestra en la Figura 2A, el miembro interior 104 incluye una cavidad interna 200 para cable de guía que discurre desde la lumbrera distal 108 para cable de guía hasta una porción proximal del miembro interior 104. Se ha proporcionado una prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía con el fin de prolongar la cavidad interna 200 para cable de guía más allá del extremo proximal de una porción principal del miembro interior 104. La prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía puede estar hecha de un polímero flexible y resistente a la formación de coágulos, tal como poliimida reforzada con trenza metálica, si bien pueden utilizarse polímeros tales como nilón, PEBAX, polietileno o poliéster. La prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía puede tener entre aproximadamente 10 cm y 40 cm de longitud, y, en un ejemplo, tiene aproximadamente 25 cm de longitud. La prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía tiene un diámetro interior dimensionado para permitir un paso con bajo rozamiento del cable de guía 106 a su través, y puede tener un espesor de pared de 0,051 mm-0,254 mm (0,002"-0,010").

Por lo común, el diámetro interior de la cavidad interna para la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía puede ser de 0,051 mm-0,152 mm (0,002"-0,006") mayor que un diámetro exterior nominal del cable de guía 106. El cable de empuje 118 se ha mostrado acoplado al miembro interior 104, cerca del extremo proximal del mismo. Una porción 204 de recepción de estent, situada sustancialmente en el extremo distal del miembro interior 104, se ha implementado como sección de diámetro reducido, para recibir un estent. La porción 204 de recepción de estent puede oscilar aproximadamente de 5 cm a 200 cm de longitud, y en algunos ejemplos oscila entre aproximadamente 20 cm y aproximadamente 90 cm. La profundidad de la porción 204 de recepción de estent será igual o ligeramente mayor que un espesor del estent 300, por lo común, de 0,051 mm-0,381 mm (0,002"-0,015").

El cable de guía 106 puede tener un diámetro exterior comprendido en el intervalo entre 0,254 mm-0,965 mm, nominalmente 0,356 mm (0,010"-0,038", nominalmente 0,014"). El miembro interior 104 se ha dimensionado para permitir el paso con bajo rozamiento del cable de guía 106 dentro de la cavidad interna 200 para cable de guía. La longitud de la cavidad interna 200 para cable de guía puede variar ampliamente, pero, deseablemente, oscila entre 5 cm y 50 cm de longitud. En un ejemplo, la cavidad interna 200 para cable de guía tiene aproximadamente 30 cm de longitud. El tamaño del miembro exterior 102 puede oscilar entre aproximadamente 10 Fr y aproximadamente 3 Fr, siendo deseable un tamaño del miembro exterior de aproximadamente 5 Fr por compatibilidad con las dimensiones del catéter de guía de uso generalizado en la actualidad (no mostrado). La longitud del miembro exterior 102 puede variarse de manera que se adecue a la aplicación de interés. Se han encontrado deseables longitudes del miembro exterior de entre 40 cm y 200 cm. En un ejemplo, se ha encontrado más efectiva una longitud del miembro exterior de aproximadamente 145 cm.

Como se muestra en la Figura 2B, se coloca un estent autoexpansivo 300 en el miembro interior 104, sustancialmente en la porción 204 de recepción del estent. El estent 300 se coloca en su forma comprimida y se mantiene en su lugar por el miembro exterior 102, al que se hace referencia también como funda exterior. El estent 300 se expandirá hasta la extensión del diámetro interior del miembro exterior 102, mientras está contenida en el miembro exterior.

Como ejemplo representativo, no limitativo, el estent 300 puede ser un estent tubular, autoexpansiva, de celdas abiertas, que tiene una construcción tal como la mostrada en la Patente de EE.UU. Nº 6.132.461 y está hecha de un metal autoexpansivo, con memoria de forma o superelástico, tal como nitinol o un material similar. El estent 300 puede también ser un estent de bobina o cualquier otro estent autoexpansivo.

5 Cuando el sistema 100 es ensamblado con el miembro interior 104, la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía se orienta de manera tal, que el cable de guía 106 (no mostrado en la Figura 2B) pasará a través de la cavidad interna 200 para cable de guía situada dentro de la porción principal del miembro interior 104, a través de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía, y al exterior por la lumbrera de RX 110.

10 Una vez que el sistema 100 se ha hecho avanzar hasta la posición en la que se ha de colocar el estent 300, el estent 300 es liberado por el accionamiento del cable de empuje 118 y del alojamiento colector 112. Específicamente, el miembro exterior 102 es retraído en sentido proximal con respecto al miembro interior 104, como se ha descrito anteriormente, con lo que se permite al estent 300 expandirse y liberarse del miembro interior 104, tal como se muestra en la Figura 2C. Una vez que el estent 300 se ha expandido hasta ocupar su lugar, la porción distal del sistema 100 puede ser extraída hacia atrás, a través del estent 300, ahora expandida.

15 El miembro interior 104 mostrado en las Figuras 2A-2C tiene una característica que, en algunos casos, puede interferir con el funcionamiento adecuado del dispositivo. Como el estent 300 se ha expandido hasta la extensión permitida por el miembro exterior 102, es posible para el miembro interior 104 rotar. En un sistema OTW, tal rotación puede no constituir un problema, si bien, para un sistema de RX, las consecuencias son significativas. Como se ha mostrado en la Figura 3, una vez que el miembro interior 104 ha rotado, la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía ya no se alinea con la lumbrera de RX 110. Si el miembro interior 104 ha rotado y el cable de guía 106 es insertado durante un procedimiento, puede perderse un tiempo precioso tratando de reorientar la cavidad interna con la lumbrera de RX 110. Por otra parte, el sistema 100 o el estent 300 pueden resultar dañados en el curso de los intentos para realinear el sistema 100.

25 A fin de impedir la rotación y la desalineación de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía con respecto a la lumbrera de RX 110, un aspecto de la presente invención está dirigido a un miembro interior de bloqueo mutuo 400 que incluye un mecanismo de bloqueo mutuo o porción 402, tal como se muestra en la Figura 4A. El miembro interior de bloqueo mutuo 400 tiene una estructura que es similar al miembro interior 104 que no es de bloqueo mutuo en que existe una cavidad interna 200 para cable de guía que se extiende a su través, además de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía y de un cable de empuje 118. Se ha proporcionado una porción 204' de recepción de estent dentro del miembro interior de bloqueo mutuo 400 para recibir un estent. Los aspectos dimensionales y de materiales de estos componentes son similares a las consideraciones expuestas en relación con las Figuras 1 y 2.

El mecanismo de bloqueo mutuo 402 puede tener una estructura similar a la que se ha descrito en la Patente de EE.UU. asignada en común con el Nº 6.623.518, titulada "Sistema de aporte de implante con bloqueo mutuo".

35 El mecanismo de bloqueo mutuo 402 incluye una estructura o estructuras configuradas para acoplarse a un estent dispuesta en la porción 204' de recepción de estent del miembro de bloqueo mutuo 400. Como se muestra en la Figura 4B, se ha dispuesto un estent de bloqueo mutuo 300' en la porción 204' de recepción de estent del miembro de bloqueo mutuo 400. El estent de bloqueo mutuo 300' incluye una o más porciones de orejeta de bloqueo mutuo 302 que se acoplan con el mecanismo de bloqueo mutuo 402. Cuando el estent de bloqueo mutuo 300' se coloca en su estado comprimido o de diámetro reducido, en la porción 204' de recepción de estent, la porción de orejeta de bloqueo mutuo 302 se acopla con el mecanismo de bloqueo mutuo 402, incluso conforme el estent de bloqueo mutuo 300' se expande dentro de su funda. En el ejemplo, el miembro interior de bloqueo mutuo 400 está hecho de nilón, si bien una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que este puede sustituirse por materiales con características mecánicas similares.

45 Además del miembro interior de bloqueo mutuo 400, un aspecto de la presente invención proporciona un miembro tubular exterior de bloqueo mutuo 500. También como se ha mostrado en las Figuras 4B y 4D, el miembro exterior de bloqueo mutuo 500 comprende una prolongación 502 de lumbrera de RX destinada a recibir la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía. La prolongación 502 de lumbrera de RX puede comprender, en una realización, un tubo que tiene un diámetro lo bastante grande para recibir la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía. La prolongación 502 de lumbrera de RX puede estar hecha de polímero flexible y resistente a la formación de cocas, tal como nilón, PEBA, polietileno o poliéster, aunque pueden utilizarse polímeros reforzados con trenzas metálicas. En una realización alternativa, tal como se muestra en la Figura 8A, la prolongación 502 de lumbrera de RX puede comprender una rampa 802 para dirigir la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía hacia la lumbrera de RX 110. La rampa 802, tal como se muestra en la vista en corte transversal de la Figura 8B, tomado a lo largo de la línea 8B-8B de la Figura 8A, soporta y dirige la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía. En un ejemplo, la rampa 802 está curvada con un radio similar al de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía, a fin de proporcionar un mejor soporte. La elección de las longitudes de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía y de la rampa 802 proporciona el efecto «telescópico» que mantiene la continuidad de la cavidad interna para cable de guía.

El miembro tubular exterior de bloqueo mutuo 500 puede estar hecho de un poliéster de construcción tubular reforzado con trenzas, a fin de resistir la formación de cocas y transmitir fuerzas axiales a lo largo de su longitud. El miembro tubular exterior de bloqueo mutuo 500 puede haberse construido para permitir grados variables de flexibilidad a lo largo de su longitud. El miembro tubular exterior de bloqueo mutuo 500 puede haberse dotado de unas nervaduras axiales 901, tal y como se muestra en la Figura 9, a lo largo de su cavidad interior, con el fin de aumentar el contacto con el estent para impedir la rotación del estent y, sin embargo, permitir la traslación axial del estent con respecto al miembro tubular exterior de bloqueo mutuo 500. Las nervaduras axiales 901 están colocadas circunferencialmente en torno a una circunferencia interior del miembro tubular exterior 500 y se extienden a lo largo de al menos una porción de la longitud del miembro tubular 500. Las nervaduras 901 pueden estar, o no, uniformemente distribuidas en torno a la circunferencia. Por otra parte, las nervaduras axiales 901 pueden tener una superficie redonda o plana para contactar con el estent. Los aspectos dimensionales y de materiales del miembro tubular exterior de bloqueo mutuo 500 son similares a las consideraciones expuestas en relación con las Figuras 1 y 2.

El estent de bloqueo mutuo 300' es forzado contra el diámetro interior del miembro exterior 500 como consecuencia de las características autoexpansivas del estent 300'. Por otra parte, el estent de bloqueo mutuo 300' se acopla al mecanismo de bloqueo mutuo 402 del miembro interior de bloqueo mutuo 400. Como resultado de que el estent de bloqueo mutuo 300' se encuentra en una relación forzada hacia fuera con respecto al miembro exterior 500 y acoplada al mecanismo de bloqueo mutuo 402, el miembro interior de bloqueo mutuo 400 y el miembro exterior de bloqueo mutuo 500 están fijados a rotación el uno con respecto al otro.

Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que la fuerza del estent de bloqueo mutuo 300' contra el miembro exterior de bloqueo mutuo 500 es suficiente para impedir la rotación del miembro interior de bloqueo mutuo 400 con respecto al miembro exterior de bloqueo mutuo 500, al tiempo que sigue permitiendo un movimiento deslizando entre el miembro interior 400 y el miembro exterior 500 de bloqueo mutuo.

Una vez orientado inicialmente, por ejemplo, durante el procedimiento de fabricación, el sistema de aporte, tal como se muestra en la Figura 4B, mantendrá la orientación de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía dentro de la prolongación 502 de lumbrera de RX. La manipulación del sistema de aporte, de acuerdo con las realizaciones mostradas en la Figura 4B, durante los procedimientos normales de empaquetamiento, transporte y funcionamiento, no tendrá el resultado de una discontinuidad en la cavidad interna 200 para cable de guía, ni de una rotación sustancial de la porción de prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía con respecto a la prolongación 502 de lumbrera de RX.

Similarmente al funcionamiento del sistema de aporte, como se sabe, cuando el miembro exterior de bloqueo mutuo 500 es extraído en sentido proximal con respecto al miembro interior de bloqueo mutuo 400, tal como se muestra en la Figura 4C, el estent de bloqueo mutuo 300' se expandirá y se liberará del mecanismo de bloqueo mutuo 402. Una vez que se ha tirado hacia atrás del miembro exterior de bloqueo mutuo 500 hasta sobrepasar el mecanismo de bloqueo mutuo 402, el estent de bloqueo mutuo 300' es completamente liberada del miembro interior 400 para su colocación en la cavidad interna del paciente. Similarmente al funcionamiento según se describe en la Patente de EE.UU. N° 6.623.518, mientras no se ha tirado hacia atrás del miembro exterior de bloqueo mutuo 500 hasta sobrepasar el mecanismo de bloqueo mutuo 402, el estent de bloqueo mutuo 300' puede ser ajustada en lo que respecta a su posición de emplazamiento deseada en la cavidad interna del paciente.

Las longitudes de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía y de la prolongación 502 de lumbrera de RX se escogen de tal modo que, incluso cuando el miembro exterior de bloqueo mutuo 500 es movido con respecto al miembro interior de bloqueo mutuo 400 una distancia que es mayor que una longitud del estent de bloqueo mutuo 300', se garantiza la continuidad de la cavidad interna 200 para cable de guía. La elección de las longitudes de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía y de la prolongación 502 de lumbrera de RX proporciona el efecto «telescopico» que mantiene la continuidad.

En una realización alternativa, la porción 202 de prolongación de cavidad interna para cable de guía puede ser dimensionada para recibir en su interior la prolongación 502 de lumbrera de RX, tal como se muestra en la Figura 5.

En una realización alternativa a la que se muestra en la Figura 4B, se proporciona un miembro exterior de bloqueo mutuo 500' sin la prolongación 502 de lumbrera de RX, tal como se muestra en la Figura 6. Una vez que la porción de prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía se ha orientado para dirigir un cable de guía 106 (no mostrado) a la lumbrera de RX 110, la presión del estent de bloqueo mutuo 300' mantendrá la orientación durante el manejo normal del sistema.

En otra realización de la presente invención, la lumbrera de RX 110 se sitúa a modo de abertura proximal en un miembro exterior de bloqueo mutuo 500'', tal como se muestra en la Figura 12. El miembro exterior de bloqueo mutuo 500'' se ha conformado de manera tal, que la lumbrera de RX 110 se coloca en un extremo proximal del miembro exterior 500'' y la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía se orienta para dirigir un cable de guía 106 (no mostrado) a la lumbrera de RX 110, donde la presión de estent de bloqueo mutuo 300' mantiene la orientación durante el manejo normal del sistema. La colocación de la lumbrera de RX 110 en una porción proximal del miembro exterior 500'' difiere, por ejemplo, de la colocación de la lumbrera de RX 110 a modo de «vaciado» en

el miembro exterior 500', como se muestra en la Figura 6.

Tal como se muestra en la Figura 10, un sistema de aporte 1000 de acuerdo con otra realización de la presente invención comprende una construcción de dos cavidades internas. Se proporcionan una cavidad interna 1002 de lumbrera de RX y una cavidad interna 1004 para cable de empuje dentro de un miembro exterior de bloqueo mutuo 1005. El miembro exterior de bloqueo mutuo 1005 se une a un tubo 1008 de dos cavidades internas en una zona de unión 1009 utilizando adhesivos, adherencia por calor u otros medios tal y como se conoce en la técnica. La cavidad interna 1002 de lumbrera de RX recibe la porción de prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía con el fin de dirigir un cable de guía (no mostrado) a la lumbrera de RX 110. La lumbrera de RX 110 puede comprender un vaciado en el lado del miembro exterior de bloqueo mutuo 1005 o una abertura en una porción proximal, similarmente a la realización mostrada en la Figura 12. La cavidad interna 1004 para cable de empuje recibe el cable de empuje 118. En la Figura 11 se muestra un corte transversal del sistema de aporte, tomado por la línea 11-11. A medida que el miembro exterior 1005 se mueve con respecto al miembro interior 400, la porción de prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía se mueve dentro de la cavidad interna 1002 de lumbrera de RX a fin de mantener el cable de guía a través de la lumbrera de RX 110.

Como se muestra en la Figura 10, se han proporcionado dos separadores 1006 en el cable de empuje 118 para evitar el atascamiento entre el cable de empuje 118 y la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía. Los separadores 1006 pueden estar hechos de un polímero flexible tal como polietileno, nilón, PEBAX, poliéster y materiales similares. Los separadores 1006 pueden fijarse al cable de empuje 118 mediante el uso de un adhesivo, por adherencia por calor, por adherencia por ultrasonidos o por cualquier otro método adecuado según se conoce en la técnica. En una realización, los separadores 1006 son de poliéster susceptible de encogerse por calor. En una aplicación típica, los separadores 1006 son de 2 cm de longitud y se proporcionan dos de ellos en el cable de empuje 118, con una separación entre ellos comprendida en el intervalo entre 5 cm y 8 cm. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que el número de separadores, su tamaño y la distancia entre ellos al objeto de evitar el atascamiento entre el cable de empuje 118 y la porción de prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía vienen determinados por la geometría del sistema. El número mostrado y las dimensiones proporcionadas son únicamente con propósitos explicativos, y no es la intención que sean limitativos.

Alternativamente, los separadores 1006 pueden colocarse en la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía, en lugar de en el cable de empuje 118. Por otra parte, los separadores 1006 pueden proporcionarse en cada una de la porción de prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía y el cable de empuje 118, a fin de evitar el atascamiento entre ellos. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que los separadores 1006 han de ser dimensionados y colocados de manera que no interfieran con el funcionamiento del dispositivo y, con todo, sigan impidiendo el atascamiento.

Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que es posible utilizar una cualquiera de entre diversas geometrías como intermediación entre el estent de bloqueo mutuo 300' y el mecanismo de bloqueo mutuo 402. Pueden encontrarse ciertas geometrías y conceptos, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N° 6.623.518, y adaptarse al uso en las realizaciones que se divulgan en la presente memoria.

Se describe un método de ensamblaje (700) de un sistema de aporte de implante con respecto al diagrama de flujo de la Figura 7. Inicialmente, se ensambla por completo un sistema 100 de aporte de estent, a excepción del montaje del estent en el sistema (702). A continuación, se coloca en torno al estent (704) una funda temporal de un material lo bastante resistente como para mantener el estent 300' en su estado comprimido, y, sin embargo, delgado. El miembro exterior del sistema del sistema de aporte de estent es extraído en sentido proximal, y el estent temporalmente enfundada se hace deslizar sobre el conjunto de miembro interior (706). A continuación, la zona de extremo proximal del estent se pone en contacto con el mecanismo de bloqueo mutuo 402 del miembro interior de bloqueo mutuo 400, y el miembro exterior de bloqueo mutuo 500, 500' se hace avanzar en sentido distal para cubrir la zona de extremo proximal del estent (708). La funda mantiene el estent con un diámetro comprimido que está asegurado dentro del mecanismo de bloqueo mutuo 402. Por último, la funda temporal se hace avanzar paso a paso en sentido distal al tiempo que el miembro exterior se hace avanzar también paso a paso en sentido distal, hasta que la funda temporal es totalmente retirada del estent y el miembro exterior cubre toda la longitud del estent (710).

El miembro exterior de bloqueo mutuo 500 puede estar hecho de un material transparente o translúcido para permitir a un operario identificar visualmente cuándo la lumbrera de RX se encuentra apropiadamente orientada o alineada. Uno u otro del miembro interior de bloqueo mutuo 400 y los miembros exteriores de bloqueo mutuo 500 o 500', o cada uno de ellos, pueden dotarse de una o más marcas como ayuda en la operación de orientación. Aún adicionalmente, un cable de guía 106 puede ser insertado a través de la cavidad interna 200 para cable de guía o la lumbrera de RX 110, a fin de ayudar a la operación de alineación.

Conforme se retira la funda temporal 710, lo que permite que el estent de bloqueo mutuo 300' se expanda, tal expansión proporciona el ajuste de presión o de rozamiento con el miembro exterior de bloqueo mutuo 500, que mantiene la alineación del sistema. Durante los estados de manejo y funcionamiento normales, la cavidad interna 200 para cable de guía permanece alineada con la lumbrera de RX 110. Ventajosamente, el miembro interior de bloqueo mutuo 400 y el miembro exterior de bloqueo mutuo 500 siguen pudiendo ser movidos el uno con respecto al otro con el fin de aportar el implante médico, esto es, el estent 300'.

Otra ventaja de la invención, y especialmente las de las realizaciones mostradas en las Figuras 10, 11, 4A-C y 5, es que el volumen de aire contenido en el catéter se ve reducido en comparación con los diseños de la técnica anterior. El aire del interior del catéter ha de ser retirado antes de la introducción del catéter en el sistema vascular por diversas razones, pero, en particular, para reducir la probabilidad de un embolismo de aire. Es bien conocido que el embolismo de aire es indeseable en la mayoría de lechos vasculares y potencialmente fatal en los vasos coronarios.

El aire es retirado de los catéteres utilizando técnicas bien conocidas en sector. Por lo común, se utiliza una jeringuilla y, opcionalmente, una aguja para hacer circular un fluido, tal como solución salina, a través del catéter con el fin de desplazar el aire. En los catéteres de la presente invención, el aire puede ser retirado por circulación a través de la cavidad interna 200 para cable de guía, desde la lumbrera distal 108, a través de la lumbrera de RX 110. Sin embargo, esta técnica, y otras que son comunes en el sector, no retiran eficazmente el aire del volumen externo al miembro interior 104 y del interno al miembro exterior 102. En consecuencia, cuando un estent es liberado por la retracción del miembro exterior en sentido proximal con respecto al miembro interior, el aire de este volumen puede ser liberado al interior del paciente, produciendo un embolismo de aire.

Es especialmente importante minimizar la cantidad de aire que se deja en la porción distal del catéter, por ejemplo, en la zona distal con respecto a la lumbrera de RX 110, debido a que el aire de este emplazamiento presenta el potencial más elevado de producir un embolismo. En las realizaciones ilustrativas, los espacios de separación entre un estent comprimida y el miembro interior 104, en la zona de la porción 204 de recepción de estent, se minimizan, como lo son los espacios de separación entre el diámetro exterior de la prolongación 202 de cavidad interna para cable de guía, y el diámetro interior telescópico conjugado del miembro exterior 500'. En un ejemplo, el sistema de la invención puede tener un volumen de aire calculado dentro del miembro exterior distal con respecto a la lumbrera de RX 110 (excluyendo el volumen de aire de la cavidad interna 200 para cable de guía, de aproximadamente 0,002 centímetros cúbicos, mientras que los dispositivos en competencia previamente conocidos pueden tener un volumen de aire similarmente calculado de aproximadamente 0,017 centímetros cúbicos.

Si bien las diversas realizaciones de la presente invención se refieren a sistemas de aporte de estent, el alcance de la presente invención no está limitado por ello. Por ejemplo, aunque resultan particularmente adecuados para sistemas de aporte de estent, se apreciará que los diversos aspectos de la presente invención son también aplicables a sistemas para el aporte de otros tipos de implantes autoexpansivos. A modo de ejemplo no limitativo, otros tipos de implantes autoexpansivos incluyen dispositivos de anastomosis, filtros sanguíneos, injertos, filtros en la vena cava, válvulas percutáneas, dispositivos de cierre del apéndice atrial, dispositivos de cierre del defecto del septo, u otros dispositivos.

Por otra parte, si bien pueden haberse descrito en lo anterior elecciones de materiales y configuraciones con respecto a ciertas realizaciones, una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que los materiales y configuraciones descritos son aplicables a lo largo de todas las realizaciones. Así, por ejemplo, las nervaduras axiales 901 pueden implementarse en múltiples realizaciones anteriormente descritas.

REIVINDICACIONES

1.- Un sistema (100, 1000) para aportar un implante autoexpansivo al interior de una cavidad interna corporal, de tal manera que el sistema comprende:

5 un catéter tubular, que tiene extremos proximal y distal y que comprende un miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005) dispuesto de forma deslizante en torno a un miembro interior de bloqueo mutuo (400), de tal manera que una pared lateral del miembro exterior de bloqueo mutuo define una lumbrera de intercambio rápido (RX) (110);

de modo que el implante autoexpansivo (300, 300') se dispone en posición intermedia a los miembros de bloqueo mutuo interior y exterior (400, 500, 500', 500'', 1005);

10 una cavidad interna (200) para cable de guía, que se extiende al menos parcialmente a través de cada uno del miembro interior de bloqueo mutuo (400) y el miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005), de tal manera que la cavidad interna (200) para cable de guía está configurada para alinearse con la lumbrera de RX (110);

un cable de empuje (118); y

15 un mecanismo de alineación, de tal manera que el miembro interior de bloqueo mutuo tiene una porción de bloqueo mutuo (402), y un extremo proximal del implante (300, 300') tiene una porción de orejeta de bloqueo mutuo (302), configurada para encajar con la porción de bloqueo mutuo (402) con el fin de mantener una alineación rotacional entre el implante (300, 300') y el miembro interior de bloqueo mutuo (400), de tal modo que el mecanismo de alineación comprende una superficie de contacto dispuesta en torno a una circunferencia interior del miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005), estando la circunferencia interior en contacto de rozamiento con al menos una porción del implante (300, 300') para mantener la alineación rotacional del miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005) con respecto al miembro interior de bloqueo mutuo (400), con lo que se mantiene la alineación entre la cavidad interna (200) para cable de guía y la lumbrera de RX (110), y de tal manera que el mecanismo de alineación comprende, adicionalmente, una prolongación (202) de cavidad interna para cable de guía, acoplada al miembro interior de bloqueo mutuo (400) y que se comunica con la porción de la cavidad interna (200) para cable de guía que se extiende al menos parcialmente a través del miembro interior de bloqueo mutuo (400).

2.- El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el mecanismo de alineación comprende, adicionalmente:

30 una prolongación de árbol exterior tubular (502), que define una porción de la cavidad interna (200) para cable de guía que se extiende al menos parcialmente a través del miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005) y que se comunica con el exterior del miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005).

3.- El sistema de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual la prolongación (202) de cavidad interna para cable de guía está acoplada de forma deslizante a la prolongación (502) de árbol exterior y en comunicación con ella.

35 4.- El sistema de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual la posición relativa del miembro interior de bloqueo mutuo (400) con respecto al miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005) define una longitud utilizable de la cavidad interna (200) para cable de guía dentro del catéter, o de tal manera que la prolongación (202) de cavidad interna para cable de guía tiene un diámetro exterior que es menor que un diámetro exterior de la prolongación (502) de árbol exterior, y es recibida dentro de la prolongación (502) de árbol exterior.

40 5.- El sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual un extremo proximal del implante (300, 300') se acopla de forma liberable al miembro interior de bloqueo mutuo (400).

6.- El sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual la prolongación (202) de cavidad interna para cable de guía tiene un diámetro exterior que es menor que el diámetro interior de la prolongación (502) de árbol exterior.

45 7.- El sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una pluralidad de nervaduras (901) que se extienden desde la superficie interior del miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005), de tal manera que las nervaduras axiales contactan directamente, de forma liberable, con el implante (300, 300') por lo que mantienen la alineación rotacional del miembro exterior de bloqueo mutuo (500, 500', 500'', 1005) con respecto al miembro interior de bloqueo mutuo (400).

50

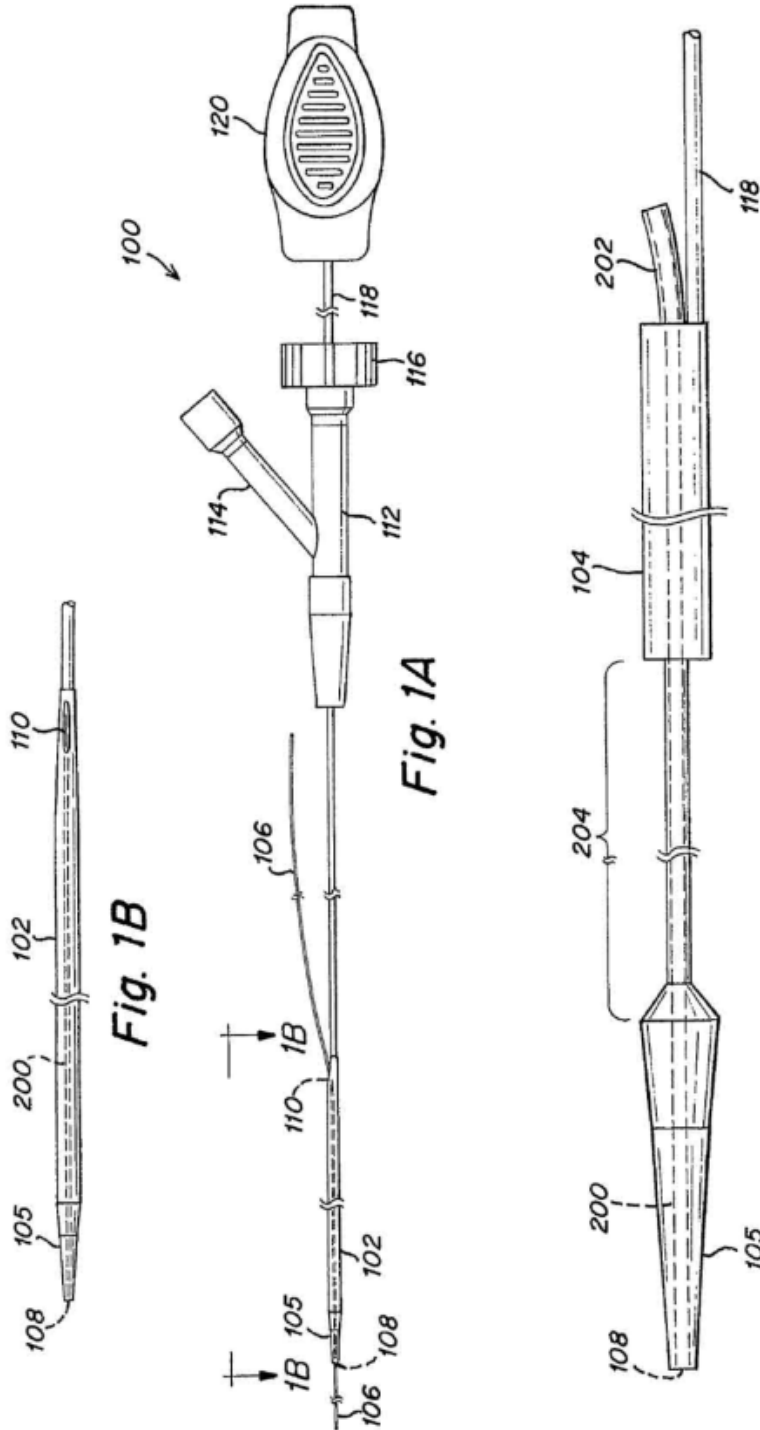


Fig. 1B

Fig. 1A

Fig. 2A

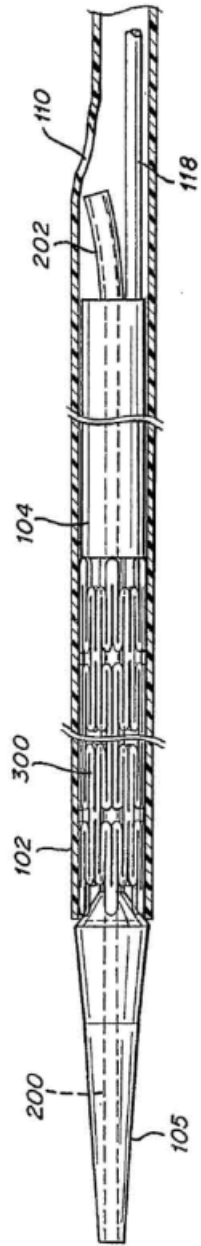


Fig. 2B

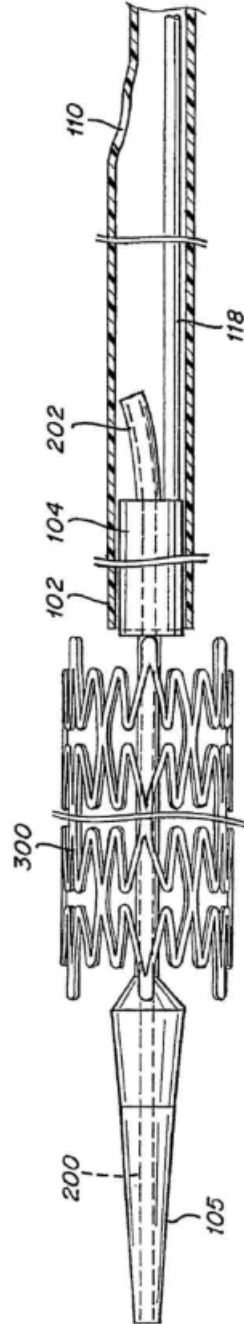


Fig. 2C

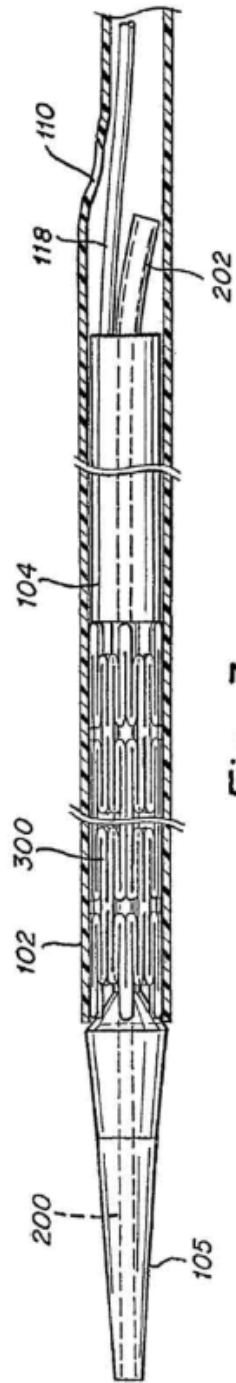


Fig. 3

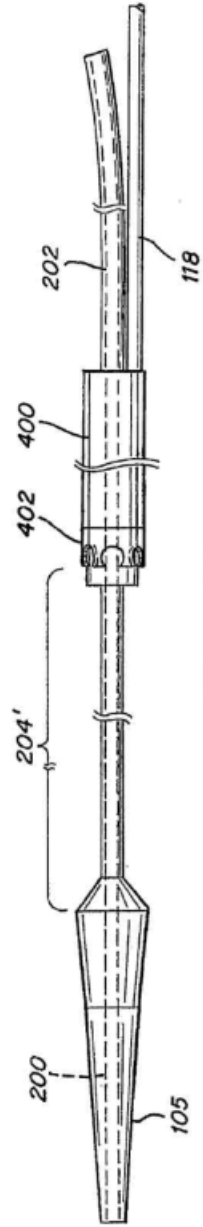


Fig. 4A

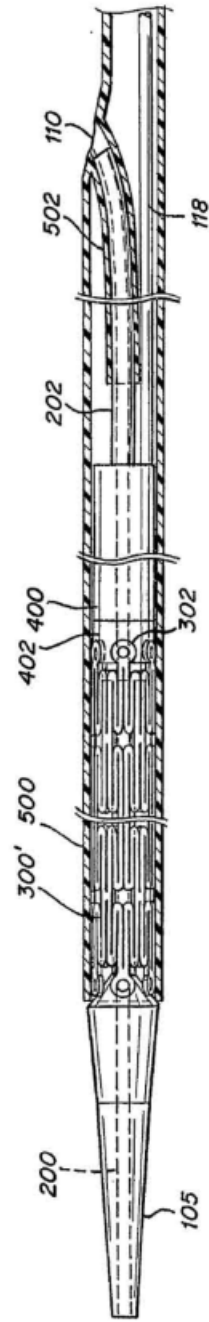


Fig. 4B

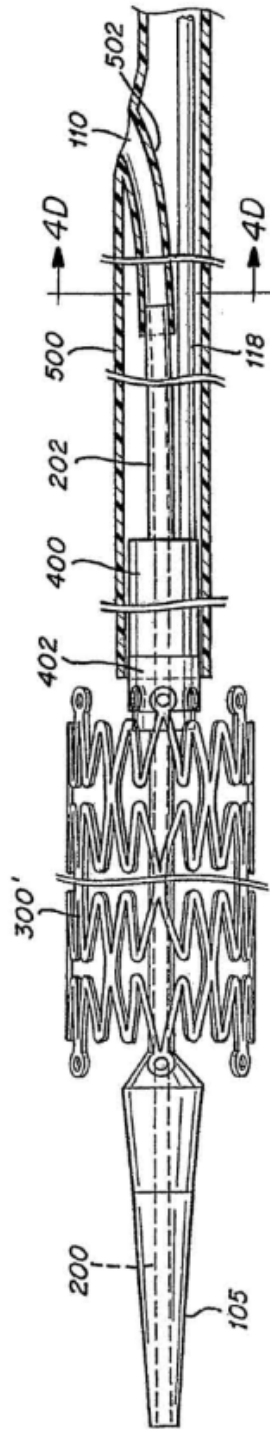


Fig. 4C

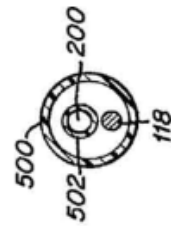


Fig. 4D

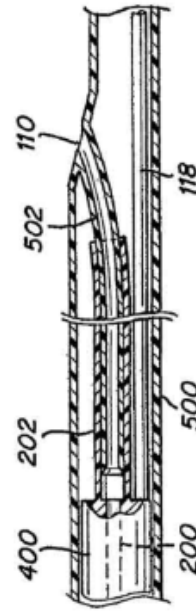


Fig. 5

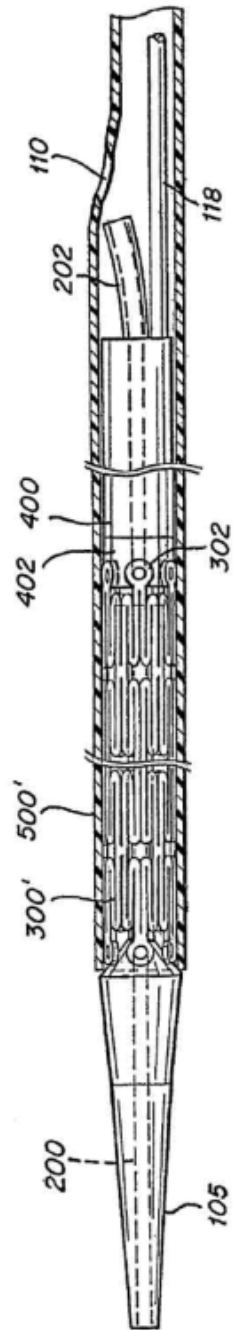


Fig. 6

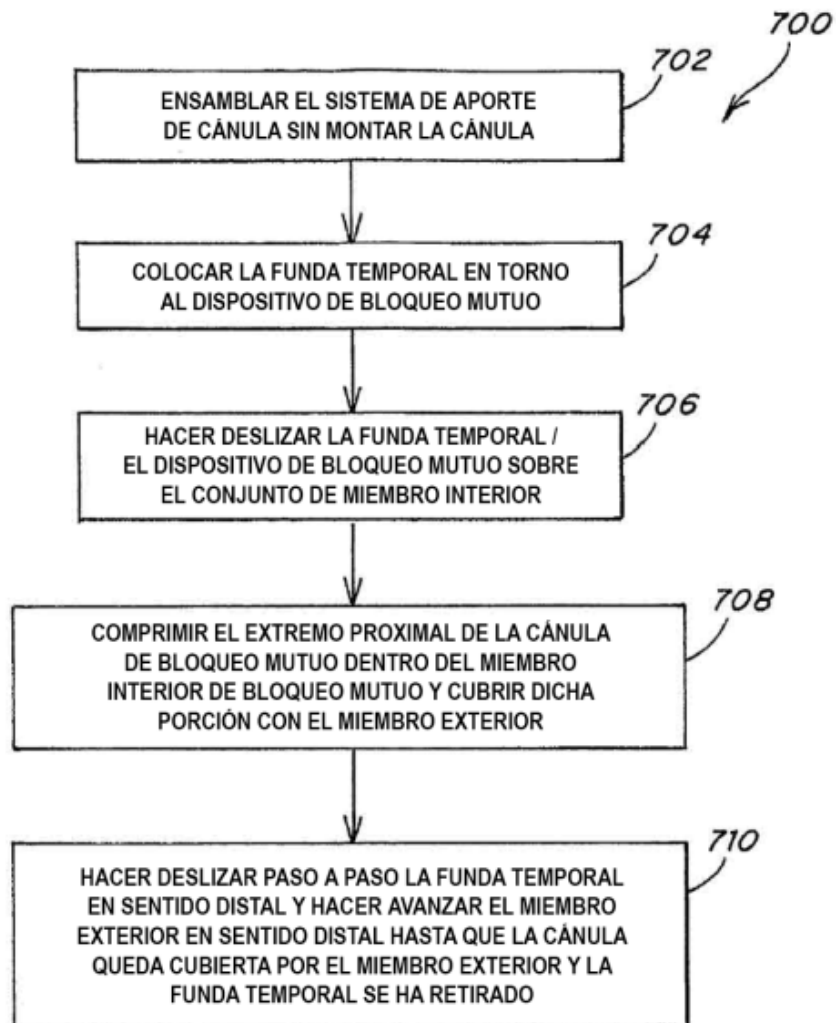


Fig. 7

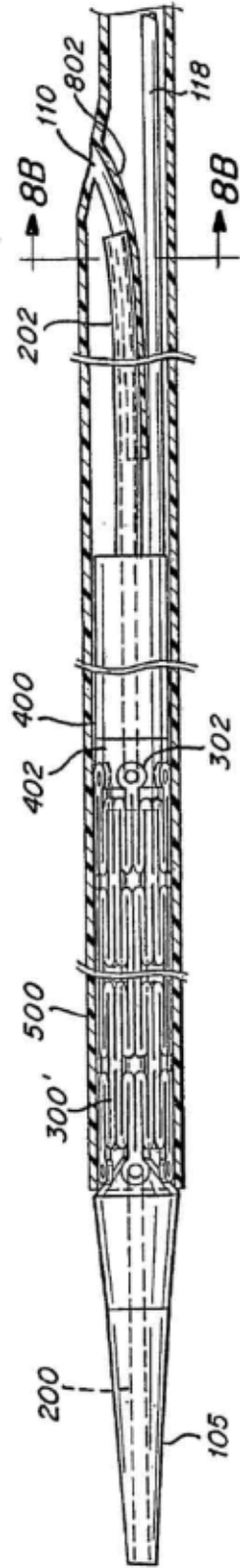


Fig. 8A

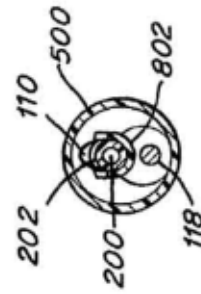


Fig. 8B



Fig. 9

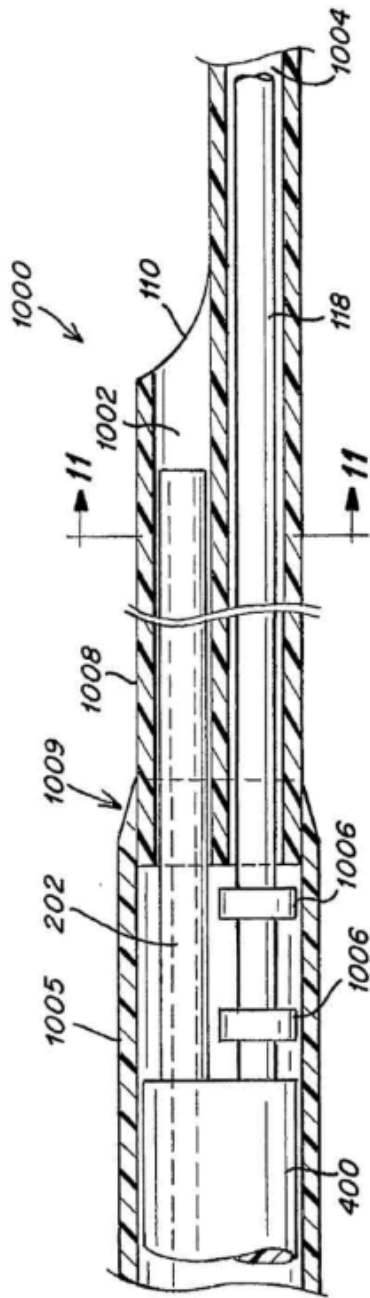


Fig. 10

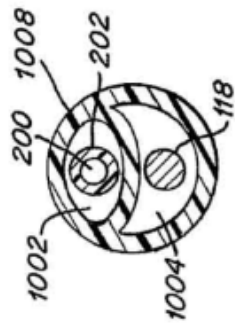


Fig. 11

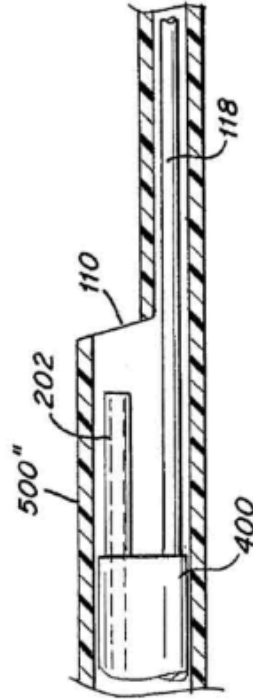


Fig. 12