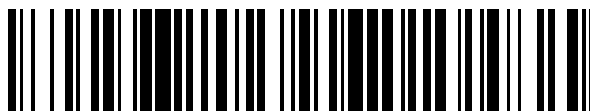


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 559**

51 Int. Cl.:

A61F 2/24

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2015 PCT/US2015/035459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191946**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2015 E 15736076 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 3154475**

54 Título: **Dispositivo y sistema para tratar una válvula cardíaca regurgitante**

30 Prioridad:

12.06.2014 US 201462011294 P

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

11.07.2018

73 Titular/es:

**THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (100.0%)
9500 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44195, US**

72 Inventor/es:

**NAVIA, JOSE L. y
KAPADIA, SAMIR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 675 559 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 y sistema para tratar una válvula cardíaca regurgitante

Solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud provisional U.S. nº 62/011.294, presentada el 12 de junio de 2014.

Campo

La presente divulgación versa, en general, acerca de dispositivos y sistemas para tratar válvulas cardíacas disfuncionales y, más en particular, acerca de un dispositivo y un sistema para evitar o mitigar la regurgitación de una válvula cardíaca.

10 **Antecedentes**

La apertura y el cierre de las válvulas cardíacas se producen, principalmente, como resultado de diferencias de presión. Por ejemplo, la apertura y el cierre de la válvula mitral se produce como resultado de las diferencias de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Durante una diástole ventricular, el retorno venoso de sangre de las venas pulmonares al interior de la aurícula izquierda provoca que la presión en la aurícula supere la del ventrículo izquierdo. Como resultado, la válvula mitral se abre y permite que la sangre entre en el ventrículo izquierdo. Al contraerse el ventrículo izquierdo durante la sístole ventricular, la presión intraventricular aumenta por encima de la presión en la aurícula y cierra la válvula mitral empujándola.

20 Cuando la presión elevada producida por la contracción del ventrículo izquierdo empuja demasiado, las cúspides valvulares se evierten y ello tiene como resultado un prolapso. Esto se evita normalmente mediante la contracción de los músculos papilares en el ventrículo izquierdo, que están conectados con las cúspides de la válvula mitral mediante las cuerdas tendinosas. La contracción de los músculos papilares es simultánea con la contracción del ventrículo izquierdo y sirve para mantener las cúspides de la válvula mitral sana perfectamente cerradas a presiones máximas de contracción.

25 La disfunción de la válvula mitral puede tener una variedad de etiologías. Por ejemplo, las causas de una regurgitación mitral pueden oscilar desde una enfermedad intrínseca de las cúspides (por ejemplo, principalmente debido a una enfermedad degenerativa en pacientes con un prolapso de la válvula mitral), hasta una regurgitación mitral funcional (FMR), en la que la válvula es anatómicamente normal pero está estirada debido a la tracción y a una dilatación anular. Aunque la regurgitación mitral en una enfermedad intrínseca se produce inicialmente como una enfermedad de las cúspides, se produce una dilatación anular secundaria en la gran mayoría de pacientes antes de que se presenten para un tratamiento. La mayor proporción de pacientes con una regurgitación mitral incluye aquellos sin una enfermedad intrínseca de las cúspides, es decir, FMR.

35 Una corrección quirúrgica de la FMR está basada en la sobrecorrección de una dilatación anular concomitante utilizando un anillo subdimensionado de anuloplastia, completo y rígido que se concibe que reduzca el diámetro del anillo mitral y permita una coaptación de las cúspides. Aunque se ha demostrado quirúrgicamente una corrección completa de la regurgitación mitral, es común (25%) una recurrencia importante de regurgitación mitral tras una reparación valvular por anuloplastia debido a que el ventrículo izquierdo continúa dilatándose o remodelándose, provocando, de ese modo, una tracción adicional de las cúspides mitrales.

40 El documento US 2013/023985 da a conocer un sistema para el tratamiento de una regurgitación de la válvula mitral, incluyendo el sistema un elemento de mejora de la coaptación para su implantación en una válvula cardíaca, un catéter y un empujador.

Sumario

45 En un aspecto de la presente divulgación, un dispositivo para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto puede comprender un cuerpo alargado flexible que tiene una porción de soporte de las cuerdas centrales dispuesta entre los brazos primero y segundo. Los brazos primero y segundo pueden incluir luces primera y segunda, respectivamente, que se extienden longitudinalmente a través de los mismos, incluyendo la porción de las cuerdas centrales una o más aberturas que se extienden a través de la misma. En otro aspecto de la presente divulgación, un sistema para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto puede comprender un cuerpo alargado flexible, un primer catéter de anclaje y un segundo catéter de anclaje. El cuerpo alargado puede comprender una porción de soporte de las cuerdas centrales dispuesta entre los brazos primero y segundo. Los brazos primero y segundo pueden incluir luces primera y segunda, respectivamente, que se extienden longitudinalmente a través de los mismos, incluyendo la porción de las cuerdas centrales una o más aberturas que se extienden a través de la misma. El primer catéter de anclaje puede estar dispuesto en la primera luz, y extenderse, al menos parcialmente, a través de la misma. El segundo catéter de anclaje puede estar dispuesto en la segunda luz, y extenderse, al menos parcialmente, a través de la misma.

Breve descripción de los dibujos

Las anteriores y otras características de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica con que está relacionada la presente divulgación tras la lectura de la siguiente descripción con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 5 Las Figuras 1A-B ilustran un dispositivo para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto construido según un aspecto de la presente divulgación;
 la FIG. 1C es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 1C-1C en la Fig. 1A;
 la FIG. 1D es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 1D-1D en la Fig. 1A;
 la Fig. 2 es una vista frontal en perspectiva que muestra un sistema para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto construido según un aspecto de la presente divulgación;
 10 la Fig. 3 es un diagrama de flujo de procesos que ilustra un procedimiento para el tratamiento de una válvula mitral regurgitante en un sujeto según un aspecto de la presente divulgación;
 la Fig. 4 es una vista esquemática en sección transversal parcial de un corazón humano que muestra una válvula mitral regurgitante causada por una tracción asimétrica de las cúspides;
 15 la Fig. 5 es una vista esquemática en sección transversal parcial de un corazón humano que muestra una válvula mitral regurgitante causada por una tracción simétrica de las cúspides;
 la Fig. 6 es una ilustración esquemática que muestra la creación de un bucle metálico en el ventrículo izquierdo de la Fig. 4;
 la Fig. 7 es una ilustración esquemática que muestra el dispositivo de las Figuras 1A-B colocado en el ventrículo izquierdo;
 20 la Fig. 8 es una ilustración esquemática que muestra catéteres primero y segundo de anclaje acoplados con el dispositivo de las Figuras 1A-B;
 la Fig. 9 es una ilustración esquemática que muestra el dispositivo de las Figuras 1A-B fijado en el ventrículo izquierdo;
 25 la Fig. 10 es una vista esquemática en planta del dispositivo de las Figuras 1A-B;
 la Fig. 11 es una ilustración esquemática que muestra el dispositivo de las Figuras 1A-B que desplaza las cuerdas tendinosas asociadas con la cúspide posterior de la válvula mitral, junto con la pared posteroexterna del ventrículo izquierdo, hacia el tabique interventricular y que mejora, de ese modo, el funcionamiento cardíaco creando un remodelamiento inverso de una pared posterior del ventrículo izquierdo y que mejora la coaptación de las cúspides valvulares;
 30 la Fig. 12 es una vista lateral esquemática de una configuración alternativa del dispositivo de las Figuras 1A-1B;
 la Fig. 13 es una vista lateral esquemática de una configuración alternativa del dispositivo de las Figuras 1A-1B;
 la Fig. 14 es una vista lateral esquemática de una configuración alternativa del dispositivo de las Figuras 1A-1B;
 las Figuras 15A-15E muestran, de forma esquemática, una secuencia de operación del dispositivo de las Figuras 1A-1B; y
 35 la Fig. 16 muestra, de forma esquemática, el dispositivo en las Figuras 1A- 1B en una configuración alternativa.

Descripción detallada**Definiciones**

40 A no ser que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado entendido habitualmente por una persona con un nivel normal de dominio de la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

Según se utiliza en la presente memoria, se puede utilizar el término "sujeto" de forma intercambiable con el término "paciente" y hace referencia a cualquier organismo de sangre caliente incluyendo, sin limitación, seres humanos, cerdos, ratas, ratones, perros, cabras, ovejas, caballos, monos, simios, conejos, ganado, animales de granja, animales de cría, etc.
 45

Según se utilizan en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratando" pueden hacer referencia a la regulación terapéutica, a la prevención, a la mejora, al paliar de los síntomas y/o a la reducción de los efectos de una válvula cardíaca regurgitante. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que se inhibe completamente, por ejemplo se evita que ocurra o se detenga (por ejemplo, que termine) la regurgitación de una válvula cardíaca, o al menos un síntoma asociado con la misma, de forma que el sujeto ya no padezca por la válvula cardíaca regurgitante, o al menos el o los síntomas asociados con la misma.
 50

Según se utilizan en la presente memoria, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" también pueden incluir las formas plurales, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Se comprenderá, además, que las expresiones "comprende" y/o "que comprende", según se utilizan en la presente memoria, pueden especificar la presencia de características, etapas, operaciones, elementos y/o componentes indicados, pero no excluye la presencia o la adición de uno o más elementos, características, etapas, operaciones, componentes y/o grupos distintos de los mismos.
 55

Según se utiliza en la presente memoria, el término “y/o” puede incluir cualquier combinación, y todas ellas, de uno o más de los elementos enumerados asociados.

Según se utilizan en la presente memoria, se pueden interpretar las frases tales como “entre X e Y” y “ente aproximadamente X e Y” como que incluyen X e Y.

- 5 Según se utilizan en la presente memoria, las frases tales como “entre aproximadamente X e Y” pueden significar “entre aproximadamente X y aproximadamente Y”.

Según se utilizan en la presente memoria, las frases tales como “desde aproximadamente X hasta Y” pueden significar “desde aproximadamente X hasta aproximadamente Y”.

- 10 Se comprenderá que cuando se hace referencia a que un elemento está “en”, “fijado” a, “conectado” con, “acoplado” con, “en contacto con”, etc., otro elemento, puede estar directamente en, fijado a, conectado con, acoplado con o en contacto con el otro elemento o también puede haber presentes elementos intermedios. En cambio, cuando se hace referencia a que un elemento está, por ejemplo, “directamente en”, “directamente fijado” a, “conectado directamente” con, “acoplado directamente” con o “en contacto directamente” con otro elemento, no hay elementos intermedios presentes. Los expertos en la técnica también apreciarán que las referencias a una estructura o característica que está dispuesta “directamente adyacente” a otra característica pueden tener porciones que se superpongan o sean subyacentes a la característica adyacente, mientras que una estructura o característica que está dispuesta “adyacente” a otra característica puede no tener porciones que se superpongan o sean subyacentes a la característica adyacente.

- 20 En la presente memoria se pueden utilizar términos espacialmente relativos, tales como “bajo”, “debajo”, “inferior”, “sobre”, “superior” y similares, para facilitar la descripción para describir la relación de un elemento o característica con otro/s elemento/s o característica/s según se ilustra en las figuras. Se comprenderá que los términos espacialmente relativos pueden abarcar distintas orientaciones de un dispositivo en uso u operación, además de la orientación mostrada en las figuras. Por ejemplo, si se invierte un dispositivo en las figuras, los elementos descritos como “bajo” o “debajo” de otros elementos o características estarían orientados, entonces, “sobre” los otros elementos o características.

- 25 Se comprenderá que, aunque se pueden utilizar en la presente memoria los términos “primero”, “segundo”, etc. para describir diversos elementos, estos elementos no deberían estar limitados por estos términos. Estos términos solo son utilizados para distinguir un elemento de otro. Por lo tanto, un “primer” elemento expuesto a continuación también podría ser denominado “segundo” elemento sin alejarse de las enseñanzas de la presente divulgación. La secuencia de operaciones (o etapas) no está limitada al orden presentado en las reivindicaciones o figuras, a no ser que se indique específicamente lo contrario.

Revisión general

La invención comprende, consiste en, o consiste esencialmente en las siguientes características, en cualquier combinación.

- 35 La presente divulgación versa, en general, acerca de dispositivos y sistemas para el tratamiento de válvulas cardíacas disfuncional y, más en particular, acerca de un dispositivo y un sistema para evitar o mitigar la regurgitación de una válvula cardíaca. La presente divulgación proporciona un dispositivo y un sistema transcáteter para el tratamiento percutáneo de sujetos que padecen por una válvula cardíaca regurgitante (por ejemplo, regurgitación mitral isquémica y/o regurgitación tricúspide secundaria) sin extirpar tejido de las cúspides y/o aplacar/deformar el anillo de la válvula mitral. Según se describe con más detalle a continuación, el dispositivo divulgado en la presente memoria, en algunos casos, tracciona o desplaza el aparato subvalvular de la cúspide mitral posterior (por ejemplo, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares asociados con la cúspide mitral posterior) hacia el tabique interventricular. En tales casos, el dispositivo divulgado en la presente memoria proporciona, de forma ventajosa, un efecto de remodelamiento inverso, por lo que se normaliza el ángulo de la coaptación de las cúspides mitrales, se aumenta la superficie de la coaptación de las cúspides mitrales y se restaura el ventrículo izquierdo a un tamaño y una forma más normales para evitar o eliminar la regurgitación.

- 50 En otras palabras, el dispositivo divulgado puede contribuir al remodelamiento de una válvula cardíaca mitral y/o tricúspide, soportando las cúspides al igual que el borde libre, y un aparato subvalvular, para corregir y mejorar la coaptación de las cúspides y para resolver la regurgitación valvular. Por ejemplo, las realizaciones del dispositivo divulgado incluyen una cúspide de borde libre y un mecanismo subvalvular de soporte que evita una tracción de las cúspides valvulares y la regurgitación de las válvulas mitral y tricúspide durante la sístole, corrigiendo y normalizando el nivel y el ángulo de coaptación de las cúspides.

- 55 El dispositivo divulgado puede ser introducido y administrado con un guiado ecocardiográfico y/o fluoroscópico mediante un planteamiento transcáteter o percutáneo con un planteamiento anterógrado transeptalmente o retrógrado trans femoral de un catéter flexible de regulación electromagnética o mecánica, o mediante

planteamientos arteriales trans auriculares, trans apicales, trans aórticos, trans carotídeos y/o trans subclavios de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos.

5 El dispositivo divulgado puede tener al menos dos posiciones estables distintas (por ejemplo, relacionadas con las realizaciones expuestas en detalle a continuación), que pueden regularse dependiendo de la cúspide anatómica y la configuración del aparato subvalvular, y del ángulo de coaptación de las cúspides de borde libre, para obtener una corrección normal, tal como mediante una regulación mecánica o electromagnética, opcionalmente a través de un catéter flexible mediante guiado ecocardiográfico.

10 El dispositivo divulgado también puede tener al menos dos posiciones estables distintas (por ejemplo, relacionadas con las realizaciones expuestas en detalle a continuación), que pueden regularse dependiendo de la cúspide anatómica y de la configuración del aparato subvalvular, y del ángulo de coaptación de las cúspides de borde libre, para obtener una corrección normal, tal como mediante un planteamiento transcáteter o percutáneo con un catéter flexible de regulación electromagnética o mecánica, opcionalmente mediante un planteamiento trans septal, trans aórtico, trans apical y/o trans auricular, con un guiado ecocardiográfico.

15 El dispositivo divulgado puede corregir el ángulo de desequilibrio de la coaptación de las cúspides de la válvula regurgitante. En otras palabras, este dispositivo puede operar como un “soporte de alineamiento de la coaptación” y también, opcionalmente, mover la pared del ventrículo izquierdo más medialmente para obtener una mayor capacidad de las válvulas mitral y/o tricúspide y, en algunos casos, puede ayudar a desarrollar un remodelamiento inverso de los ventrículos izquierdo y/o derecho.

Dispositivo

20 Como representativas de un aspecto de la presente divulgación, las Figuras 1A-B ilustran un dispositivo 10 para el tratamiento de la regurgitación del flujo sanguíneo a través de una válvula cardíaca enferma, tal como una válvula mitral regurgitante. El dispositivo 10 puede tener una configuración con forma de cabestrillo (es decir, una porción de correa central corta fijada a hebras alargadas longitudinalmente opuestas de soporte) y estar dimensionado para su implantación en el ventrículo izquierdo de un sujeto (por ejemplo, mediante un planteamiento transcáteter percutáneo). El dispositivo 10 puede estar fabricado de un material biocompatible, o de una combinación de materiales biocompatibles, (por ejemplo, PTFE, ePTFE, PEEK) que imparten al dispositivo, o a únicamente parte del mismo, propiedades flexibles o elásticas. Sin embargo, se apreciará que ciertas porciones del dispositivo 10 pueden estar construidas con un material (o materiales) que imparte a cierta/s porción/es del dispositivo propiedades rígidas o semirrígidas.

30 Según se muestra en las Figuras 1A-B, el dispositivo 10 puede comprender un cuerpo alargado 12 que tiene una porción 14 de soporte de las cuerdas centrales dispuesta entre brazos primero y segundo 16 y 18. La porción 14 de soporte de las cuerdas centrales puede estar definida por superficies primera y segunda 20 y 22 dispuestas enfrentadas entre sí que definen un grosor T_c . De hecho, la segunda superficie 22 comprende una superficie de contacto, pudiendo estar dimensionada al menos una porción de ella para hacer contacto directamente con las cuerdas tendinosas. De esta manera, la segunda superficie 22 puede estar fabricada de uno o más materiales, de forma que la segunda superficie sea blanda o atraumática y no dañe las cuerdas tendinosas cuando se implanta el dispositivo 10.

40 En otras palabras, la porción 14 de soporte de las cuerdas tendinosas puede incluir al menos una superficie de contacto (por ejemplo, las superficies primera y/o segunda 20 y 22) configurada para hacer contacto directamente con una o más cuerdas tendinosas, teniendo la al menos una superficie de contacto un área que es al menos uno de menor que, aproximadamente igual a, y mayor que el área cubierta por los brazos primero y/o segundo 16 y 18. (El “área ocupada” es la prolongación o sombra de la presente estructura tridimensional sobre una superficie subyacente bidimensional). Para muchos entornos de uso del dispositivo divulgado 10, la superficie de contacto tendrá un área que es mayor que el área cubierta por una longitud correspondiente (a la longitud de la superficie de contacto) de ambos brazos primero y segundo 16 y 18, según se muestra en las Figuras.

45 La porción 14 de soporte de las cuerdas tendinosas también puede estar definida por una longitud L_c (Fig. 1B) y una altura H_c (Fig. 1A). La altura H_c puede ser uniforme o distinta (asimétrica) en la longitud L_c de la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales. Según se muestra en las Figuras 1A-B, por ejemplo, la altura H_c puede ser asimétrica, de forma que la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales tenga una configuración similar a una mentonera (es decir, una altura ahusada en ambos lados, con una altura máxima H_c aproximadamente en la sección central de la longitud L_c).

50 La porción 14 de soporte de las cuerdas centrales incluye una o más aberturas 24 que se extienden entre las superficies primera y segunda 20 y 22. Según se muestra en las Figuras 1A-B, las aberturas 24 pueden tener una forma sustancialmente rectangular y se extienden esencialmente paralelas entre sí. Se apreciará que las aberturas 55 24 pueden tener cualquier otra forma (por ejemplo, ovalada, circular, rectangular, etc.) y pueden estar dispuestas en una variedad de ubicaciones relativas entre sí. En algunos casos, la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales puede incluir una pluralidad de aberturas 24 para impartir a la porción de soporte de las cuerdas centrales una configuración similar a una malla. De forma ventajosa, las aberturas 24 minimizan la cantidad de material en

contacto con la sangre a la vez que también se maximiza el flujo sanguíneo a través del dispositivo 10, y en torno al mismo, cuando está implantado.

Los brazos primero y segundo 16 y 18 del dispositivo 10 están conectados con la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales. En algunos casos, los brazos primero y segundo 16 y 18 están formados del mismo material que la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales y, por lo tanto, el cuerpo alargado 12 es una única estructura unitaria. En otros casos, los brazos primero y segundo 16 y 18 pueden ser estructuras separadas que están unidas firmemente a la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales (por ejemplo, mediante suturas, presillas, adhesivo o similares). Según se muestra en la Fig. 1B, cada uno de los brazos primero y segundo 16 y 18 incluye un grosor T_a , una altura H_a y una longitud L_a . El grosor T_a , la longitud L_a y la altura H_a de los brazos primero y segundo 16 y 18 pueden ser idénticos o distintos. En algunos casos, la altura H_a de los brazos primero y segundo 16 y 18 puede ser idéntica o distinta de la altura H_c de la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales. En otros casos, la segunda superficie 22 de la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales puede tener un área que es inferior, aproximadamente igual a, o mayor que el área superficial del primer brazo 16 y/o del segundo brazo 18.

Los brazos primero y segundo 16 y 18 incluyen luces primera y segunda 26 y 28, respectivamente, que se extienden longitudinalmente a través de los mismos. Según se expone con más detalle a continuación, las luces primera y segunda 26 y 28 pueden estar configuradas para recibir una variedad de dispositivos de administración, tales como una guía o un catéter. Cada una de las luces primera y segunda 26 y 28 puede extenderse entre aberturas primera y segunda 30 y 32. Según se muestra en las Figuras 1A-B, la primera abertura 30 de cada una de las luces primera y segunda 26 y 28 puede estar ubicada inmediatamente adyacente a la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales. Adicionalmente, la primera abertura 30 de cada una de las luces primera y segunda 26 y 28 puede estar ubicada en una primera superficie mayor 34 que define parcialmente los brazos primero y segundo 16 y 18. Cada una de las segundas aberturas 30 y 32 puede estar ubicada en un extremo distal 36 de cada uno de los brazos primero y segundo 16 y 18. Aunque se muestra que el dispositivo incluye dos luces, se apreciará que el dispositivo 10 puede incluir una única luz o, de forma alternativa, tres o más luces.

25 Sistema

Otro aspecto de la presente divulgación incluye un sistema 38 (Fig. 2) para tratar una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto. El sistema 38 comprende un dispositivo 10, un primer catéter 40 de anclaje y un segundo catéter 42 de anclaje. El dispositivo 10 puede estar construido idénticamente o similarmente al dispositivo mostrado en las Figuras 1A-B y descrito anteriormente. Cada uno de los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje puede tener una forma tubular alargada y estar fabricado de un material biocompatible, o de una combinación de materiales biocompatibles, tal como PTFE, ePTFE, PEEK, etc. Los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje pueden estar dimensionados para su inserción en las luces primera y segunda 26 y 28 del dispositivo, respectivamente. En la configuración montada del sistema 38 mostrada en la Fig. 2, los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje pueden estar dispuestos en las luces primera y segunda 26 y 28, y extenderse al menos parcialmente a través de las mismas (respectivamente) del dispositivo 10. Los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje pueden estar dimensionados para colgar y colocar el dispositivo 10 en el ventrículo izquierdo cuando el dispositivo está implantado en un sujeto. Según se expone con más detalle a continuación, los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje pueden estar configurados para recibir una guía, que puede ser utilizada, entonces, para transportar uno o más elementos de anclaje a través de los mismos.

40 Procedimiento

Otro aspecto de la presente divulgación, que no es parte de la invención, puede incluir un procedimiento 44 (Fig. 3) para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante o una afección asociada con la misma, tal como, en el ejemplo mostrado, la regurgitación mitral isquémica (IMR) o la regurgitación mitral funcional (FMR) asociada con una válvula mitral regurgitante. La IMR y la FMR pueden ser el resultado de una tracción de las cúspides mitrales debido a un remodelamiento del ventrículo izquierdo. La heterogeneidad en un remodelamiento local o global del ventrículo izquierdo puede tener como resultado patrones diferenciales de tracción y afectan a la función de la válvula mitral y al grado de regurgitación mitral. Las Figuras 4-5 ilustran ejemplos de FMR, que muestran válvulas mitrales regurgitantes 60 como resultado de una tracción asimétrica y de una tracción simétrica de las cúspides, respectivamente. Se ilustrará el procedimiento 44 de la presente divulgación en términos del tratamiento de una válvula mitral regurgitante 60. Se apreciará que aunque el procedimiento 44 se describe a continuación en términos del tratamiento de una válvula mitral regurgitante 60, el procedimiento puede ser utilizado, de forma alternativa, para tratar otra válvula cardíaca, tal como una válvula tricúspide regurgitante (no mostrada). Asimismo, se apreciará que aunque se describe el procedimiento 44 a continuación utilizando un planteamiento percutáneo desde el ventrículo derecho a través del tabique interventricular al interior del ventrículo izquierdo, se puede utilizar el procedimiento, de forma alternativa, por ejemplo, con un planteamiento transcatéter o percutáneo con un catéter flexible de regulación electromagnética o mecánica, opcionalmente a cualquier porción del corazón (por ejemplo, un planteamiento trans septal, trans aórtico, trans apical y/o trans auricular), tal como con un guiado ecocardiográfico.

Con referencia a la Fig. 3, la etapa 46 del procedimiento 44 puede incluir proporcionar un dispositivo 10. El dispositivo 10 puede estar configurado de una forma idéntica o similar al dispositivo descrito anteriormente. Por

ejemplo, el dispositivo 10 puede comprender un cuerpo alargado flexible 12 que tiene una porción 14 de soporte de las cuerdas centrales dispuesta entre brazos primero y segundo 16 y 18, incluyendo cada uno de los cuales luces primera y segunda 26 y 28 (respectivamente) que se extienden longitudinalmente a través de los mismos.

Después de seleccionar un dispositivo apropiado 10, se puede insertar una primera guía 62 (Fig. 6) en la vasculatura del sujeto y luego hacerla avanzar hasta el interior de cualquier cámara cardíaca adecuada —aquí, en aras de exposición, al interior del ventrículo derecho 64—. Utilizando la técnica de Seldinger, por ejemplo, se puede hacer avanzar la primera guía 62 a través de la vena yugular (no mostrada) o una vena femoral (no mostrada) hasta el interior del ventrículo derecho 64. A continuación, se puede hacer avanzar la primera guía 62 a través del tabique interventricular 66 hasta el interior del ventrículo izquierdo 68. Una vez un extremo distal 70 de la primera guía 62 está colocada en el ventrículo izquierdo 68, se puede hacer avanzar un catéter 72 de administración de dispositivos por la primera guía 62 hasta el interior del ventrículo izquierdo 68. Entonces, se puede hacer avanzar la primera guía 62/catéter 72 de administración de dispositivos por detrás y en torno a las cuerdas tendinosas 74 asociadas con la cúspide posterior 76 de la válvula mitral. (Se debería comprender que no se requiere ninguna punción del tabique para algunas otras vías de inserción, y que, con independencia de la vía de inserción tomada, una persona con un nivel normal de dominio de la técnica puede colocar el extremo distal 70 de la primera guía 62, o cualquier otra estructura deseada del sistema 38, en cualquier cámara cardíaca deseada utilizando las estructuras y los principios descritos en la presente memoria).

En la etapa 48, se puede crear un bucle metálico en el ventrículo izquierdo 68. Según se muestra en la Fig. 6, se puede insertar una segunda guía 78 en el ventrículo derecho 64 (por ejemplo, utilizando la técnica de Seldinger) y luego se la hace avanzar atravesando el tabique interventricular 66. Entonces, se puede hacer avanzar un segundo catéter (no mostrado) por la segunda guía 78 hasta el interior del ventrículo izquierdo 68. Se pueden colocar un extremo distal 80 de la segunda guía 78 y el segundo catéter inmediatamente adyacente al extremo distal 70 de la primera guía 62. A continuación, se puede ensartar un lazo (no mostrado) en el segundo catéter y se lo puede hacer avanzar progresivamente a través del mismo hasta que el lazo atrape el extremo distal 70 de la primera guía 62, formando, de ese modo, un bucle metálico en torno a las cuerdas tendinosas 74 asociadas con la cúspide posterior 76 de la válvula mitral.

Una vez se ha formado el bucle metálico, se puede cargar el dispositivo 10 en el catéter 72 de administración de dispositivos. Entonces, se puede hacer avanzar el dispositivo 10 a través del catéter 72 de administración de dispositivos, a lo largo del bucle metálico, hasta que se coloca el dispositivo en el interior del ventrículo izquierdo 68 (etapa 50). En particular, se puede hacer avanzar el dispositivo 10 a lo largo del bucle metálico hasta que el extremo distal 36 del segundo brazo 18 esté ubicado en el ventrículo derecho 64 (según se muestra en la Fig. 7). El posicionamiento del dispositivo 10, en la etapa 50, tiene como resultado que la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales del dispositivo 10 rodee parcialmente las cuerdas tendinosas 74 asociadas con la cúspide posterior 76 de la válvula mitral, al igual que el extremo distal 36 de cada uno de los brazos primero y segundo 16 y 18 que está ubicado en el ventrículo derecho 64. Se pueden proporcionar suturas, ganchos, púas, tornillos, discos flexibles, miembros de bucle, bandas, anillos o cualquier otro mecanismo auxiliar a cualquier estructura del dispositivo 10, y pueden utilizarse en cooperación con cualquier estructura tisular del paciente, para fijar el dispositivo 10 al tejido del paciente, se permita o no que las cuerdas se deslicen sobre estos mecanismos auxiliares y/o sobre la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales del dispositivo 10. Similarmente, se contempla que se podría proporcionar un material y/o recubrimiento/impregnante a al menos la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales del dispositivo 10 bien para alentar o bien para desalentar el recrecimiento tisular, según se desee para un plan terapéutico particular del paciente.

Opcionalmente, se podrían proporcionar anclajes de cualquier tipo adecuado (omitidos de la Fig. 7) en el extremo distal 36 de cada uno de los brazos primero y segundo 16 y 18 en el ventrículo derecho, antes o después de que se regule opcionalmente una longitud de los brazos primero y segundo 16 y 18, para tensar los brazos primero y segundo y, por lo tanto, para ejercer una fuerza de tracción sobre las cuerdas tendinosas 74 mediante la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales, completando, de esta manera, el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, también se contempla que se podrían instalar estructuras adicionales, tales como en la secuencia descrita en las etapas 52-56 de la Fig. 3 y mostrada en las Figuras 7-11.

En la etapa 52, se pueden hacer avanzar los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje (Fig. 8) hasta el interior del ventrículo derecho 64 e insertados en las luces primera y segunda 26 y 28 de los brazos primero y segundo 16 y 18, respectivamente. Según se muestra en la Fig. 8, los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje pueden ser guiados hasta (y a través de) las luces primera y segunda 26 y 28, respectivamente, utilizando guías separadas 82. Entonces, se pueden hacer avanzar los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje a través de las luces primera y segunda 26 y 28 (respectivamente) hasta que un extremo distal 84 de cada uno de los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje se extienda más allá de la primera abertura respectiva 30 del dispositivo 10. Entonces, se puede hacer avanzar el extremo distal 84 de cada uno de los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje hasta que esté sustancialmente a ras de la superficie endocárdica de la pared posteroexterna del ventrículo izquierdo. A continuación, se puede hacer avanzar un extremo distal 86 de cada una de las guías separadas 82 a través de la pared del ventrículo izquierdo para alcanzar el espacio pericárdico, después de lo cual se hace avanzar progresivamente a los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje por las guías 82.

El dispositivo puede ser anclado en el ventrículo izquierdo 68 en las etapas 54-56 del procedimiento 44. En primer lugar, por ejemplo, se pueden hacer avanzar los anclajes externos separados 88 del ventrículo izquierdo (por ejemplo, anclajes simples y dobles de titanio) (Fig. 9) a través de los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje. Entonces, se pueden desplegar los anclajes externos 88 del ventrículo izquierdo fuera de un tejido cardíaco afectado del paciente —aquí, la pared posteroexterna del ventrículo izquierdo—. A continuación, se pueden hacer avanzar los anclajes internos separados 90 del ventrículo derecho (por ejemplo, anclajes simples o dobles de titanio) por las guías separadas 82 y luego son desplegados para asentar los anclajes internos del ventrículo derecho en un tejido cardíaco de anclaje del paciente —aquí, el lado del ventrículo derecho del tabique interventricular 66—. Un ejemplo de un sistema de anclaje que puede ser adecuado para las etapas 54-56 del procedimiento 44 está disponible comercialmente en BIOVENTRIX Inc. (San Ramón, California, EE. UU.). En las Figuras 9-10 se ilustra el dispositivo 10, cuando está anclado de forma apropiada en el ventrículo izquierdo 68.

En la etapa 58, la posición del dispositivo 10 y, en particular, la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales, puede ser regulada según sea necesario para garantizar una coaptación apropiada de las cúspides mitrales. Por ejemplo, los anclajes externos 88 del ventrículo izquierdo y los anclajes internos 90 del ventrículo derecho pueden estar engarzados (por ejemplo, utilizando un guiado ecocardiográfico desde el ventrículo derecho 64), de forma que la porción 14 de soporte de las cuerdas centrales y los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje traccionen el aparato subvalvular de la cúspide posterior (por ejemplo, las cuerdas tendinosas 74) junto con la pared del ventrículo izquierdo hacia el tabique interventricular 66. El dispositivo 10 también puede ser regulado, o, en vez de ello, tensando los extremos distales 36 de los brazos primero y segundo 16 y 18, al nivel del aparato subvalvular. Se puede comprobar la capacidad de la válvula mediante fluoroscopia, inyectando una solución de contraste a través de la válvula y/o mediante un guiado ecocardiográfico mientras se tensa o afloja percutáneamente o quirúrgicamente el dispositivo 10.

Por consiguiente, según se muestra en la Fig. 11, se puede reducir, evitar o eliminar la regurgitación mitral normalizando el ángulo de la coaptación de las cúspides mitrales, aumentando el área superficial de la coaptación de las cúspides mitrales, y restaurando el ventrículo izquierdo 68 hasta un tamaño y una forma más deseados. Dicho de otra forma, el dispositivo 10 ayuda a corregir el ángulo de desequilibrio de la coaptación de las cúspides de la válvula regurgitante, tal como funcionando como un “soporte de alineamiento de la coaptación” y, opcionalmente, también moviendo la pared del ventrículo izquierdo más medialmente para obtener una mayor capacidad de la válvula mitral o tricúspide y/o desarrollando un remodelamiento inverso de los ventrículos izquierdo y/o derecho.

Se contempla que porciones del dispositivo (por ejemplo, los extremos distales 36) podrían incluir un stent, ganchos, púas, tornillos, discos flexibles, miembros de bucle o cualquier otro mecanismo deseado de ayuda, o estar fijadas al mismo, para anclar el dispositivo 10 a estructuras cardíacas anatómicas, tales como, sin limitación, la pared ventricular, el tabique interventricular, el tabique interauricular, la pared auricular, el seno coronario, el pericardio, IVC, SVC, venas pulmonares o cualquier otra estructura tisular deseada del paciente. Por ejemplo, y según se muestra en la Fig. 12, se ven versiones de los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje anclados a la pared de la aurícula izquierda 92, al tabique interauricular 94 y al tabique interventricular 66 —estas diversas ubicaciones de anclaje podrían ser utilizadas conjuntamente (según se muestra), en cualquier combinación con o sin otras ubicaciones de anclaje, o individualmente—. El sistema 38, o porciones del mismo, también puede estar soportado, o, en vez de ello, mediante mecanismos adicionales de anclaje que están suspendidos de cualquier estructura tisular adecuada del paciente.

La Fig. 13 muestra una configuración alternativa del dispositivo 10, en la que se utilizan dos porciones 14A y 14B de soporte de las cuerdas centrales para tensar mutuamente dos conjuntos correspondientes de cuerdas tendinosas 74A y 74B, respectivamente. Los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje se extienden entre las dos porciones 14A y 14B de soporte de las cuerdas centrales para acercarse entre sí las cuerdas tendinosas asociadas 74A y 74B, coaptando, de esta manera, las cúspides asociadas de la válvula y reduciendo o evitando una regurgitación no deseada.

En la Fig. 14, se muestra otra configuración alternativa del dispositivo 10, con una única porción 14 de soporte de las cuerdas centrales que está anclada directamente a la pared posteroexterna del ventrículo izquierdo mediante los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje, sin que se proporcionen otras estructuras de tensión en el interior del ventrículo izquierdo 68.

La secuencia de las Figuras 15A-15E muestra, de forma esquemática, la colocación de cualquier configuración del dispositivo 10 mediante un planteamiento septal trans interventricular que es, por lo demás, similar a la secuencia mostrada en las Figuras 6-8. En la Fig. 15A, se pasa una primera guía 62 a través de la aorta 96 y hasta el interior del ventrículo izquierdo 68. En la Fig. 15B, se forma un bucle en torno a las cuerdas tendinosas 74 con la guía 62. La Fig. 15C muestra una segunda guía 78 aproximándose al tabique interventricular 66 desde el ventrículo derecho 64 —la primera guía 62 podría aún mantenerse en el bucle—, y/o al menos una porción del dispositivo 10 puede haber sido ya pasada por la primera guía 62 para conseguir la estructura en bucle mostrada en la Fig. 15C.

Con referencia de nuevo a la Fig. 15D, la segunda guía 78 (opcionalmente con la ayuda de otra guía, no mostrada) “captura” dos porciones del bucle formadas por la primera guía 62 y/o el dispositivo 10 de cualquier forma adecuada,

consecutivamente o simultáneamente. Entonces, la Fig. 15E muestra el dispositivo 10 instalado con uno o más anclajes internos 90 del ventrículo derecho, similar a la disposición mostrada en la Fig. 9, con o sin la adición de los anclajes externos del ventrículo izquierdo.

5 En la Fig. 16, se muestra otra configuración alternativa del dispositivo 10, estando una única porción 14 de soporte de las cuerdas centrales anclada directamente a la pared posteroexterna del ventrículo izquierdo mediante los catéteres primero y segundo 40 y 42 de anclaje, después de que se ha accedido pericárdicamente al corazón.

10 En resumen, el dispositivo 10, el sistema 38 y/o el procedimiento 44 descritos y mostrados en la presente memoria pueden ayudar a normalizar y remodelar la forma y la función de las cúspides, corregir la movilidad de las cúspides, coaptar mejorando el movimiento de cierre de las cúspides durante la sístole, y/o corregir el ángulo de desequilibrio de la coaptación de las cúspides y la posición del aparato subvalvular para una regurgitación de la válvula, sin extirpar tejido de las cúspides, un acortamiento, una trasposición o una sustitución de las cuerdas, aplacando y deformando el anillo valvular, o utilizando otras técnicas quirúrgicas o procedimientos sofisticados para dotar de capacidad a la válvula. El dispositivo 100 puede ser regulable dependiendo de la configuración de la cúspide anatómica y del aparato subvalvular, y del ángulo de coaptación de las cúspides de borde libre, para obtener una corrección normal mediante una regulación mecánica o electromagnética a través de un catéter flexible mediante un guiado ecocardiográfico, o mediante un planteamiento transcatéter o percutáneo con un catéter flexible de regulación electromagnética o mecánica mediante un planteamiento trans septal, trans auricular, trans apical y/o trans ventricular con un guiado ecocardiográfico.

20 Aunque se han mostrado y descrito en particular aspectos de la presente divulgación con referencia a los anteriores aspectos ejemplares, las personas con un nivel normal de dominio de la técnica comprenderán que se pueden contemplar diversos aspectos adicionales. Por ejemplo, los procedimientos específicos descritos anteriormente para utilizar el aparato son simplemente ilustrativos; una persona con un nivel normal de dominio de la técnica podría determinar fácilmente cualquier número de herramientas, secuencias de etapas u otros medios/opciones para colocar el aparato descrito anteriormente, o componentes del mismo, en posiciones sustancialmente similares a las mostradas y descritas en la presente memoria. En un intento por mantener la claridad en las Figuras, ciertos componentes duplicados mostrados no han sido enumerados específicamente, pero una persona con un nivel normal de dominio de la técnica se dará cuenta, basándose en los componentes enumerados, de los números de los elementos que deberían estar asociados con los componentes no enumerados; no se pretende ni se insinúa ninguna diferenciación entre componentes similares únicamente por la presencia o ausencia de un número de elemento en las Figuras. Cualquiera de los componentes y de las estructuras descritos podría estar formado integralmente como una única pieza unitaria o monolítica o compuesto de subcomponentes separados, implicando cualquiera de estas formaciones cualquier componente de serie o a medida adecuado y/o cualquier material adecuado o combinaciones de materiales, tal como, sin limitación, metal, plástico, Elgiloy, Nitinol, acero inoxidable, titanio, carbón pirolítico y similares, o cualquier combinación de los mismos; sin embargo, el o los materiales elegidos deberían ser biocompatibles (y/o cubiertos/recubiertos con materiales biocompatibles y biológicos sintéticos o naturales) para muchas aplicaciones. Cualquier estructura descrita en la presente memoria podría estar al menos parcialmente recubierta, impregnada con, o dotada de otra manera, de agentes farmacológicos y/o biológicos, a los que se puede permitir o diseñar para que se lixivien o se dispersen de otra manera en estructuras tisulares circundantes del paciente. Cualquiera de las estructuras y de los componentes descritos podría ser desechable o reutilizable, según se desee, para un entorno particular de uso. Cualquier componente podría estar dotado de una marca perceptible por el usuario para indicar un material, una configuración, al menos una dimensión, o similares pertinente a ese componente, ayudando la marca perceptible por el usuario a que un usuario seleccione un componente de un conjunto de componentes similares para un entorno particular de uso. Se puede determinar un estado "predeterminado" en cualquier momento antes de que las estructuras que están siendo manipuladas alcancen realmente el estado, realizándose la "predeterminación" incluso inmediatamente antes de que la estructura consiga el estado predeterminado. En la presente memoria, se utiliza el término "sustancialmente" para indicar una cualidad que es en gran medida, pero no necesariamente en su totalidad, de lo que se especifica —una cualidad "sustancial" admite la potencialidad de una inclusión relativamente menor de un elemento no de cualidad—. Aunque se muestra que ciertos componentes descritos en la presente memoria tienen formas geométricas específicas, todas las estructuras de la presente divulgación pueden tener cualquier forma, tamaño, configuración, relación relativa, área en sección transversal adecuadas, o cualquier otra característica física que sea deseable para una aplicación particular. Se podría proporcionar cualquier estructura o característica descrita con referencia a un aspecto o configuración, individualmente o en combinación con otras estructuras o características, a cualquier otro aspecto o configuración, dado que sería poco práctico describir que cada uno de los aspectos y configuraciones expuestos en la presente memoria tenga todas las opciones expuestas con respecto a todos los demás aspectos y configuraciones. Se debería comprender que un dispositivo que incorpora cualquiera de estas características se encuentra dentro del alcance de la presente divulgación según se determina en función de las siguientes reivindicaciones y cualquier equivalente de las mismas.

60 Se pueden obtener otros aspectos, objetos y ventajas a partir de un estudio de los dibujos, de la divulgación y de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto, comprendiendo el dispositivo (10):
5 un cuerpo alargado flexible (12) que tiene una porción (14) de soporte de las cuerdas centrales dispuesta entre los brazos primero y segundo (16, 18), incluyendo los brazos primero y segundo (16, 18) luces primera y segunda (26, 28), respectivamente, que se extienden longitudinalmente a través de los mismos, e incluyendo la porción (14) de soporte de las cuerdas centrales una o más aberturas (24) que se extienden a través de la misma.
- 10 2. El dispositivo (10) de la reivindicación 1, en el que el cuerpo (12) está conformado y dimensionado como una mentonera.
3. El dispositivo (10) de la reivindicación 1, en el que el cuerpo (12) tiene forma de cabestrillo.
- 15 4. El dispositivo (10) de la reivindicación 1, en el que la porción (14) de soporte de las cuerdas centrales incluye al menos una superficie (22) de contacto configurada para hacer contacto directamente con una o más cuerdas tendinosas, teniendo la al menos una superficie (22) de contacto un área que es al menos uno de menor que, aproximadamente igual a, y mayor que el área cubierta por los brazos primero y/o segundo (16, 18).
- 20 5. Un sistema (38) para el tratamiento de una válvula cardíaca regurgitante en un sujeto, comprendiendo el sistema:
un dispositivo (10) según la reivindicación 1;
un primer catéter (40) de anclaje dispuesto en la primera luz (26), y extendiéndose, al menos parcialmente, a través de la misma; y
un segundo catéter (42) de anclaje dispuesto en la segunda luz (28), y extendiéndose, al menos parcialmente, a través de la misma.
- 25 6. El sistema (38) de la reivindicación 5, en el que los extremos primero y segundo de cada uno de los catéteres primero y segundo (40, 42) de anclaje están configurados para su fijación al tabique interventricular y a la pared posteroexterna del ventrículo izquierdo, respectivamente.
7. El sistema (38) de la reivindicación 5, en el que el cuerpo (12) está conformado y dimensionado como una mentonera.
8. El sistema (38) de la reivindicación 5, en el que el cuerpo (12) está conformado como un cabestrillo.
- 30 9. El sistema (38) de la reivindicación 5, en el que la porción (14) de soporte de las cuerdas centrales incluye al menos una superficie (22) de contacto configurada para hacer contacto directamente con una o más cuerdas tendinosas, teniendo la al menos una superficie (22) de contacto un área que es al menos uno de menor que, aproximadamente igual a, y mayor que el área cubierta por los brazos primero y/o segundo (16, 18).

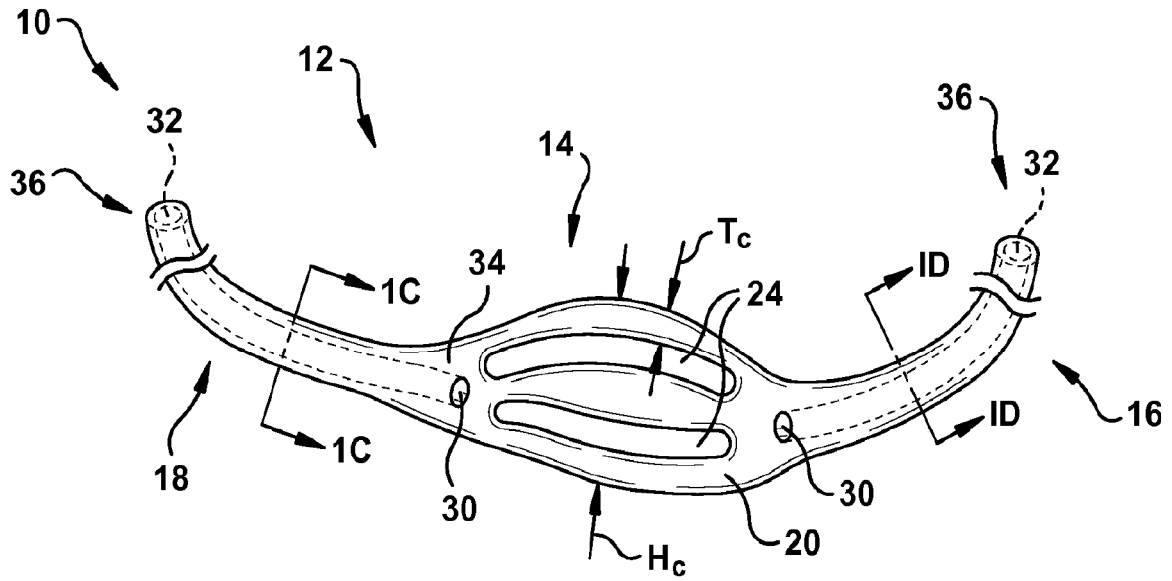


Fig. 1A

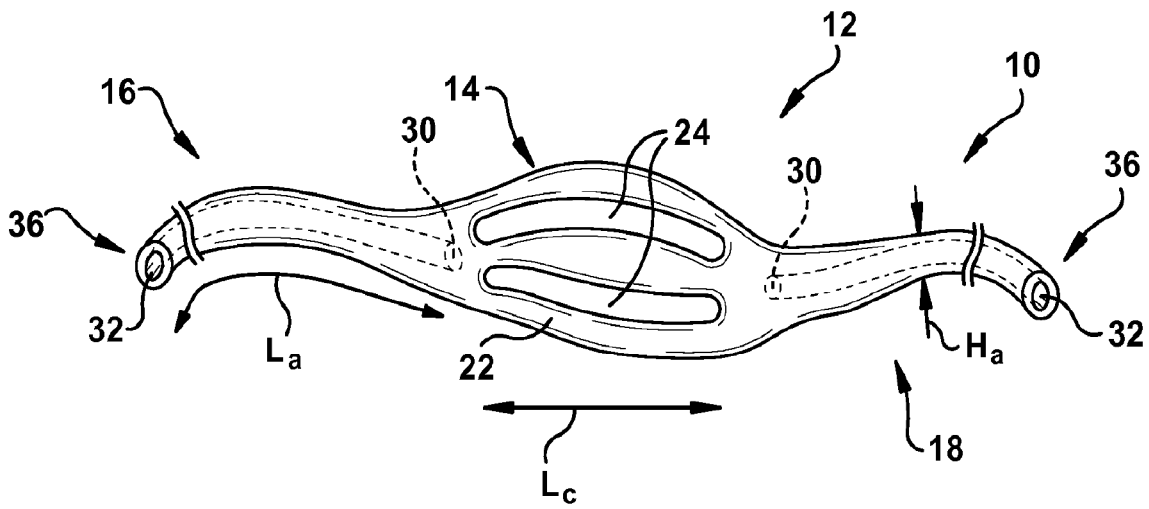


Fig. 1B

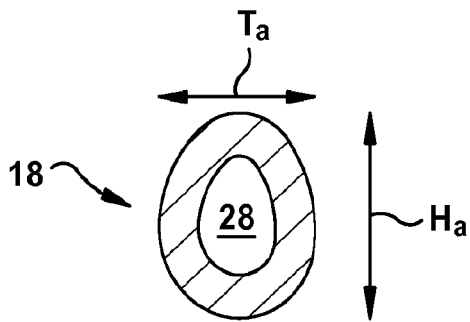


Fig. 1C

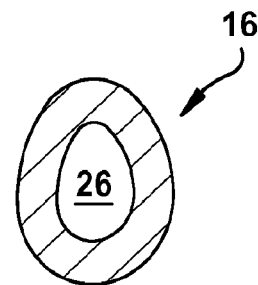


Fig. 1D

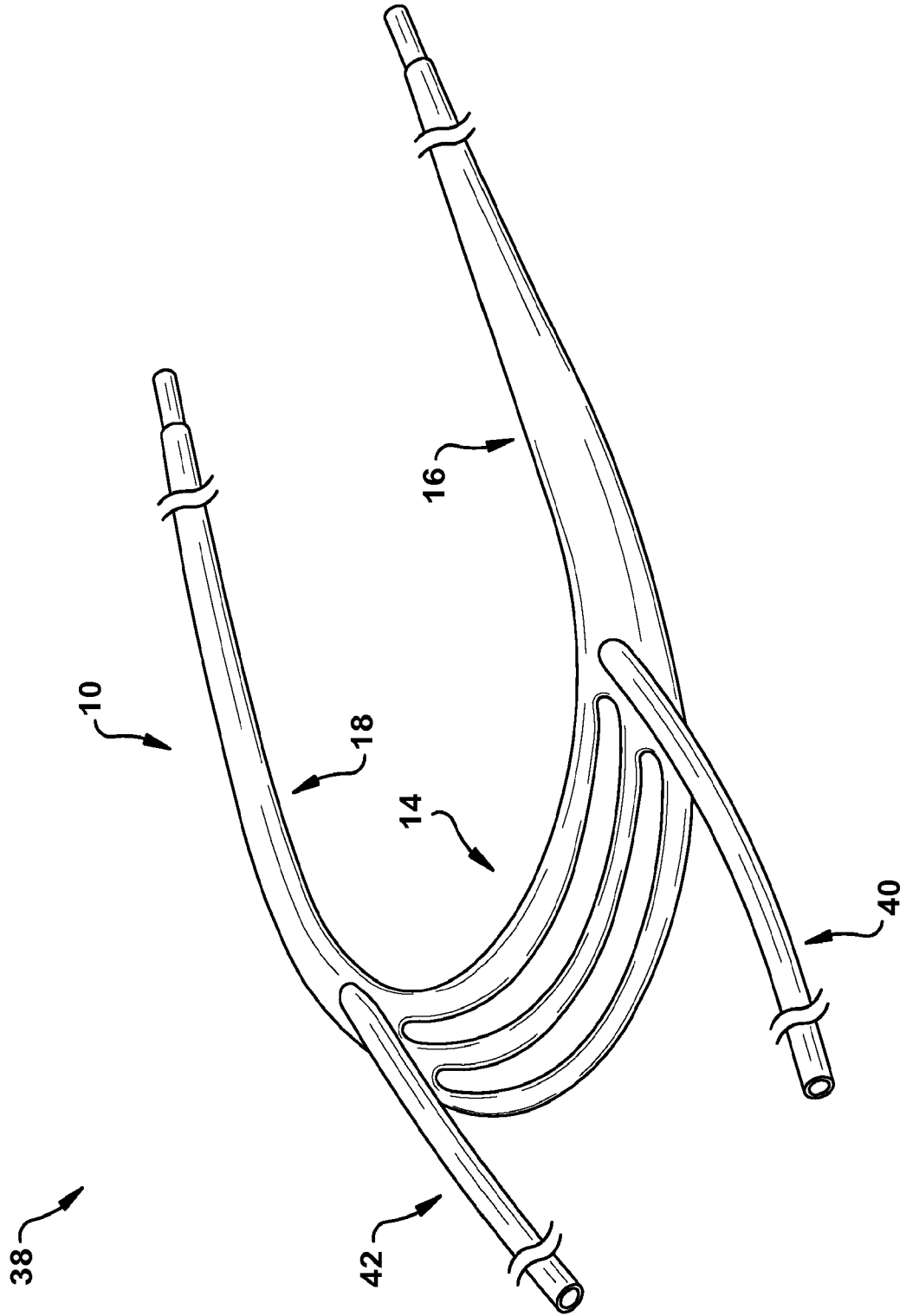


Fig. 2

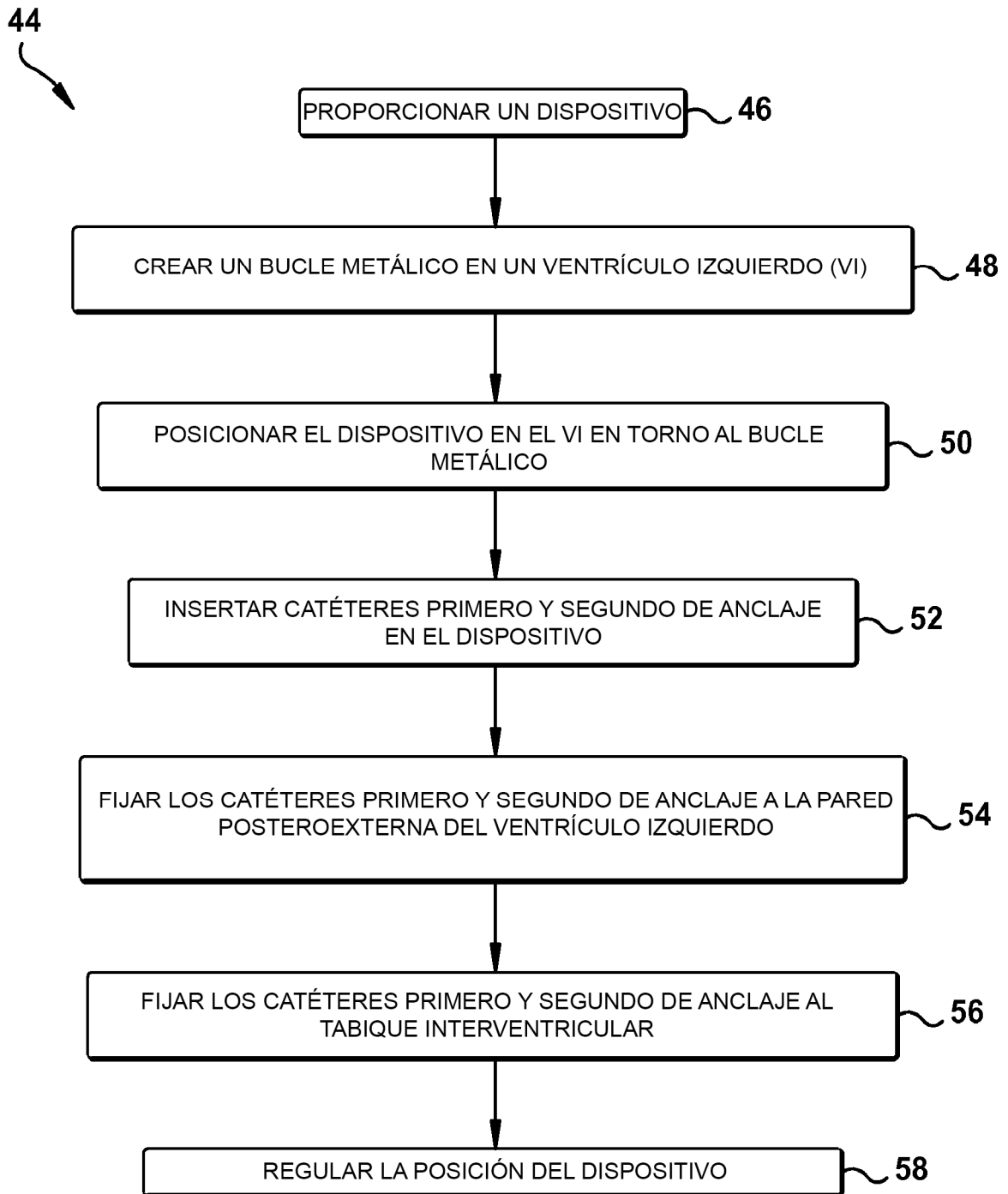


Fig. 3

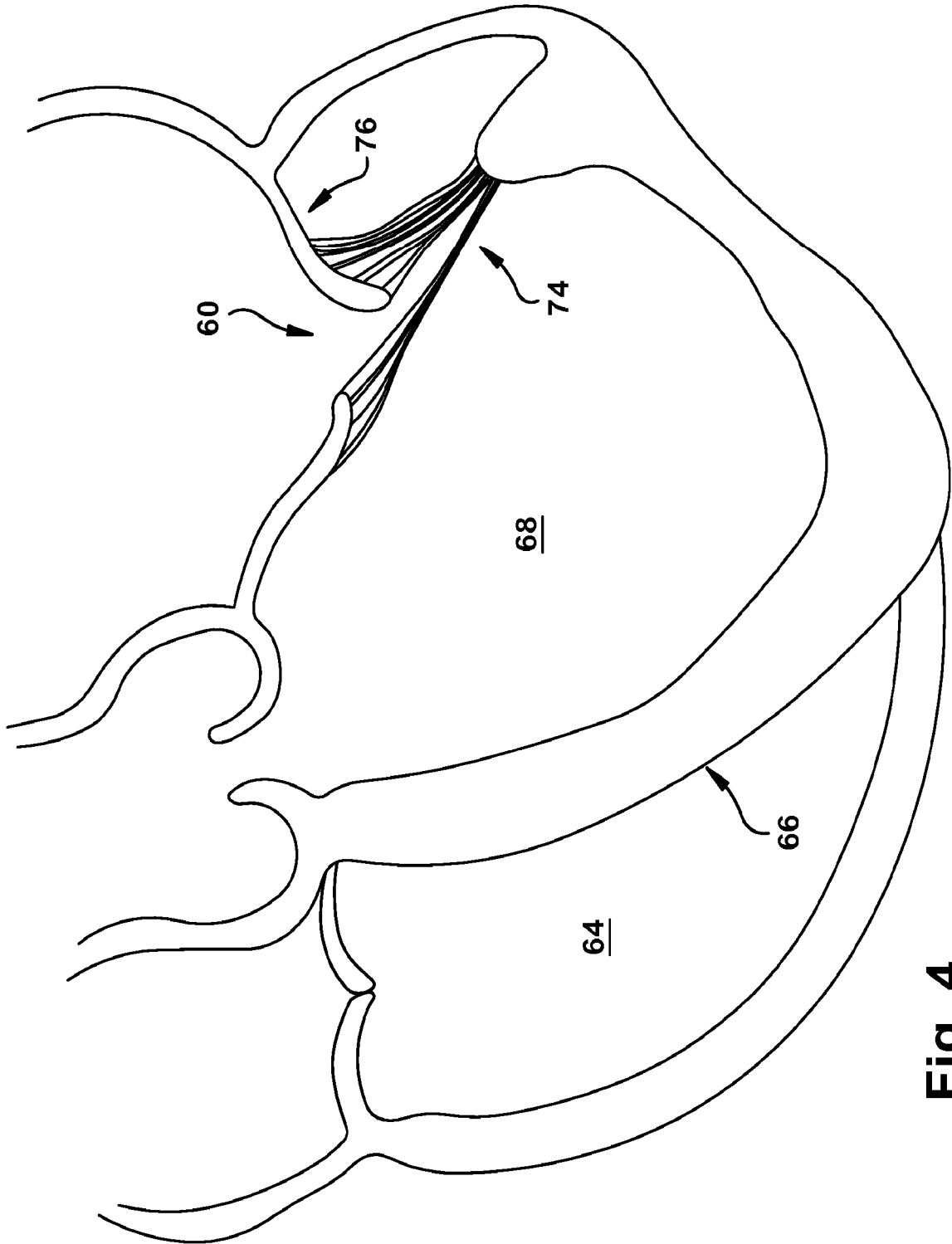


Fig. 4

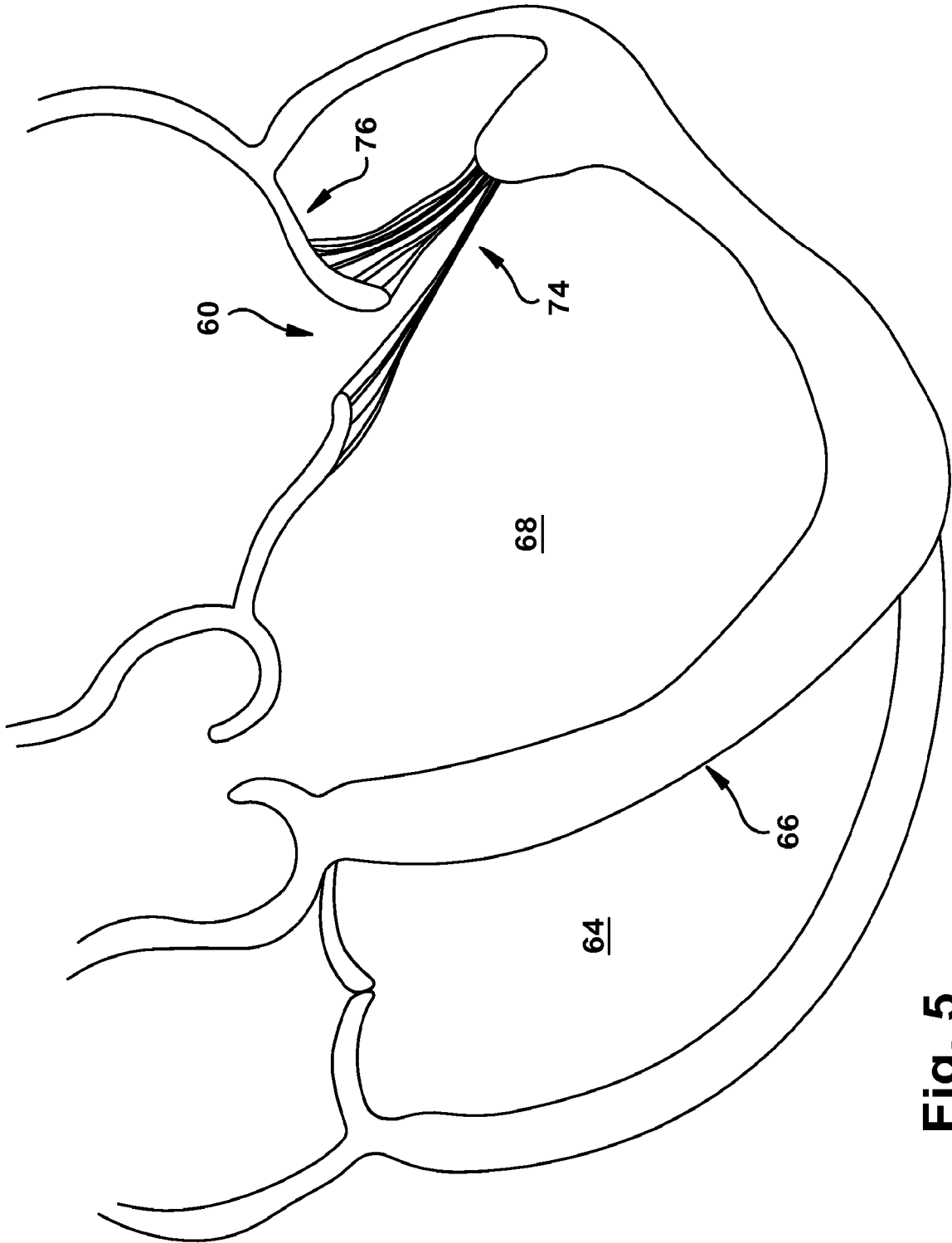


Fig. 5

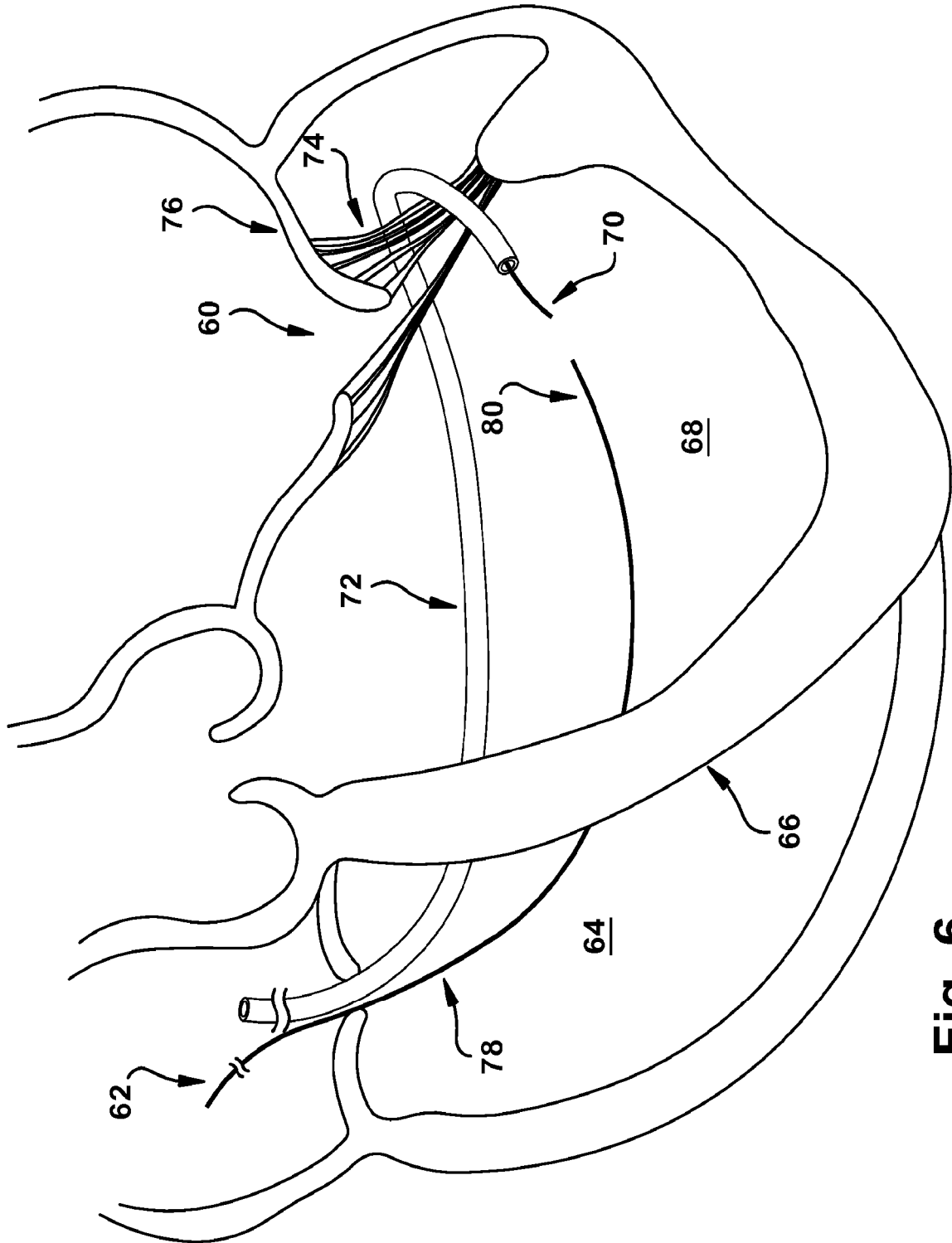


Fig. 6

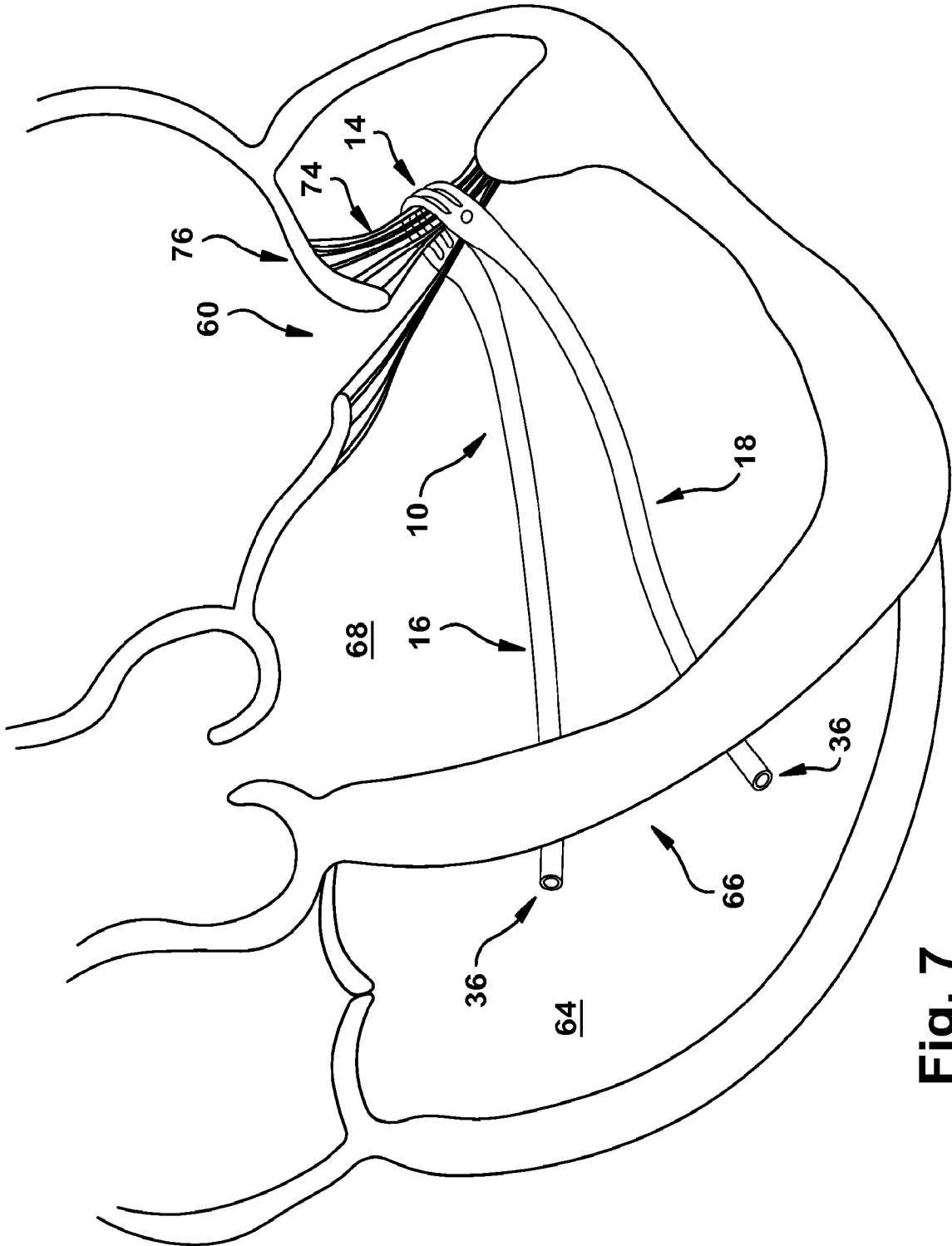


Fig. 7

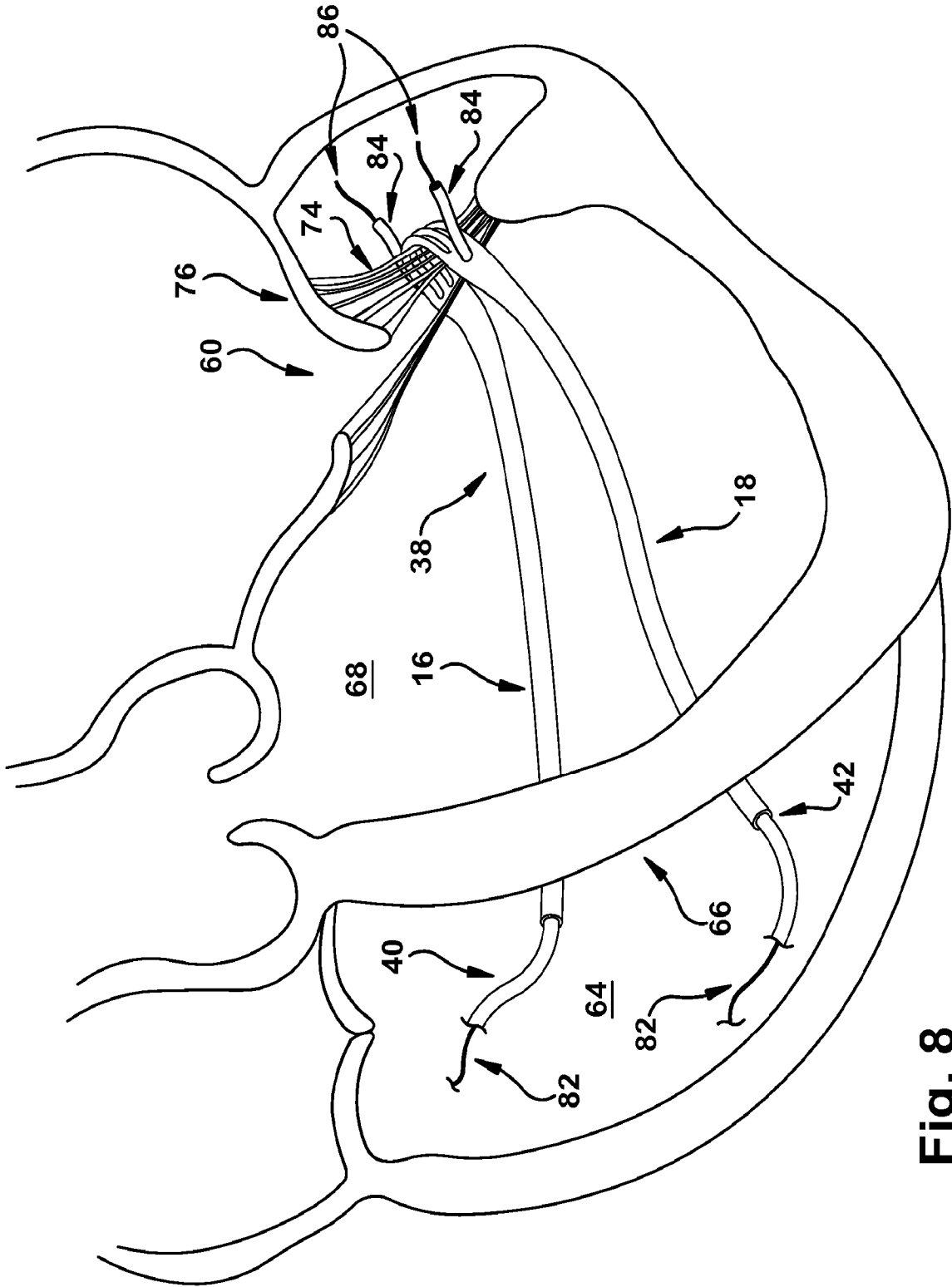


Fig. 8

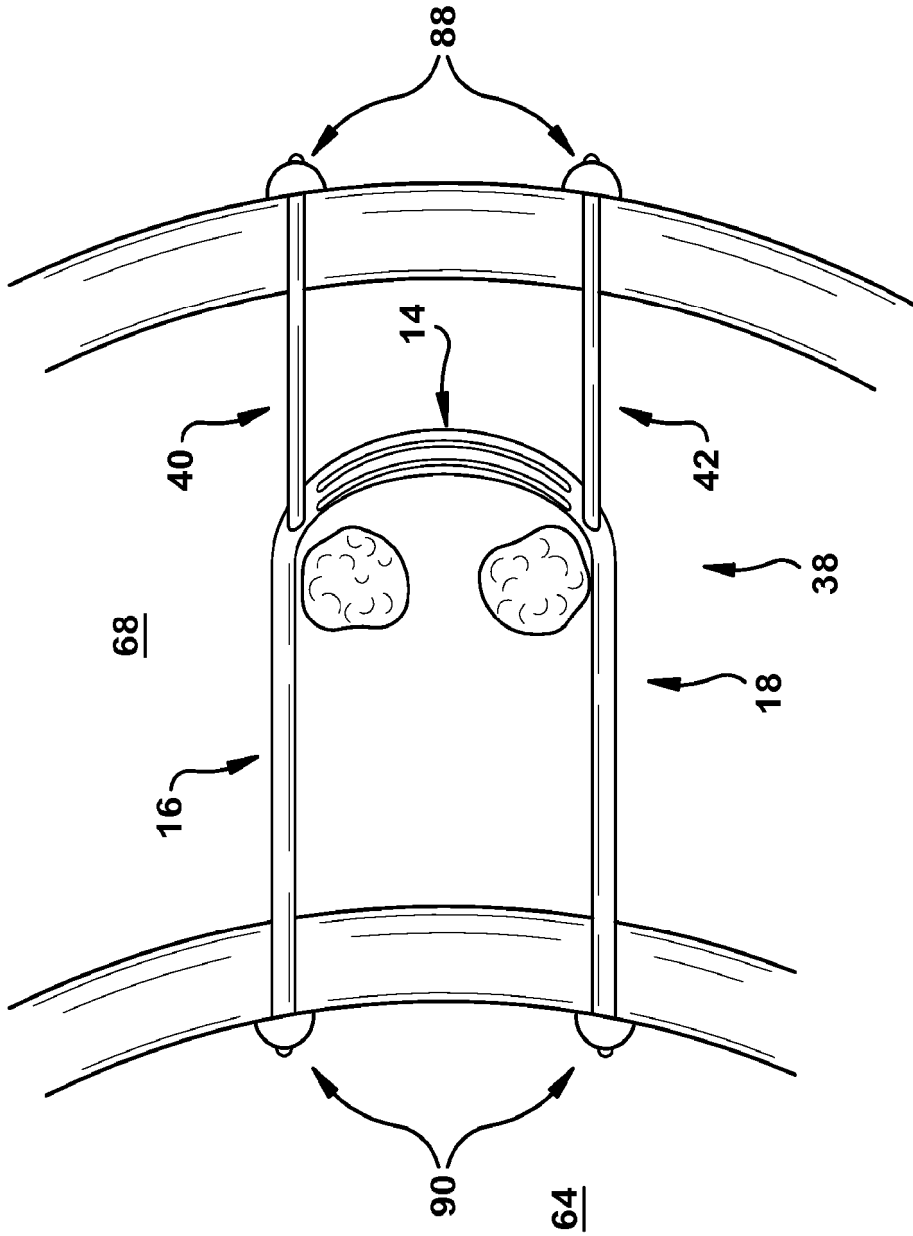


Fig. 10

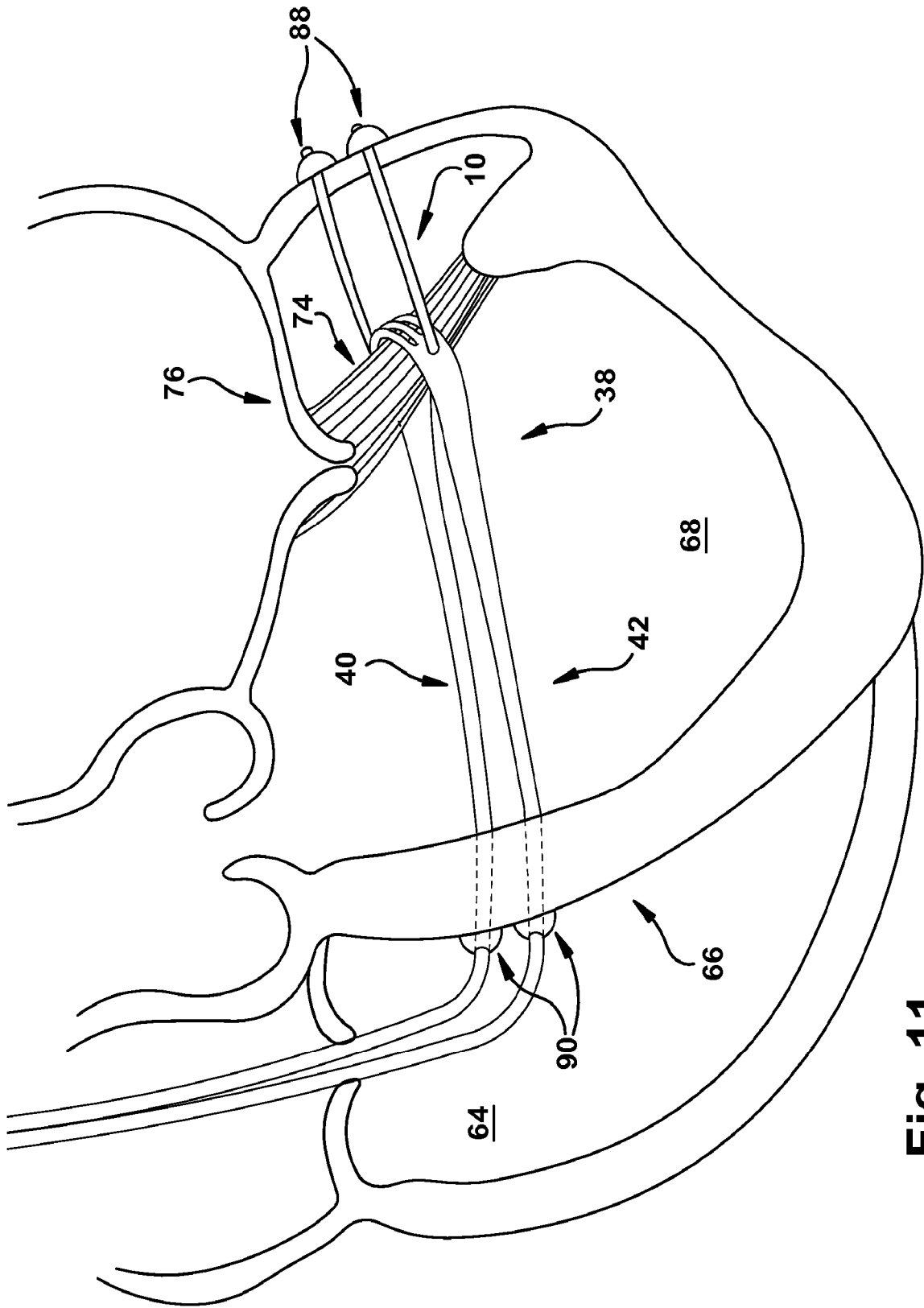


Fig. 11

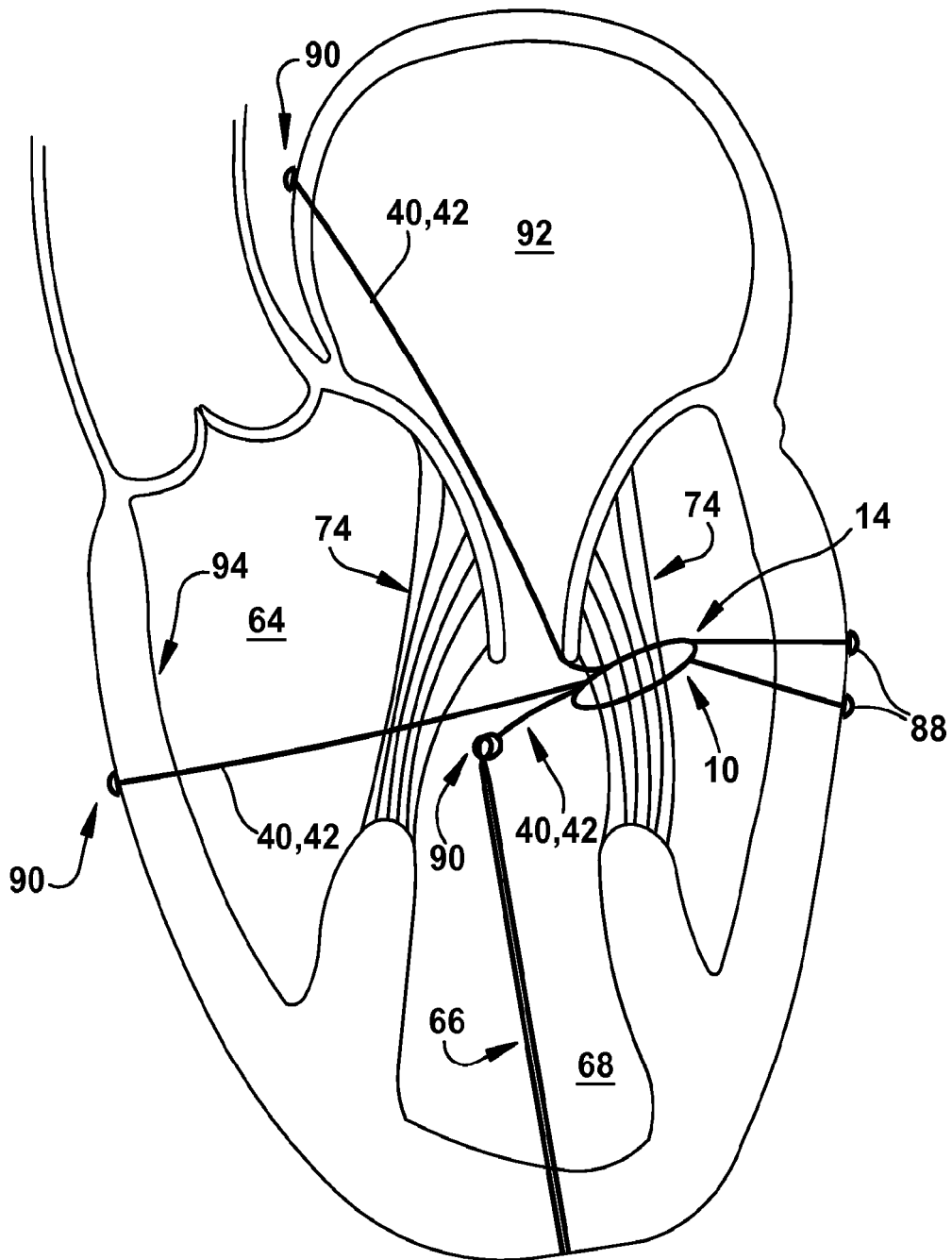


Fig. 12

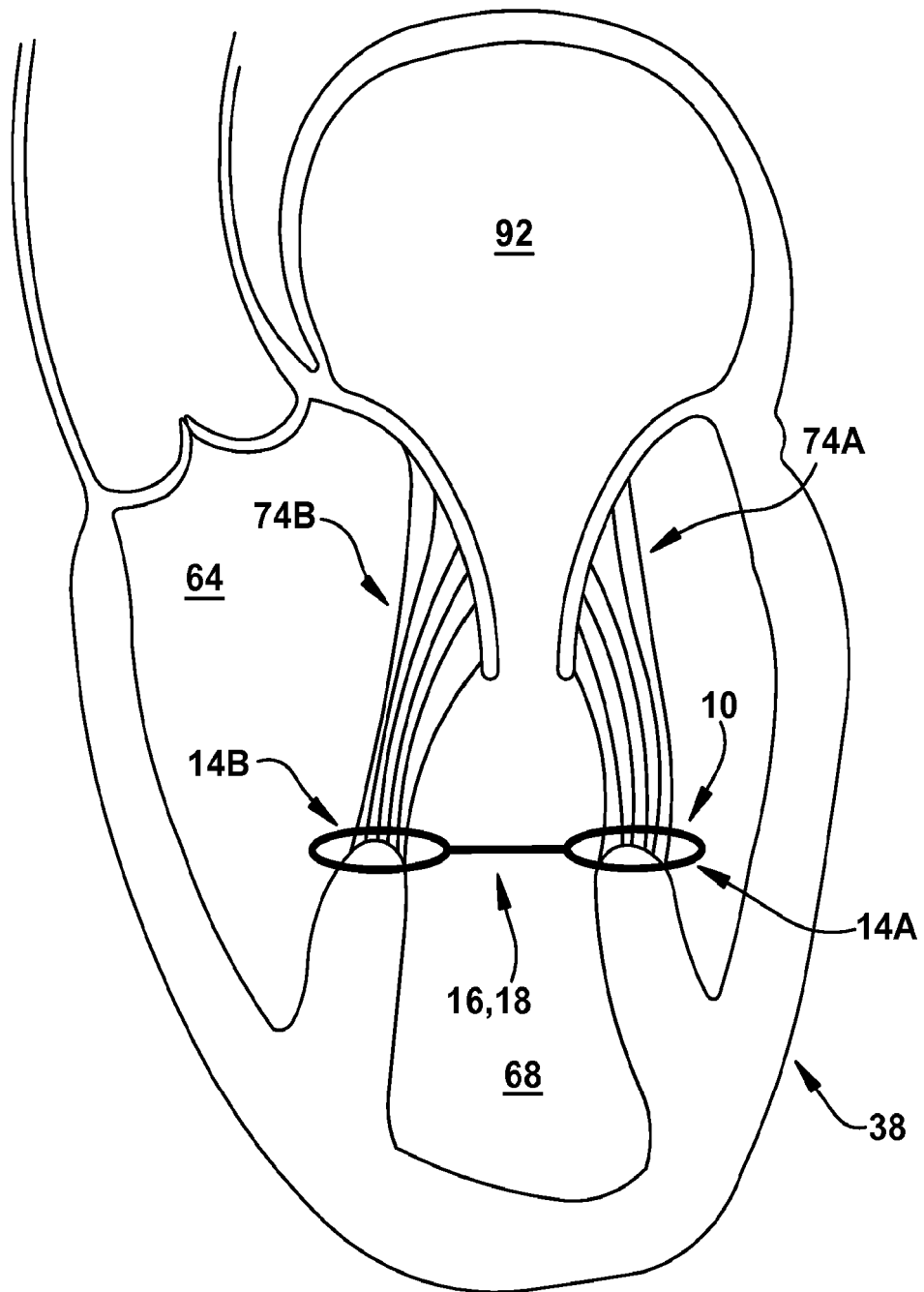


Fig. 13

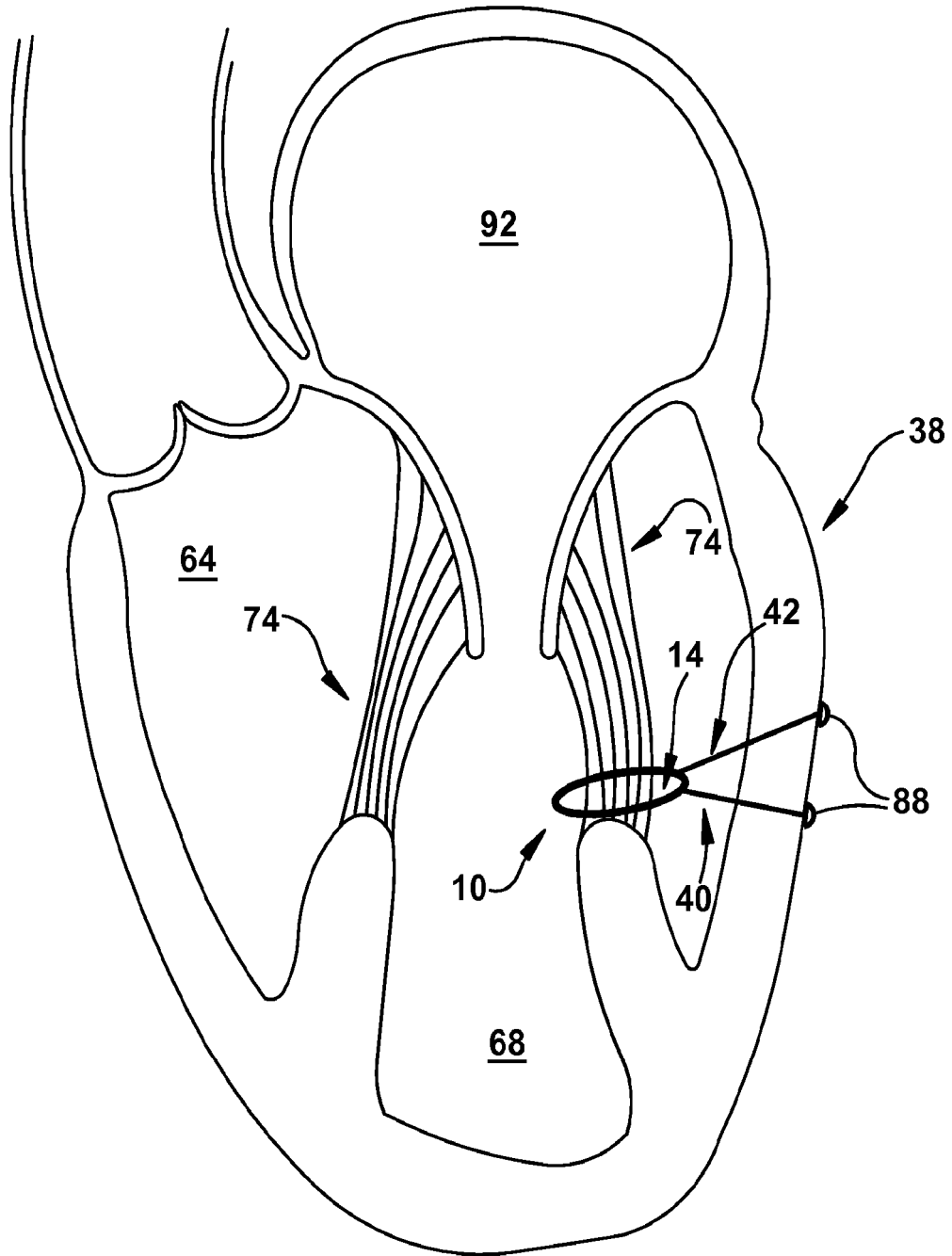


Fig. 14

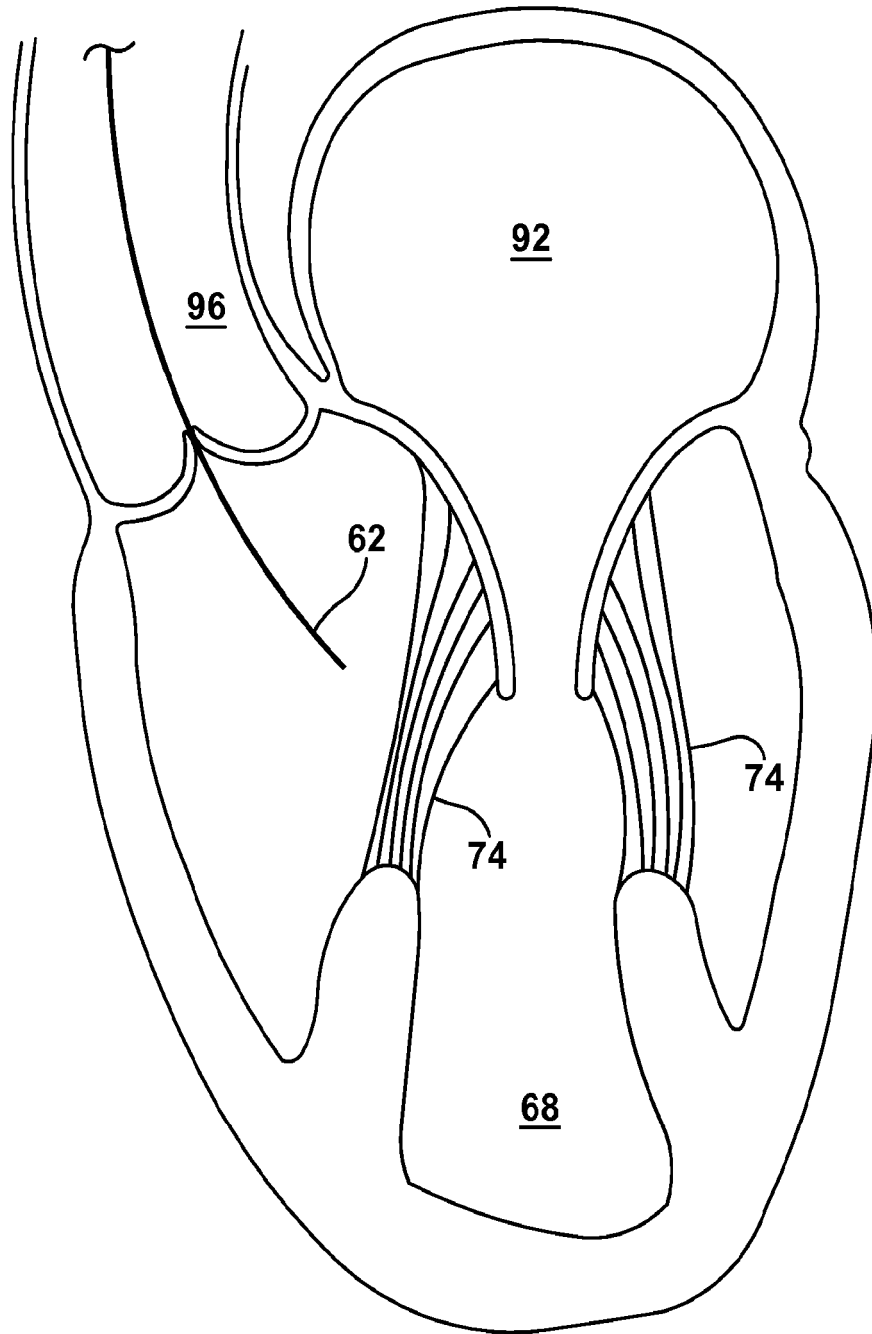


Fig. 15A

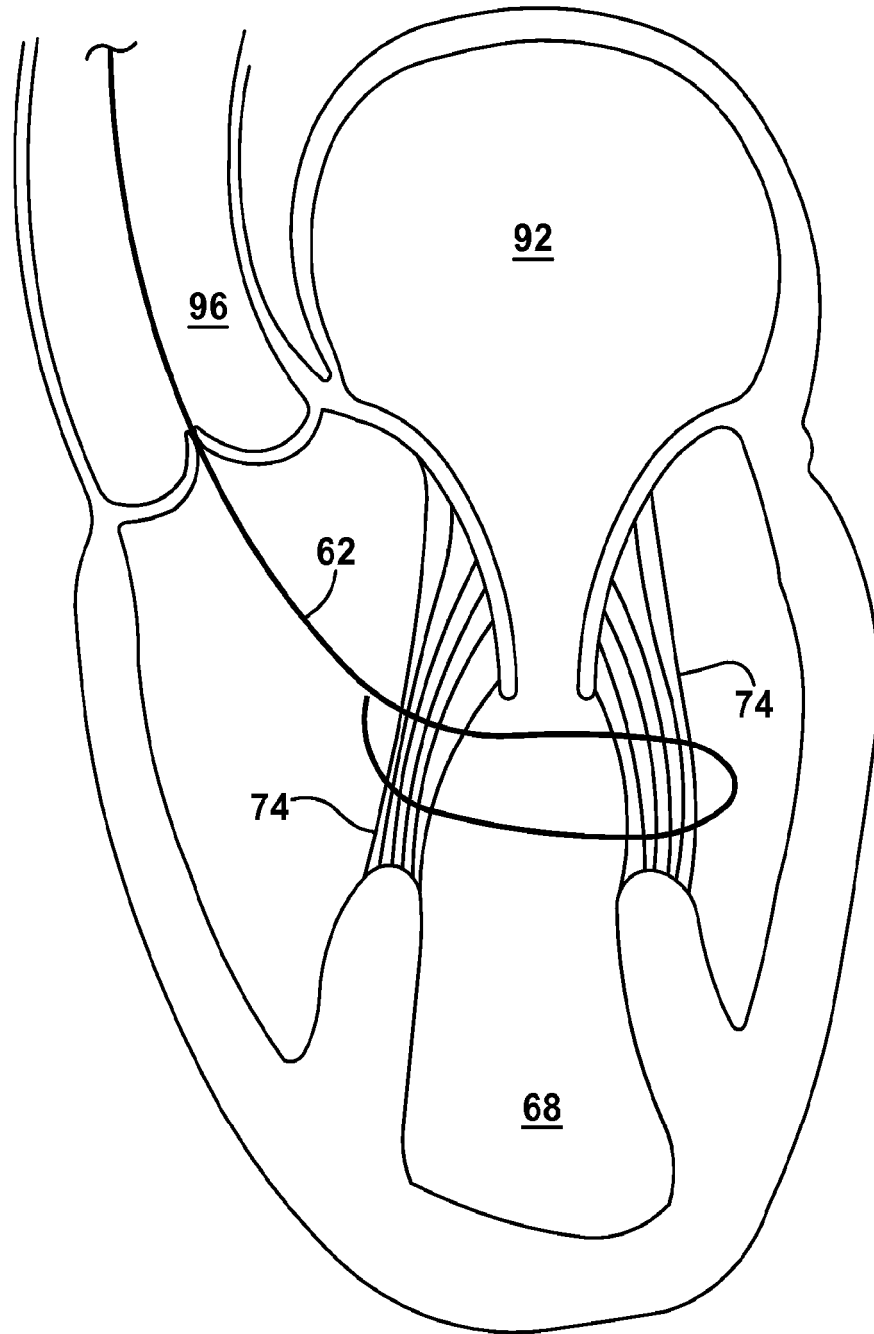


Fig. 15B

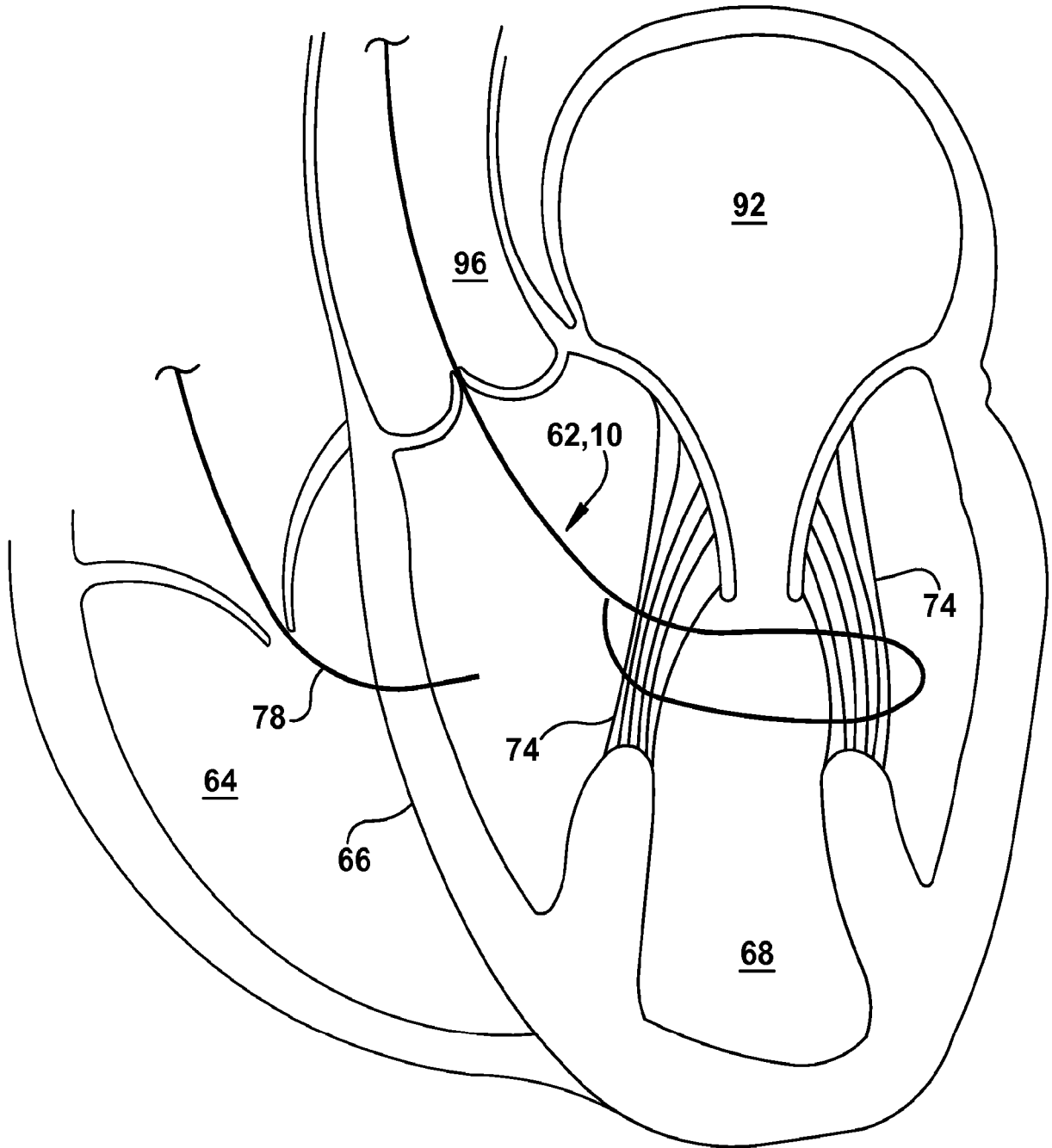


Fig. 15C

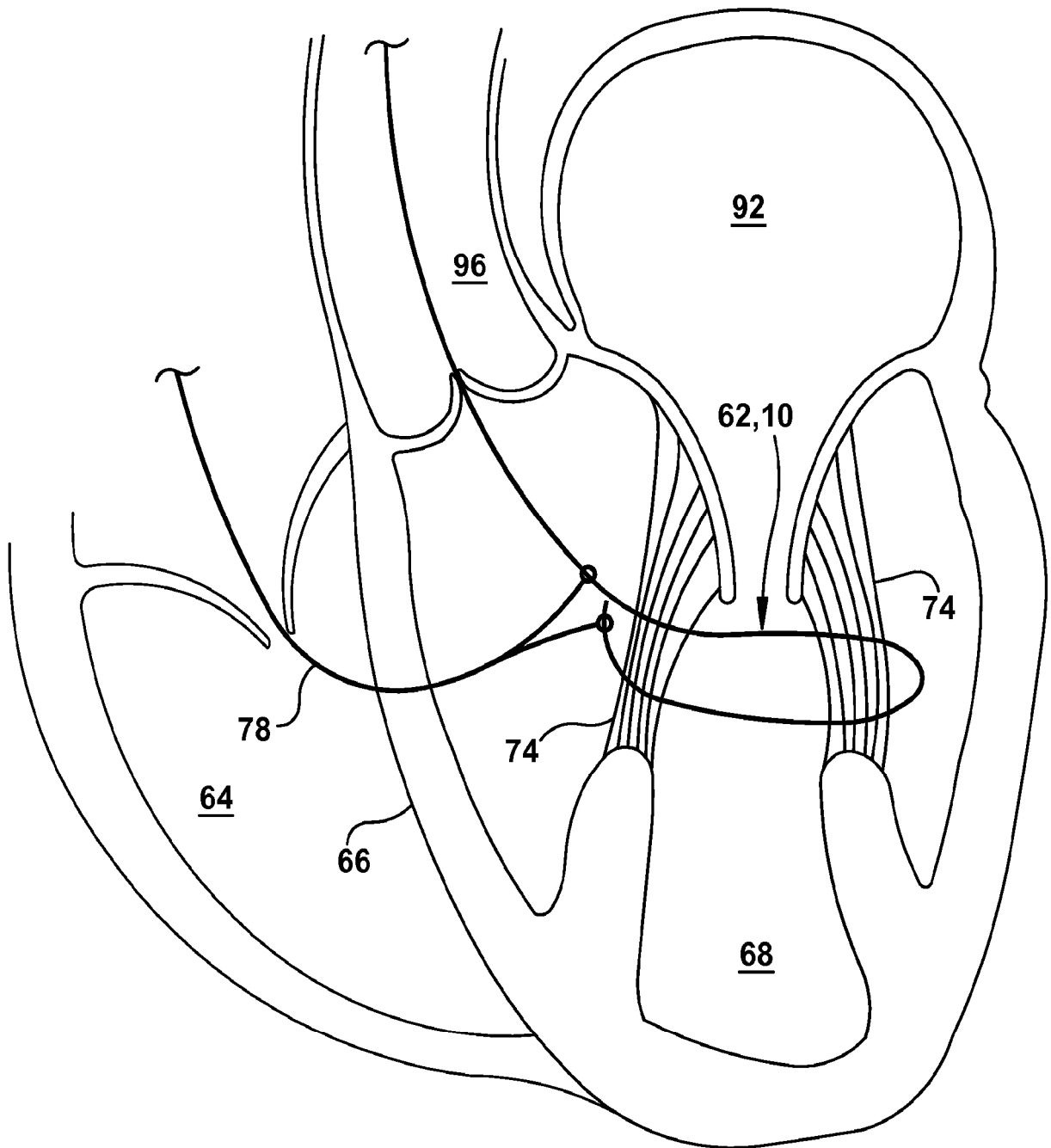


Fig. 15D

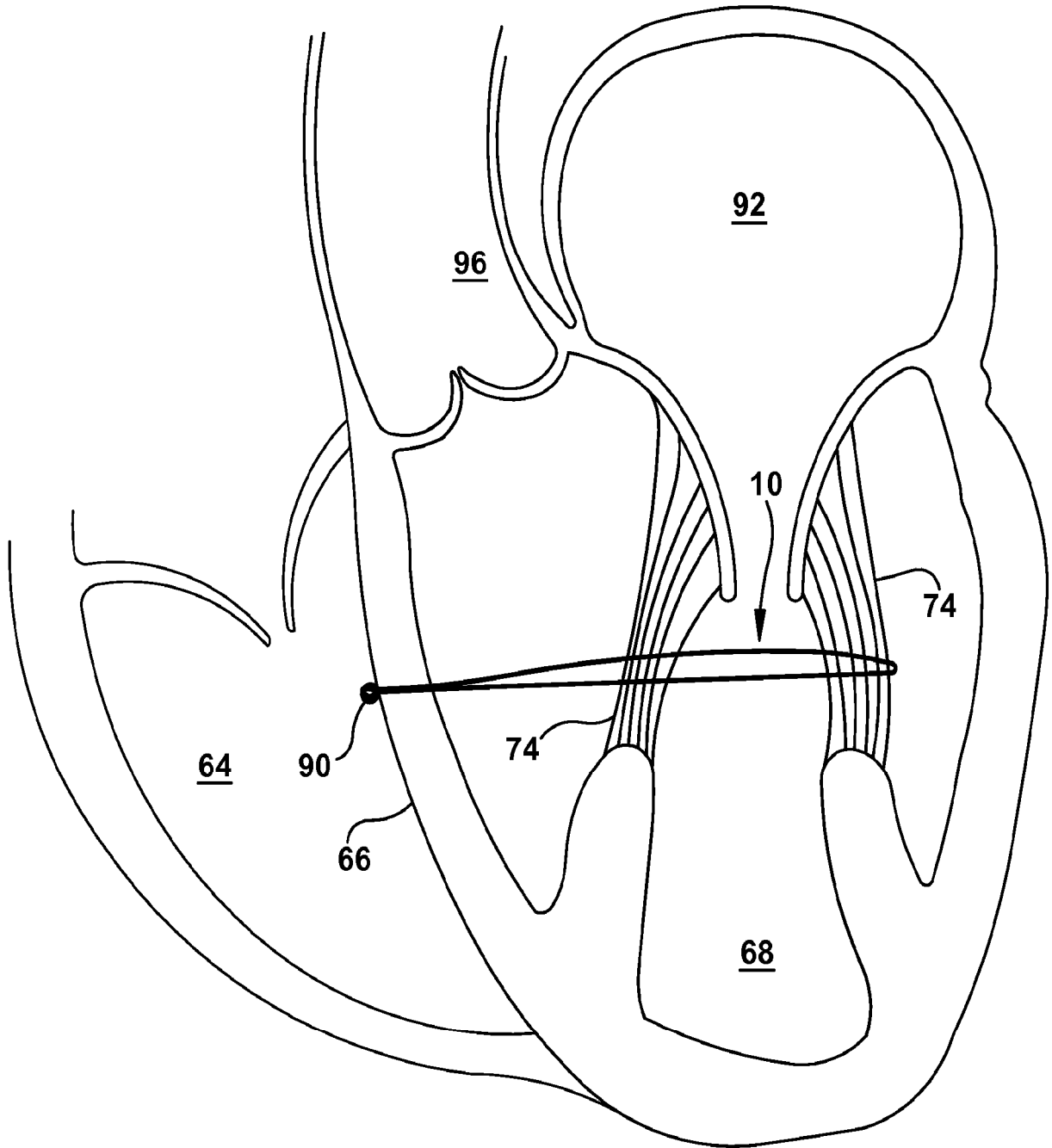


Fig. 15E

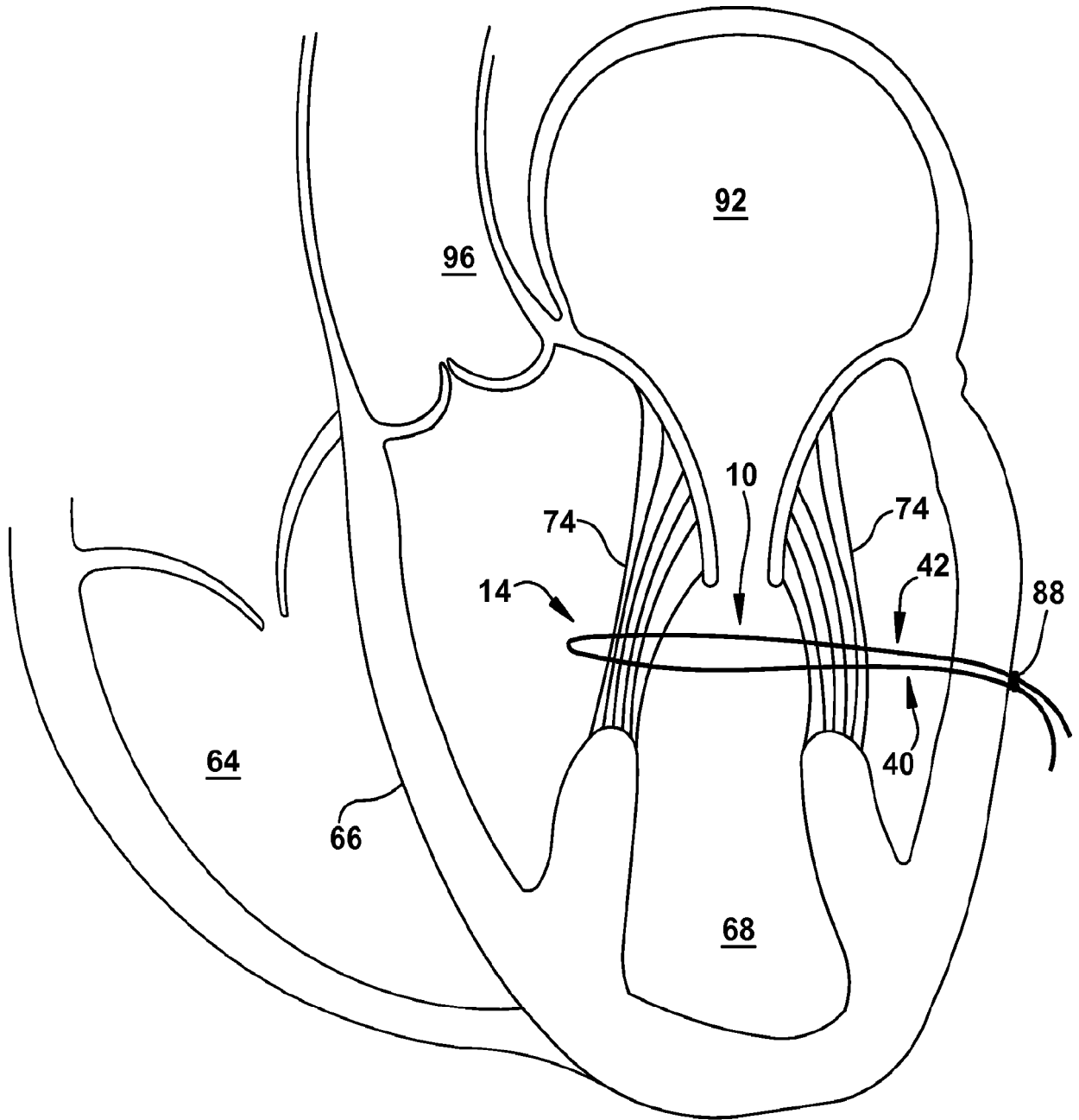


Fig. 16