

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 710**

51 Int. Cl.:

A61B 17/12 (2006.01)

A61B 17/22 (2006.01)

A61M 25/10 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2015 PCT/US2015/049356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040579**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2015 E 15770712 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3125781**

54 Título: **Catéteres de perfusión**

30 Prioridad:

10.09.2014 US 201462048726 P

11.11.2014 US 201462078240 P

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

04.04.2019

73 Titular/es:

TELEFLEX INNOVATIONS S.À.R.L. (100.0%)
560A, rue de Neudorf
2220 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

ROOT, HOWARD, C.;
KUGLER, CHAD;
PETERSON, DEAN y
BRENIZER, JOSHUA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 707 710 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

Catéteres de perfusión

5 **Campo técnico**

El presente documento de patente se refiere a dispositivos médicos. Más en particular, pero no a modo de limitación, el documento de patente se refiere a catéteres para sellar una perforación o disección de un vaso sanguíneo, o para dilatar la oclusión de un vaso sanguíneo.

10

Antecedentes

Una oclusión total crónica o grave (CTO, por sus siglas en inglés) es un bloqueo vascular que evita el flujo sanguíneo más allá de la oclusión. Las oclusiones totales crónicas se producen con mayor frecuencia en las arterias coronarias y periféricas, y son el resultado de la aterosclerosis.

15

Un procedimiento para tratar las CTO es la angioplastia transluminal percutánea. Durante un procedimiento de angioplastia, se obtiene acceso a un vaso sanguíneo deseado y se introduce un alambre guía en el vaso sanguíneo. Se maniobra el alambre guía para colocarlo en su sitio, lo que incluye hacerlo pasar hacia la oclusión y a través de la misma, y actúa como una guía para colocar un dispositivo de tratamiento posterior que se utiliza para dilatar o tratar de otro modo la oclusión del vaso. El dispositivo de tratamiento puede hacerse avanzar sobre el alambre guía de modo que su porción distal quede posicionada dentro de la oclusión. A continuación puede inflarse un balón de dilatación en la porción distal del dispositivo de tratamiento, para aplicar presión radial al material oclusivo y las porciones adyacentes de pared interior del vaso, limpiando así la oclusión para permitir un mejor flujo sanguíneo.

20

25

El documento US2012/245520 se refiere a un catéter de balón para su uso en un procedimiento de valvuloplastia, con un balón de perfusión que se forma a partir de un tubo inflable, enrollándose el tubo inflable en una serie de devanados.

30 **VISIÓN DE CONJUNTO**

Los presentes inventores reconocen que las CTO son uno de los subconjuntos de lesiones más difíciles de tratar en cardiología intervencionista, debido a su estructura oclusiva establecida. Las complicaciones relacionadas con las intervenciones de CTO incluyen la perforación y disección de la pared de los vasos. En caso de no tratarse sin demora, la hemorragia sanguínea a través de la perforación o la disección puede provocar la muerte del paciente en cuestión de minutos.

35

Los presentes inventores reconocen adicionalmente que el sellado de la perforación o disección del vaso, usando catéteres de balón convencionales, provoca la interrupción completa del flujo sanguíneo dentro del vaso dañado mientras el balón del catéter está inflado. Mantener el balón inflado durante un periodo prolongado puede provocar daños en las regiones corporales alimentadas por el vaso, regiones ya debilitadas por un suministro insuficiente de sangre. Por ejemplo, para tratar efectivamente una perforación puede ser necesario emplear dilataciones prolongadas de varios minutos. Sin embargo, la mayoría de los adultos solo pueden soportar una dilatación sin perfusión de 30 a 60 segundos sin sufrir efectos secundarios significativos.

40

45

Los presentes catéteres de perfusión pueden desplegarse rápida y fácilmente en un vaso dañado, y pueden proporcionar un paso (o luz de flujo) que se forma al inflar su balón. Un catéter de perfusión puede incluir un balón formado por un tubo inflable y un vástago alargado, que tiene una luz para proporcionar fluido de inflado al balón, o para extraer el fluido de inflado del balón. El tubo inflable puede enrollarse de forma helicoidal alrededor de un eje central, en una serie de devanados. Los devanados adyacentes pueden apilarse los unos contra los otros y unirse entre sí, y una superficie interior de la serie de devanados puede definir el paso al inflar la misma. El vástago alargado puede unirse de forma excéntrica a una porción proximal del balón, y su luz puede estar en comunicación fluida con el interior del tubo inflable. El tubo inflable puede incluir dos tubos de polímero diferentes. Un tubo inflable puede ser ligeramente más pequeño que el otro. El tubo interior más pequeño puede formarse a partir de un polímero que tenga suficiente rigidez radial para resistir el aplastamiento o la explosión cuando se vea expuesto a presiones de inflado, y el tubo exterior más grande puede formarse a partir de un polímero configurado para exhibir propiedades adhesivas cuando se caliente el mismo.

50

55

El catéter de perfusión puede utilizarse para sellar una perforación o disección, o para dilatar material oclusivo, lo que puede incluir insertar un alambre guía en un vaso sanguíneo y hacer avanzar el alambre guía a través del sitio de tratamiento, hacer pasar un catéter de perfusión sobre el alambre guía hasta que una porción distal del catéter de perfusión quede situada cerca o dentro del sitio de tratamiento, e inflar un balón del catéter de perfusión. Inflar el balón puede incluir inflar una serie de devanados de contacto de un tubo enrollado helicoidalmente. El balón, al inflarse, puede moverse desde una configuración desinflada hasta una configuración inflada en la que una superficie exterior del balón puede hacer contacto con una pared del vaso sanguíneo, y una superficie interior del balón puede definir un paso. El paso puede permitir que un fluido corporal, tal como la sangre, fluya a través del catéter de

60

65

perfusión. Opcionalmente, el catéter de perfusión puede incluir hacer pasar un dispositivo de tratamiento al menos parcialmente a través del paso.

Los objetos de los presentes catéteres de perfusión y sus métodos relacionados incluyen, entre otros:

- 5 1. Sellar una perforación o disección de un vaso mediante el bloqueo de la lesión desde el interior del vaso, durante un periodo prolongado de tiempo, mientras se mantiene un flujo de sangre suficiente a través de un segmento de vaso tratado.
- 10 2. Dilatar una oclusión de un vaso durante un periodo prolongado de tiempo, mientras se mantiene un flujo suficiente de sangre a través de un segmento de vaso tratado; y/o
3. Suministrar o recibir uno o más dispositivos de tratamiento al tiempo que se sella la perforación o disección de un vaso, o se dilata la oclusión de un vaso.

15 Estos y otros ejemplos y objetos de los presentes catéteres de perfusión se expondrán en la siguiente Descripción Detallada. Esta Visión de Conjunto pretende proporcionar ejemplos no limitativos de la presente materia, no pretende proporcionar una explicación exclusiva o exhaustiva. La siguiente Descripción Detallada se incluye para proporcionar información adicional sobre los presentes catéteres de perfusión.

20 Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, se pueden usar los mismos números para describir características y componentes similares en las distintas vistas. Los dibujos ilustran en general, a modo de ejemplo, pero no a modo de limitación, las realizaciones analizadas en el presente documento de patente.

- 25 FIG. 1 ilustra una vista esquemática de un alambre guía que se hace avanzar a través de la vasculatura de un paciente, y que no puede penetrar un tapón extremo de una oclusión situada dentro de un vaso.
- FIG. 2 ilustra una vista esquemática de una porción distal de un dispositivo de tratamiento que dilata una oclusión dentro de un segmento de vaso, siendo tal dilatación causante de la disección de la pared del vaso.
- 30 FIG. 3 ilustra una vista lateral de un catéter de perfusión, según se construye de acuerdo con al menos una realización.
- FIG. 4 ilustra una vista lateral ampliada de una porción distal del catéter de perfusión mostrado en la FIG. 3, con su balón en una configuración desinflada dentro de un segmento de vaso.
- FIG. 5 ilustra una vista lateral ampliada de una porción distal del catéter de perfusión mostrado en la FIG. 3, con su balón en una configuración inflada dentro de un segmento de vaso.
- 35 FIG. 6 ilustra una vista lateral ampliada de una porción distal de un catéter de perfusión que incluye una luz de alambre guía dedicado, según se construye de acuerdo con al menos una realización.
- FIG. 7 ilustra una vista lateral de un tubo extruido para su uso en un balón de un catéter de perfusión, según se construye de acuerdo con al menos una realización.
- 40 FIG. 8 ilustra una vista en sección transversal del tubo extruido mostrado en la FIG. 7.
- FIG. 9 ilustra un mandril para fabricar un balón de un catéter de perfusión, según se construye de acuerdo con al menos una realización.
- FIG. 10 ilustra una vista lateral de un vástago alargado de un catéter de perfusión, según se construye de acuerdo con al menos una realización.
- 45 FIG. 11 ilustra una vista en sección transversal del vástago alargado mostrado en la FIG. 10.
- FIG. 12 ilustra un método para usar un catéter de perfusión para sellar una perforación o disección de un vaso, o para dilatar la oclusión de un vaso mientras se mantiene un paso, según se construye de acuerdo con al menos una realización.

50 Las figuras de los dibujos no están necesariamente a escala. Ciertas características y componentes pueden mostrarse en escala exagerada o de forma esquemática, y pueden no haberse mostrado ciertos detalles en aras de la claridad y la concisión.

55 Descripción detallada

Con el avance de los dispositivos médicos y una mayor formación, los médicos están tratando las CTO con técnicas de angioplastia como nunca se había hecho antes. Los presentes catéteres y métodos brindan a los médicos un medio para tratar las complicaciones relacionadas con las intervenciones de angioplastia con CTO, o para dilatar la oclusión de un vaso al tiempo que se mantiene un paso a través del segmento de vaso tratado. Si bien los catéteres y los métodos se analizan principalmente en relación con el tratamiento de las arterias coronarias, también pueden resultar útiles en otros vasos sanguíneos de todo el cuerpo, incluyendo las arterias y venas periféricas.

65 Las FIGS. 1 y 2 proporcionan ejemplos de complicaciones relacionadas con las intervenciones de angioplastia con CTO en las que los presentes catéteres de perfusión y métodos relacionados pueden ser beneficiosos. En pacientes que sufren de una CTO, el tratamiento exitoso de la oclusión puede ser todo un desafío. Un factor que puede ser determinante a la hora de que un médico trate con éxito la oclusión es la capacidad del médico para hacer avanzar

un alambre guía, desde un primer lado de la oclusión hasta un segundo lado de la oclusión. En algunos casos, por ejemplo cuando la luz natural 102 de un vaso sanguíneo 104 está totalmente ocluida por una placa dura 106 (p. ej., placa aterosclerótica calcificada), el alambre guía 108 no puede cruzar la oclusión y, en respuesta a una fuerza de empuje continua 110 aplicada proximalmente, su porción distal 112 puede desviarse hacia una pared 116 de vaso adyacente, y perforar 114 la misma, como se muestra en la FIG. 1.

En otros casos, como cuando el material oclusivo 206 es blando o cuando la oclusión presenta una pequeña abertura, puede forzarse el alambre guía 208 a través del material oclusivo y permitirse que permanezca dentro de la luz natural 202 del vaso sanguíneo 204. Puede guiarse sobre el alambre guía 208 un dispositivo de tratamiento, tal como un catéter de balón 218, hasta el sitio de oclusión, donde se puede usar para llevar a cabo el tratamiento de dilatación. La dilatación mecánica del vaso 204 con el catéter de balón 218 puede estar asociada con la fractura de placa, la división de la pared intimal y la disección medial localizada. La disección 220, en caso de producirse, puede propagarse hacia el medio y a través de la adventicia (la capa más exterior de la pared del vaso), lo que resulta en otra forma de perforación coronaria, como se muestra en la FIG. 2.

Las perforaciones y disecciones son complicaciones graves para un laboratorio de cateterización debido a sus tasas de morbilidad y mortalidad asociadas y, solo por este motivo, su gestión y tratamiento son importantes y deben iniciarse rápidamente. Un primer paso en la gestión y tratamiento puede ser colocar un balón para sellar la perforación o disección. El inflado prolongado del balón puede sellar con éxito la perforación o detener la propagación de la disección, y puede proporcionar tiempo para preparar e implantar un stent cubierto, si fuera necesario.

El presente catéter de perfusión 300 se puede usar en los casos en los que haya una perforación o disección de un vaso a tratar y, adicionalmente, en los casos en los que haya material oclusivo a dilatar. El catéter 300 puede hacerse avanzar a través de un catéter guía, y dirigirse el mismo a través de la vasculatura para tratar la lesión de la pared del vaso usando un alambre guía y, opcionalmente, un catéter de colocación. El catéter de perfusión 300 puede incluir un colector proximal 324 para el acoplamiento con una jeringa de inflado, un vástago alargado 326 y un balón distal 328 para sellar la perforación o disección, o para dilatar el material oclusivo.

El vástago alargado 326 puede servir para dos propósitos primarios. En primer lugar, el vástago alargado 326 puede transmitir las fuerzas aplicadas por un médico para hacer avanzar o retraer el catéter de perfusión 300, y específicamente el balón 328, durante una angioplastia o un procedimiento de sellado. Al manipular el vástago alargado 326, puede insertarse el balón 328 en un catéter guía, hacerlo pasar a través del mismo y fuera de la porción distal del catéter guía hasta una perforación o disección a sellar, o hasta una oclusión a dilatar. En segundo lugar, el vástago alargado 326 incluye una luz 330 para proporcionar un fluido de inflado al balón 328, o para extraer el fluido de inflado del balón 328. La luz 330 del vástago alargado 326 puede estar en comunicación fluidica con el colector 324, acoplable a una jeringa de inflado, en su porción proximal 332, y puede estar en comunicación fluidica con el interior del balón 328 cerca de su porción distal 334.

El vástago alargado 326 puede fijarse excéntricamente a una porción proximal 336 del balón 328, y puede extenderse proximalmente para que el médico pueda acceder desde el exterior del catéter guía. El vástago alargado 326 puede fijarse al balón 328 envolviendo el balón 328 alrededor de las porciones intermedia 338 o distal 334 del vástago, y fijándolo a las mismas. En un ejemplo, el vástago alargado 326 se fija como mínimo 5 mm a la porción proximal 336 del balón 328.

La realización de la FIG. 3 ilustra que el balón 328 puede formarse a partir de un tubo inflable 340 enrollado de forma helicoidal o espiral alrededor de un eje central, en una serie de devanados 342 (o bucles), poniendo varios devanados 342 consecutivos o adyacentes de forma apilada y en contacto entre sí, sustancialmente sin espacio entre los mismos. Esto puede asegurar que los devanados 342 actúen como una unidad. Cuando se infla el balón enrollado 328, las superficies interiores de los devanados 342 pueden definir un paso 344 a través del centro abierto de la hélice. El paso 344 puede extenderse a todo lo largo del balón 328, para permitir que la sangre u otro fluido se perfunda (o fluya) a través del mismo, lo cual es importante ya que no resulta deseable cortar el suministro de sangre durante largos periodos de tiempo. Cuando se desinfla el balón 328, puede quedar aplastado o aplanado en una configuración de perfil bajo, que puede comprender uno o más pliegues que se enrollen alrededor de la porción distal 334 del vástago alargado 326. Opcionalmente, puede disponerse una funda elástica alrededor del balón 328, y puede utilizarse la misma para reducir el perfil aplastado del balón desinflado, de manera que pueda insertarse en un paciente o retirarse del mismo más fácilmente.

Debido a que el balón 328 crea el paso 344, se permite el flujo de sangre a través del paso 344 y puede mantenerse un tamaño mínimo del catéter de perfusión 300 general. Este atributo físico permite que el catéter 300 tenga un diámetro pequeño cuando se inserta el mismo en el cuerpo del paciente, y que pueda maniobrarse el mismo hasta la posición deseada, al tiempo que proporciona un paso de flujo sanguíneo relativamente grande cuando el balón 328 está inflado.

La FIG. 4 ilustra un catéter de perfusión 400 en un vaso sanguíneo 404 de un paciente. El catéter 400, y específicamente un balón 428 del catéter, puede introducirse en el vaso sanguíneo 404 y hacerse avanzar por

dentro del mismo mientras presenta una configuración no expandida de perfil bajo. En esta configuración, el balón 428 está en una configuración relajada, plegada o aplastada y no aumenta significativamente el diámetro total de una porción distal del catéter 400, de modo que puede insertarse en el paciente y guiarse a través de la vasculatura del mismo hasta el sitio de tratamiento deseado.

5 Una vez en el sitio de tratamiento, el balón 528 puede inflarse como se ilustra en la FIG. 5. Se puede suministrar fluido a presión al balón 528 a través de una luz 530 de inflado de un vástago alargado 526, expandiendo de este modo el balón 528 hacia una pared 516 del vaso sanguíneo 504, por ejemplo para sellarlo, abrirlo o tratarlo de otra manera. Cuando está inflado, el balón 528 puede hacer contacto contra la pared del vaso 516 o enganchar con la misma, en el sitio de tratamiento, a presiones de 2-20 atm, por ejemplo, pero aun así la sangre podrá fluir a través del paso 544 definido por los devanados 542 del balón. Dado que el paso 544 creado a través de los devanados 542 es relativamente grande en comparación con el tamaño del vaso 504, se minimiza la interrupción del flujo sanguíneo a través del vaso y el catéter de perfusión 500 puede permanecer inflado prolongadamente, para la hemostasia temporal en perforaciones o disecciones coronarias.

15 Más allá de permitir el flujo de fluido, el paso 544 del balón 528 puede adaptarse para recibir de manera deslizante un dispositivo de tratamiento (p. ej., un catéter de balón de menor diámetro, un catéter de stent, un catéter de soporte de alambre guía, o un alambre guía). El balón 528 puede incluir cualquier número de devanados 542 en diversos tamaños y configuraciones, dependiendo del sitio de tratamiento, el procedimiento y/o el paciente en particular. Aumentar el número de devanados 542 en el balón 528 puede aumentar la capacidad del balón 528 para mantener el estado dilatado de una oclusión. El paso 544 puede tener un diámetro 546 que varíe de 2 mm a 6 mm, y puede tener una longitud 548 de extensión de 10 mm a 50 mm, por ejemplo. El diámetro 546 del paso 544 puede ser suficientemente grande para permitir la entrada de un catéter de stent. Los presentes inventores reconocen que la placa tiene tendencia a volver a su forma original y restringir el paso. Esta reestenosis, en caso de que suceda, puede producirse en apenas unos minutos. El catéter de perfusión 500 permite administrar el catéter de stent a través del catéter, mientras que el balón 528 dilata la oclusión. De esta manera, puede lograrse un tiempo mínimo entre la dilatación de la oclusión y la colocación de un stent. El diámetro 546 del paso 544 puede ser lo suficientemente grande para recibir un catéter de soporte de alambre guía, para ayudar a predilatarse o establecer de otra manera una abertura piloto a través de la oclusión, o para recibir la porción distal de un alambre guía retrógrado canalizado hacia el paso 544 como resultado del contacto entre la superficie superior 550 del balón y la pared 516 del vaso.

30 Cuando se completa el procedimiento, puede desinflarse el balón 528 aplicando vacío a un colector proximal acoplado con la luz 530 de inflado del vástago alargado 526. En ese momento puede retirarse el catéter de perfusión 500 completo.

35 La FIG. 6 ilustra una vista lateral ampliada de una porción distal de un catéter de perfusión 600, según se construye de acuerdo con al menos una realización. El catéter 600 puede estar provisto de una luz de alambre guía 652 separada de un paso 644, definido por los devanados 642 de un balón 628, y separada de una luz 630 de un vástago alargado 626 para proporcionar fluido de inflado al balón 628, o para extraer fluido de inflado del mismo. La luz de alambre guía 652 puede tener una longitud 654 aproximadamente igual o ligeramente más larga que la longitud 648 del paso 644, y puede colocarse en el mismo. Una superficie exterior de un tubo de soporte 656 de alambre guía que forma la luz de alambre de guía 652 puede entrar en contacto con las superficies interiores de los devanados 642 del balón 628 y, opcionalmente, puede insertarse en estas superficies interiores. Los polímeros del tubo de soporte 656 de alambre de guía y el balón 628 pueden configurarse para que se adhieran entre sí tras aplicar el tratamiento térmico.

40 La luz de alambre guía 652 está diseñada para recibir y facilitar el seguimiento de un alambre guía previamente posicionado, que tenga su porción distal en una posición cercana al sitio de tratamiento o a través del mismo. El catéter de perfusión 600, y específicamente el tubo de soporte 656 de alambre de guía, puede deslizarse sobre el alambre guía y hacerse avanzar hasta el sitio de tratamiento. Un diámetro interior del tubo de soporte 656 de alambre guía puede estar dimensionado para avanzar sobre un alambre guía de 0,36 mm, por ejemplo. Puede disponerse una punta atraumática 658 en una punta distal del tubo de soporte 656 de alambre de guía, para evitar que el catéter de perfusión 600 perfora un vaso sanguíneo durante el despliegue y el uso. Dado que el tubo de soporte 656 de alambre guía puede ser corto en comparación con las longitudes totales del catéter 600 y el alambre guía, el uso del tubo de soporte 656 de alambre de guía como guía permite un rápido intercambio del catéter 600 sobre el alambre guía.

45 Pueden colocarse uno o más marcadores radiopacos 660 sobre el tubo de soporte 656 de alambre de guía o el vástago alargado 626, proximal o distalmente al balón 628. Estos marcadores 660 pueden facilitar la colocación adecuada del balón 628 con respecto a una lesión de la pared del vaso antes de su inflado, y pueden ser de cualquier material radiopaco adecuado detectable mediante rayos X o fluoroscopia. Como marcadores pueden usarse materiales tales como la serie de metales de platino (por ejemplo, platino o paladio), oro, plata, iridio o tantalio. Ciertos aceros inoxidables también pueden resultar adecuados para su uso como marcadores. Alternativamente, el polímero usado en porciones del catéter de perfusión 600 puede ser radiopaco o puede fabricarse mediante la adición de una carga, tal como sulfato de bario, trióxido de bismuto, carbonato de bismuto,

tungsteno, tántalo o similares.

Las FIGS. 7 y 8 ilustran, respectivamente, una vista lateral y una vista en sección transversal de un tubo extruido 740 para su uso en un balón de un catéter de perfusión, según se construye de acuerdo con al menos una realización. El tubo extruido 740 puede tener un diámetro exterior uniforme a lo largo de su longitud 762, o puede tener un mayor diámetro a lo largo de la mayoría de su longitud y estrecharse hacia abajo en su porción proximal 764 y su porción distal 766. La porción distal 766 del tubo extruido 740 puede cerrarse doblando hacia dentro el borde del tubo y/o tapándolo con un relleno termoplástico o similar. La longitud 762 del tubo extruido 740 puede variar de 40 cm a 120 cm, antes de enrollar la misma de forma helicoidal o en espiral en una serie de devanados.

La forma enrollada del balón puede mantenerse haciendo que los devanados adyacentes se adhieran entre sí, y la integridad del balón puede proporcionarse interiormente dentro de cada devanado. Estas cualidades pueden lograrse mediante la coextrusión de una combinación de polímeros anidados que pueden tratarse térmicamente, tras el enrollamiento del devanado, para permitir que los devanados adyacentes se adhieran entre sí. En el ejemplo de la FIG. 8, el tubo extruido 840 se forma coextruyendo dos tubos 868, 870 (o capas) de polímero diferentes, uno ligeramente más pequeño que el otro. El proceso de coextrusión puede eliminar las costuras, habituales en los diseños de balón existentes, formar enlaces estrechos y crear un balón utilizando un número reducido de pasos de fabricación. Alternativamente, tras la extrusión puede insertarse el tubo 868 más pequeño dentro del tubo 870 más grande.

El tubo interior 868 más pequeño puede formarse a partir de un polímero que tenga una rigidez radial suficiente como para resistir el colapso o la explosión cuando se vea expuesto a presiones de inflado, y el tubo exterior 870 más grande puede formarse a partir de un polímero configurado para exhibir propiedades adhesivas cuando se caliente el mismo, y que exhiba propiedades flexibles cuando se utilice dentro del cuerpo. Las propiedades adhesivas del tubo exterior 870 pueden permitir que los devanados adyacentes se adhieran entre sí. El uso de un material flexible para el tubo exterior 870 puede permitir que el balón se adapte a una pared del vaso, en el sitio de una perforación o un desgarró, de modo que pueda comprimirse una porción sustancial de la superficie exterior del balón contra la pared del vaso, o en el sitio de una oclusión que pueda beneficiarse de ser dilatada. En diversos ejemplos, el tubo interior 868 puede incluir tereftalato de polietileno (PET) o amidas de bloques de poliéster (Pebax®) (comercializadas por Arkema) con un diámetro exterior de 0,2-0,28 mm y un diámetro interior de 0,12-0,18 mm, y el tubo exterior 870 puede incluir elastómero de poliéster Hytrel® (comercializado por E.I. du Pont de Nemours and Company), Pebax o nailon con un diámetro exterior de 0,28-0,36 mm y un diámetro interior de 0,20-0,28 mm. Los tubos interiores 868 y exteriores 870 pueden incluir polímeros que tengan diferentes temperaturas de fusión o reblandecimiento, incluyendo el tubo interior 868 el polímero con la mayor temperatura de fusión. El tubo interior 868 y el tubo exterior 870 pueden incluir polímeros iguales o similares, estando reticulado el polímero del tubo interior 868 para una mayor resistencia y no estando reticulado el polímero del tubo exterior 870.

La FIG. 9 ilustra un mandril 972 para enrollar tubos extruidos de manera helicoidal, alrededor de un eje central, en una serie de devanados para formar un balón. El tubo extruido puede envolverse en una dirección distal alrededor del mandril 972, que incluye la forma del perfil previsto del balón. Tras envolverlo sobre el mandril 972, el tubo extruido puede presurizarse o inflarse y los devanados adyacentes pueden termoendurecerse, para asegurarse de que se adhieran entre sí y de que el balón mantenga su forma enrollada. Por ejemplo, termoendurecer la configuración enrollada del balón puede incluir hacer que las superficies exteriores de los devanados adyacentes del tubo extruido se adhieran entre sí, mediante el calentamiento del tubo o el mandril 972. A continuación, el tubo de extrusión se puede enfriar a temperatura ambiente.

Las FIGS. 10 y 11 ilustran, respectivamente, una vista lateral y una vista en sección transversal de un vástago alargado 1026, 1126 de un catéter de perfusión, según se construye de acuerdo con al menos una realización. El vástago alargado 1026, 1126 puede incluir una luz 1130 que se extiende desde una porción proximal 1032 hasta una boca de inflado para proporcionar fluido de inflado a un balón distal, o para extraer fluido de inflado del mismo. El vástago alargado 1026, 1126 puede extenderse con una longitud 1074 de 100-180 cm, y puede poseer las cualidades de rigidez de compresión a lo largo de su eje longitudinal, lo que facilita el avance del catéter de perfusión a través del sistema vascular del paciente y una buena flexibilidad distal, mejorando la capacidad de maniobrar el catéter a través de cambios direccionales del sistema vascular y evita daños a las paredes de los vasos, a medida que se inserta el mismo. Ciertas porciones del vástago alargado 1026, 1126 pueden incluir un revestimiento 1076 de PTFE, para facilitar su avance a través de la vasculatura del paciente.

Estas cualidades pueden obtenerse de diversas formas. En un ejemplo, la porción proximal 1032 y la porción intermedia 1038 del vástago alargado 1026, 1126 pueden incluir un hipotubo 1077, 1177 de acero inoxidable, y la porción distal 1034 puede incluir un alambre 1079, 1179 de soporte de acero inoxidable o un tubo que esté conectado a la porción intermedia por una longitud 1075. El alambre 1079, 1179 de soporte puede ayudar a transmitir las fuerzas aplicadas por un médico tratante, para avanzar o retraer el balón durante un procedimiento de tratamiento. El alambre 1079, 1179 de soporte puede tener una longitud de 10 cm a 20 cm y puede fijarse al hipotubo 1077, 1177 a través de una soldadura láser. El alambre 1079, 1179 de soporte puede extenderse hasta una ubicación distal al balón, o puede terminar entre la porción proximal y la porción distal del balón. En otra

realización, el vástago alargado 1026, 1126 se puede formar a partir de una sola pieza de tubo metálico o de polímero, con una porción proximal que tenga un diámetro exterior e interior mayor que un diámetro exterior e interior de una porción distal, o con una porción proximal que tenga mayor espesor de pared que una porción distal.

5 Puede emplearse un medio para fijar una superficie exterior 1078 del vástago alargado 1026, 1126 y el material flexible del balón, para soportar tensiones asociadas con los cambios de presión de inflado y desinflado del balón. Puede ser importante que el medio de fijación cree un sello estanco a fluidos entre los dos materiales, y que restrinja cualquier posible deslaminación a lo largo de la línea del sello durante periodos prolongados con presiones operativas. En un ejemplo, pueden cubrirse con nailon (por ejemplo, Vestamid L2101) porciones del vástago
10 alargado 1026, 1126 acopladas con el balón, como parte del medio de fijación. Los materiales pueden unirse mediante un proceso adhesivo, por ejemplo con compuestos de cianoacrilato, epoxi o uretano, o pueden unirse mediante un tratamiento térmico o un proceso de ajuste a presión que funde o suelde los dos materiales.

15 La FIG. 12 ilustra un método 1280 de uso de un catéter de perfusión en un vaso coronario para sellar una perforación o disección, o para dilatar material oclusivo al tiempo que se mantiene un paso.

20 En 1282, puede introducirse un alambre guía en el sistema sanguíneo de un paciente, cerca de la ingle, y hacerlo avanzar a lo largo de la aorta con la ayuda de un catéter guía previamente colocado, hasta el vaso coronario seleccionado para el tratamiento. Luego puede hacerse avanzar el alambre guía hasta el sitio de tratamiento deseado, o a través del mismo, para el sellado o la dilatación. Con la ayuda opcional de un catéter de colocación parcialmente inflado, y el catéter de perfusión completamente desinflado, puede enroscarse el conjunto de catéter sobre el alambre guía y hacerse avanzar el mismo hasta que su extremo distal quede situado cerca o dentro del sitio de tratamiento, en 1284.

25 En 1286, puede inflarse un balón del catéter de perfusión desde la configuración completamente desinflada hasta una configuración expandida, empujando fluido a través de un vástago alargado. Una luz del vástago alargado puede estar en comunicación fluidica con un colector, acoplable a una jeringa de inflado, en su porción proximal, y puede estar en comunicación fluidica con el interior del balón cerca de su porción distal. Tras la expansión, una superficie exterior del balón puede enganchar con la pared del vaso coronario, por ejemplo con porciones de pared que rodeen la perforación o disección del vaso o la acumulación de placa en la pared, y la superficie interior del balón puede formar un paso. El balón puede inflarse a presiones en el intervalo de 2-20 atm, por ejemplo. Estas bajas presiones permiten que el balón tenga paredes delgadas, p. ej. de 0,1-0,5 mm, lo que permite un paso más amplio para el flujo de sangre. Adicionalmente, las bajas presiones de inflado permiten el flujo de sangre en los capilares del sitio de tratamiento. En caso de usarse el catéter de colocación, ahora puede desinflarse y retraerse proximalmente, lo que permite la perfusión del flujo sanguíneo desde un segmento arterial proximal y a través del paso, hasta los tejidos miocárdicos oxigenados distales al balón y al sitio de tratamiento.

35 En 1288, opcionalmente puede pasarse un dispositivo de tratamiento, al menos parcialmente, a través del catéter guía y el catéter de perfusión. Durante el paso, puede hacerse avanzar el dispositivo de tratamiento a lo largo del vástago alargado, a través del paso del catéter de perfusión hasta un sitio objetivo en el vaso coronario.

40 En 1290, cuando ha pasado el tiempo suficiente para soldar una disección, ocluir una perforación o dilatar el material oclusivo, y resulta deseable retirar el catéter de perfusión del paciente, puede volver a insertarse el catéter de colocación en el paso y puede inflarse parcialmente para enganchar con una superficie interior del balón. El balón del catéter de perfusión puede desinflarse y el conjunto de catéter puede retraerse y retirarse del paciente. En la realización alternativa de un catéter de perfusión que incluye una luz de alambre guía independiente, puede eliminarse la etapa de volver a hacer avanzar el catéter de colocación. Cuando sea deseable retirar el catéter de perfusión, el médico puede simplemente desinflar el balón para desengancharlo de la pared del vaso, reduciendo el perfil del catéter y, a continuación, puede retraerse el balón desinflado a lo largo del alambre guía.

50 Notas final:

A pesar de los avances en el tratamiento de las CTO, todavía persisten ciertas complicaciones. Dos de las complicaciones más temidas durante los procedimientos de CTO son la perforación o disección coronaria. Los presentes catéteres de perfusión y los métodos relacionados pueden usarse en casos en los que haya una perforación o disección del vaso a tratar y, adicionalmente, en casos en los que haya un material oclusivo a dilatar. Los catéteres y los métodos presentan diversas ventajas sobre los dispositivos y técnicas existentes. En primer lugar, el gran diámetro del paso del presente catéter permite caudales de flujo sanguíneo relativamente altos mientras el balón está inflado. Esto permite un inflado prolongado del balón dentro de un vaso sanguíneo, para tratar una perforación o disección sin bloquear el flujo sanguíneo. En segundo lugar, debido a que el paso puede alinearse con el eje de flujo primario del vaso, se generan menos traumas en la sangre y se requiere una menor carga de presión para el flujo sanguíneo. En tercer lugar, la capacidad de mantener la posición del alambre guía al tiempo que se permite la perfusión ofrece una opción importante para el médico.

65 La anterior Descripción Detallada incluye referencias a los dibujos adjuntos, que forman parte de la Descripción Detallada. La Descripción Detallada debe leerse con referencia a los dibujos. Los dibujos muestran, a modo de

ilustración, realizaciones específicas en las que pueden ponerse en práctica los presentes catéteres y métodos relacionados. Estas realizaciones también se denominan “ejemplos” en el presente documento.

La Descripción Detallada pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Por ejemplo, los ejemplos anteriormente descritos (o una o más características o componentes de los mismos) pueden usarse en combinación unos con otros. Por ejemplo, los expertos en la técnica pueden usar otras realizaciones al revisar la anterior Descripción Detallada. Además, diversas características o componentes se han agrupado o pueden agruparse entre sí para simplificar la divulgación. Esto no debe interpretarse como que una característica divulgada no reivindicada sea esencial para cualquier reivindicación. Más bien, el objeto de la invención puede estar en menos de todas las características de una realización dada a conocer en particular. Por lo tanto, los siguientes ejemplos de reivindicación se incorporan en la presente Descripción Detallada, y cada ejemplo destaca por sí solo como una realización separada:

En el Ejemplo 1, un catéter de perfusión puede incluir un balón que incluye un tubo inflable y un vástago alargado, que incluye una luz para proporcionar fluido de inflado al balón, o para extraer el fluido de inflado del mismo. El tubo inflable puede enrollarse de forma helicoidal alrededor de un eje central en una serie de devanados. Los devanados adyacentes pueden apilarse unos contra otros, y unirse entre sí, y una superficie interior de la serie de devanados puede definir un paso, cuando está inflada. El tubo inflado incluye dos tubos de polímero diferentes, que están coextruidos. El vástago alargado puede fijarse de forma excéntrica a una porción proximal del balón, y su luz puede estar en comunicación fluidica con el interior del balón, y específicamente con el tubo inflable.

En el Ejemplo 2, el catéter de perfusión del Ejemplo 1 puede configurarse opcionalmente de manera que los dos tubos de polímero diferentes incluyan un tubo interior y un tubo exterior. El tubo interior está situado dentro del tubo exterior.

En el Ejemplo 3, el catéter de perfusión del Ejemplo 2 puede configurarse opcionalmente de modo que el polímero del tubo interior tenga una temperatura de fusión más alta que el polímero del tubo exterior.

En el Ejemplo 4, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 2 y 3 puede configurarse opcionalmente de manera que el polímero del tubo interior esté reticulado, y que el polímero del tubo exterior no esté reticulado.

En el Ejemplo 5, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los ejemplos 1-4 pueden configurarse opcionalmente de manera que el tubo inflable tenga una longitud que varíe entre 40 cm y 120 cm, antes de enrollar el mismo de manera helicoidal.

En el Ejemplo 6, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 1-5 puede configurarse opcionalmente de modo que el paso tenga un diámetro que varíe entre 2 mm y 6 mm, y un intervalo de longitud de 10 mm a 50 mm.

En el Ejemplo 7, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 1-6 puede configurarse opcionalmente de manera que el balón se envuelva alrededor de una porción del vástago alargado.

En el Ejemplo 8, el catéter de perfusión del Ejemplo 7 puede configurarse opcionalmente de modo que la porción del vástago alargado alrededor de la cual se envuelve el balón esté cubierta con nailon.

En el Ejemplo 9, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 7 y 8 puede configurarse opcionalmente de modo que el balón se envuelva alrededor del vástago alargado un mínimo de 5 mm.

En el Ejemplo 10, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 1-9 puede configurarse opcionalmente de modo que una porción proximal y una porción intermedia del vástago alargado incluyan un hipotubo.

En el Ejemplo 11, el catéter de perfusión del Ejemplo 10 puede configurarse opcionalmente de modo que una porción distal del vástago alargado incluya un alambre de soporte que se acople con la porción intermedia.

En el Ejemplo 12, el catéter de perfusión del Ejemplo 11 puede configurarse opcionalmente de manera que el alambre de soporte se extienda hasta una ubicación distal al balón.

En el Ejemplo 13, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 11 y 12 puede configurarse opcionalmente de manera que el alambre de soporte se extienda hasta una ubicación entre una porción proximal y una porción distal del balón.

En el Ejemplo 14, opcionalmente, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 1-13 puede comprender adicionalmente una luz de alambre guía.

En el Ejemplo 15, el catéter de perfusión del Ejemplo 14 puede configurarse opcionalmente de manera que la luz del alambre guía quede posicionada dentro del paso.

En el Ejemplo 16, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 14 y 15 puede configurarse opcionalmente de modo que la luz de alambre guía esté insertada en la superficie interior de la serie de devanados.

En el Ejemplo 17, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 14-16 puede configurarse opcionalmente de modo que la luz de alambre guía sea igual o ligeramente más larga que la longitud del paso.

En el Ejemplo 18, opcionalmente, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 1-17 puede comprender adicionalmente un primer marcador radiopaco, situado proximal al balón, y un segundo marcador radiopaco situado distal al balón.

catéter sobre el alambre guía hasta que una porción distal del catéter de perfusión quede situada cerca o dentro del sitio de tratamiento, e inflar un balón del catéter de perfusión. Inflar el balón puede incluir inflar una serie de

devanados de contacto de un tubo enrollado helicoidalmente. El balón, al inflarse, puede moverse desde una configuración desinflada hasta una configuración de inflado, en la que una superficie exterior del balón puede hacer contacto con una pared del vaso sanguíneo y una superficie interior del balón puede definir un paso.

En el Ejemplo 22, el método del Ejemplo 21 puede configurarse opcionalmente de modo que inflar el balón incluya permitir un flujo de fluido corporal a través del paso.

En el Ejemplo 23, el método del Ejemplo 21 puede configurarse opcionalmente de manera tal que inflar el balón incluya sellar una perforación en la pared del vaso sanguíneo, al tiempo que se permite un flujo de fluido corporal a través del paso.

En el Ejemplo 24, el método del Ejemplo 21 puede configurarse opcionalmente de modo que inflar el balón incluya expandir una región ocluida o estrechada en el vaso sanguíneo.

En el Ejemplo 25, opcionalmente, el método de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 21-24 puede comprender adicionalmente hacer pasar un dispositivo de tratamiento al menos parcialmente a través del paso.

En el Ejemplo 26, el método del Ejemplo 25 puede configurarse opcionalmente de modo que hacer pasar el dispositivo de tratamiento al menos parcialmente a través del paso incluya recibir, en una dirección distal a proximal, un dispositivo de tratamiento que se canalice hacia el paso como resultado del contacto entre la superficie exterior del balón inflado y la pared del vaso sanguíneo.

En el Ejemplo 27, el método del Ejemplo 25 puede configurarse opcionalmente de modo que hacer pasar el dispositivo de tratamiento al menos parcialmente a través del paso incluya suministrar un dispositivo de tratamiento, en una posición proximal a distal, hasta el sitio de tratamiento o distal al sitio de tratamiento.

En el Ejemplo 19, el catéter de perfusión de uno cualquiera o de cualquier combinación de los Ejemplos 1-18 puede configurarse opcionalmente de tal manera que todos los componentes u opciones citadas estén disponibles para su uso, o para su selección.

En el presente documento de patente se utilizan ciertos términos para referirse a características o componentes particulares. Como apreciarán los expertos en la técnica, diferentes personas pueden referirse a la misma característica o componente con diferentes nombres. El presente documento de patente no pretende distinguir entre componentes o características que difieran en el nombre, pero no en la función.

Para los siguientes términos definidos, se aplicarán ciertas definiciones a menos que se proporcione una definición diferente en el presente documento de patente. Los términos "un", "uno/a" y "el/la" se utilizan de modo que incluyan uno o más de uno, independientemente de cualquier otro caso o uso de "al menos uno/a" o "uno/a o más". El término "o" se usa para referirse a un "o" no exclusivo, de manera que "A o B" incluya "A, pero no B", "B, pero no A" y "A y B". Los términos "distal" y "proximal" se usan para referirse a una posición o dirección en relación con un médico tratante. "Distal" o "distalmente" se refiere a una posición que esté más lejana al médico tratante. "Proximal" y "proximal" se refieren a una posición que esté más cerca del médico tratante. El término "paciente" se refiere a un paciente humano o un paciente animal. Los términos "médico" o "médico tratante" se refieren a un doctor, enfermera u otro proveedor de atención médica, y pueden incluir personal de apoyo. El término "oclusión" se refiere a un bloqueo total, casi total o parcial de un vaso sanguíneo.

El alcance de la invención debe determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones adjuntas, los términos "que incluye/n/incluyendo" y "en el que/en la que/en el cual/en la cual" se utilizan como los equivalentes simples en inglés de los respectivos términos "que comprende/n/comprendiendo" y "en donde". Además, en las siguientes reivindicaciones, los términos "que incluye/n/incluyendo" y "que comprende/n/comprendiendo" son abiertos; es decir, un dispositivo, kit o método que incluya características o componentes además de los enumerados después de dicho término, en una reivindicación, aún se considera dentro del alcance de dicha reivindicación. Adicionalmente, en las siguientes reivindicaciones, los términos "primero/a", "segundo/a" y "tercero/a", etc. se usan simplemente como etiquetas, y no pretenden imponer requisitos numéricos sobre sus objetos.

REIVINDICACIONES

1. Un catéter de perfusión (300, 400, 500, 600), que comprende:
 - 5 un balón (328, 428, 528, 628) que incluye un tubo inflable (340, 740, 840) enrollado de forma helicoidal alrededor de un eje central, en una serie de devanados (342, 542, 642), estando los devanados adyacentes apilados unos contra otros y unidos entre sí, una superficie interior de la serie de devanados, que, al inflarse, define un paso (344, 544, 644) a través del balón (328, 428, 528, 628), incluyendo el tubo inflable (340, 740, 840) dos tubos de polímero (868, 870) diferentes, un tubo interior (868) situado dentro de un tubo exterior (870), que están coextruidos,
 - 10 en donde un polímero del tubo interior (868) está reticulado y tiene una temperatura de fusión más alta que un polímero del tubo exterior (870), que no está reticulado; y un vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) que se extiende desde una porción proximal (332) hasta una porción distal (334) e incluye una luz (330, 530, 630, 1130) para proporcionar fluido de inflado al balón (328, 428, 528, 628), o para extraer fluido de inflado del mismo,
 - 15 estando unido el vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) excéntricamente a una porción proximal del balón (328, 428, 528, 628), y estando su luz (330, 530, 630, 1130) en comunicación fluidica con el interior del tubo inflable (340, 740, 840).
 - 20 2. El catéter de perfusión de la reivindicación 1, en donde el tubo inflable (340, 740, 840) tiene una longitud que varía de 40 cm a 120 cm, antes de enrollar el mismo de manera helicoidal.
 3. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso (344, 544, 644) tiene un diámetro que varía de 2 mm a 6 mm y una longitud que varía de 10 mm a 50 mm.
 - 25 4. El catéter de perfusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción proximal del balón (328, 428, 528, 628) está envuelta alrededor de una porción del vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) que está cubierta con nailon.
 - 30 5. El catéter de perfusión de la reivindicación 4, en donde el balón (328, 428, 528, 628) está envuelto alrededor del vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) en un mínimo de 5 mm.
 6. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción proximal y una porción intermedia del vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) incluyen un hipotubo (1077, 1177).
 - 35 7. El catéter de perfusión de la reivindicación 6, en donde la porción distal del vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) incluye un alambre de soporte (1079, 1179) que está acoplado a la porción intermedia.
 - 40 8. El catéter de perfusión de la reivindicación 7, en donde el alambre de soporte (1079, 1179) se extiende hasta una ubicación distal al balón (328, 428, 528, 628).
 9. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una luz de alambre guía (652).
 - 45 10. El catéter de perfusión de la reivindicación 9, en donde la luz de alambre guía (652) está posicionada dentro del paso (644) y está insertada en la superficie interior de la serie de devanados (642).
 11. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en donde la luz de alambre guía (652) es igual o ligeramente más larga que una longitud del paso (644).
 - 50 12. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un primer marcador radiopaco (660) situado proximal al balón (628), y un segundo marcador radiopaco (660) situado distal al balón (628).
 - 55 13. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 u 11, en donde la luz de alambre guía (652) no es coaxial con la luz (630) del vástago alargado (626).
 14. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vástago alargado (326, 526, 626, 1026, 1126) tiene una superficie exterior que está fijada a la porción proximal del balón (328, 428, 528, 628) en un mínimo de 5mm.
 - 60 15. El catéter de perfusión de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o 13, en donde la luz de alambre guía (652) se extiende a través de un tubo de soporte de alambre guía (656), y en donde una punta distal del tubo de soporte de alambre guía (656) incluye una punta atraumática (658).
 - 65

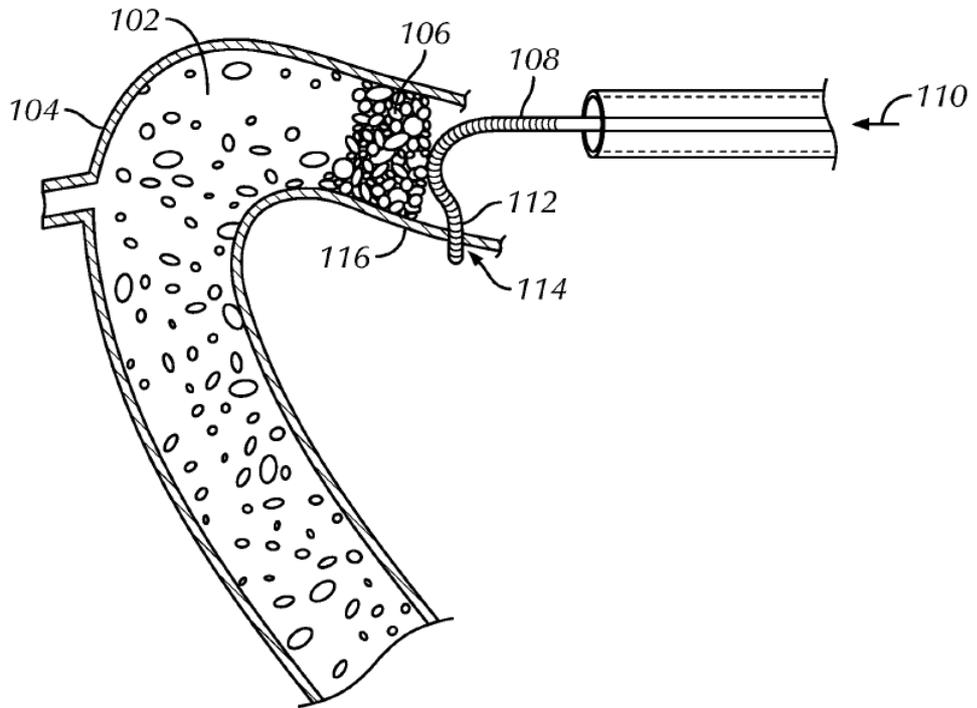


FIG. 1

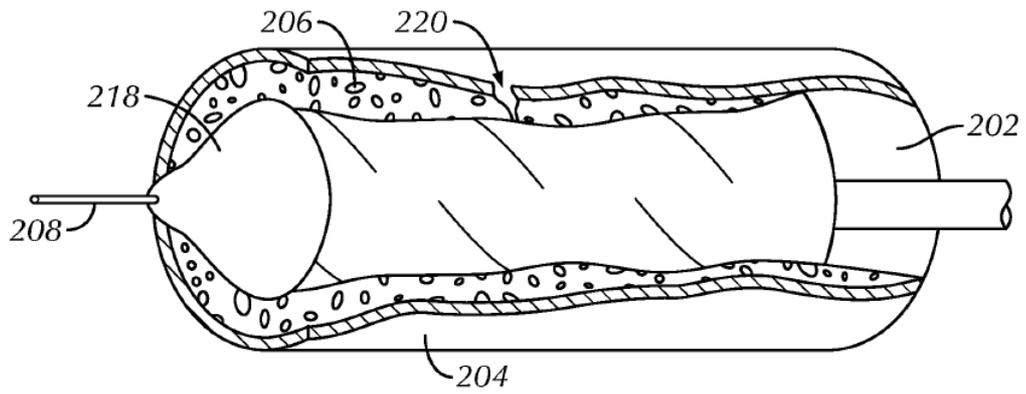


FIG. 2

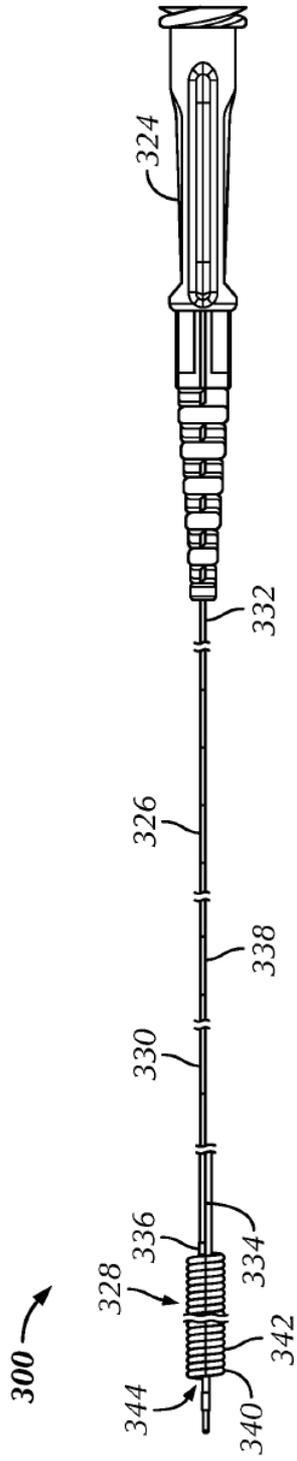


FIG. 3

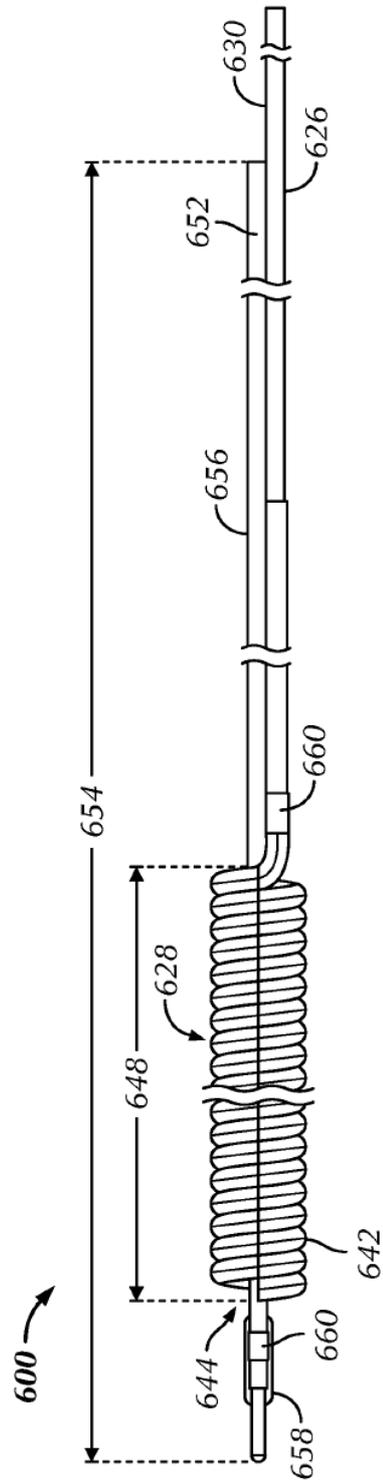


FIG. 6

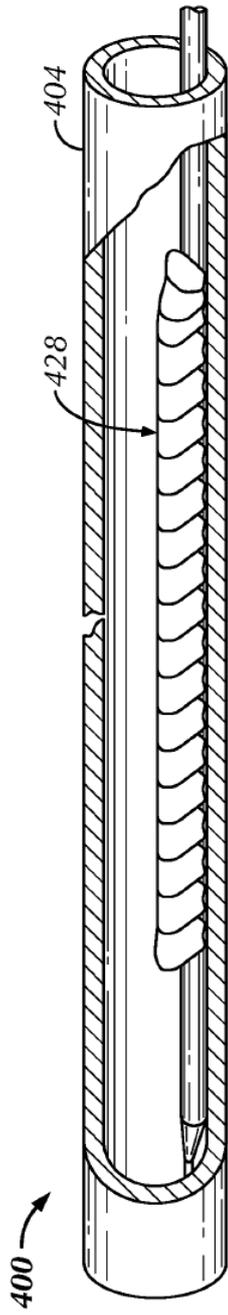


FIG. 4

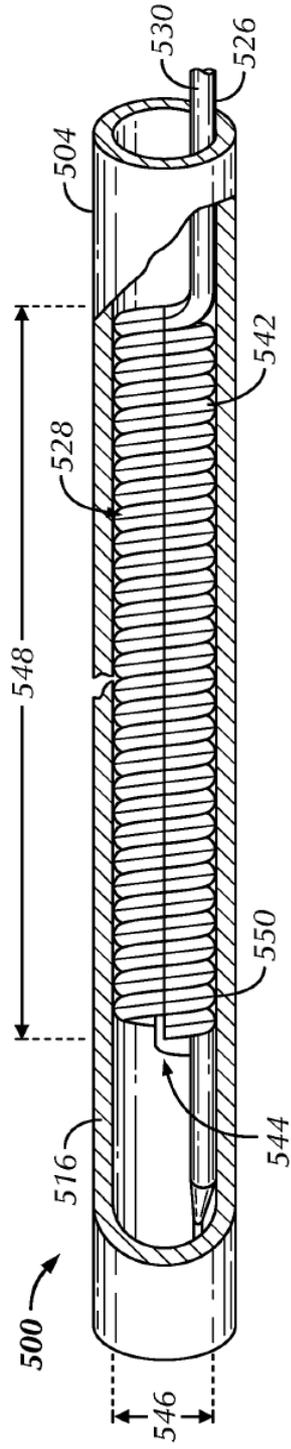
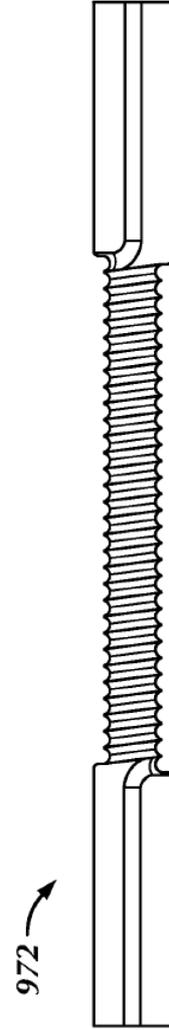
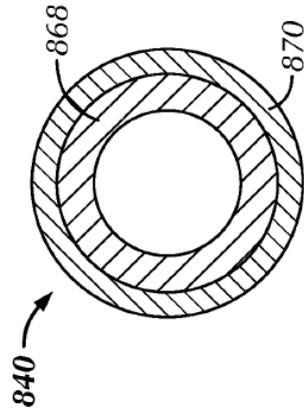
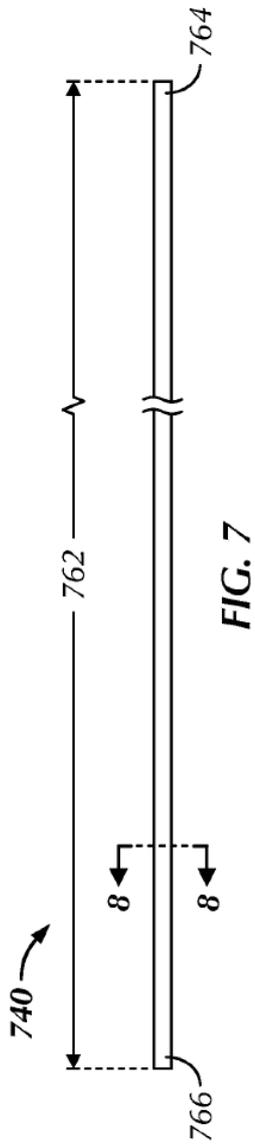


FIG. 5



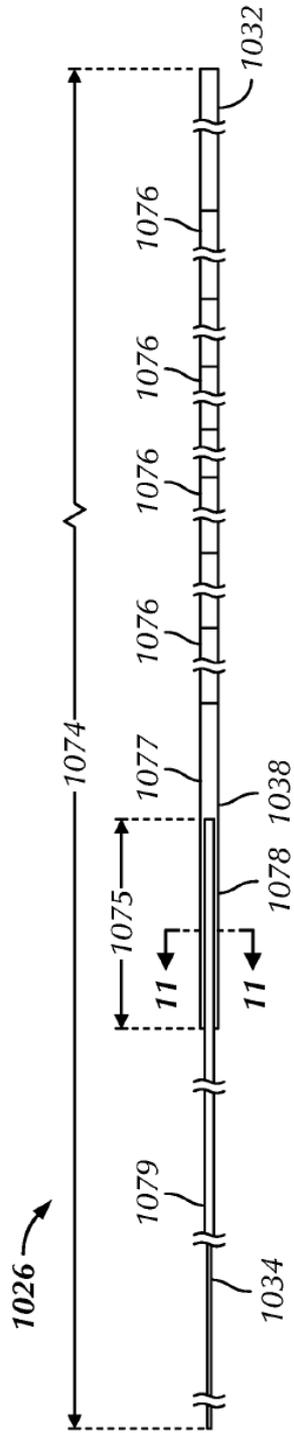


FIG. 10

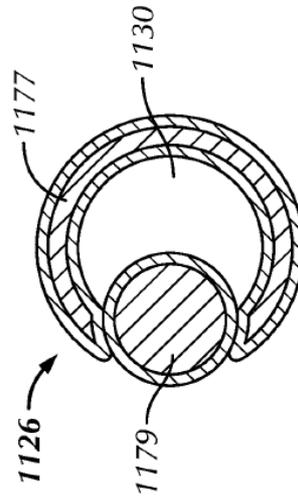


FIG. 11

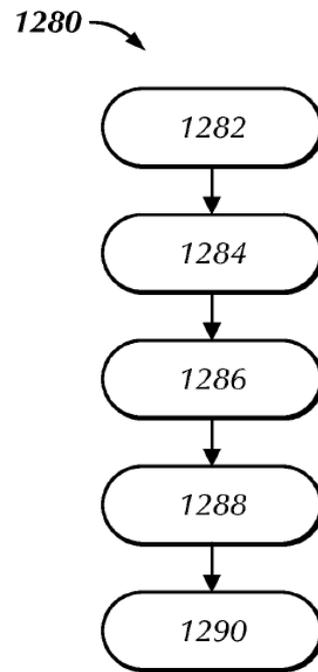


FIG. 12