



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 597**

51 Int. Cl.:
A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06770305 .8**

96 Fecha de presentación : **15.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2059302**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **Sistema de transmisión de luz para terapia fotorreactiva.**

30 Prioridad: **03.05.2006 US 416783**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2010

73 Titular/es: **LIGHT SCIENCES ONCOLOGY, Inc.**
15405 SE 37th Street, Suite 100
Bellevue, Washington 98006, US

72 Inventor/es: **Guo, Zihong;**
Daly, Steven, Ross;
Storm, Jeffrey, Robin;
Keltner, Llew y
Chen, James, C.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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**ANTECEDENTES DEL INVENTO*****Campo de aplicación del invento***

El presente invento se refiere en general a un sistema de transmisión de luz para tratamiento médico, tal como la terapia fotodinámica, en combinación con un fármaco
5 fotoactivo.

Descripción de la técnica relacionada

En la terapia fotodinámica (en adelante PDT), la luz de una longitud de onda o de un ancho de banda específicos se dirige hacia una célula p células grandes a las que se ha convertido en fotosensibles por medio de la administración de un agente
10 fotorreactivo, fotoiniciador, o fotosensibilizante. Este agente fotorreactivo tiene una o más longitudes de onda de absorción de luz características de las que, al menos una, tiene un pico (o valor máximo) grande. Los picos grandes ocurren en “longitudes de onda de excitación” que podrían ser útiles en la PDT. El fármaco se administra comúnmente a un paciente por medio de inyección intravenosa, administración oral, o
15 por una descarga local a la zona de tratamiento. Una vez que el agente fotorreactivo ha establecido él mismo una relación de asociación con células anormales, éstas se pueden tratar mediante la exposición a una longitud de onda de excitación apropiada del agente fotorreactivo.

El objetivo de la PDT podría ser diagnóstico o terapéutico. En las aplicaciones
20 diagnósticas, la longitud de onda de la luz se selecciona para causar que las células objetivo emitan fluorescencia como un medio de adquirir información sobre las células objetivo sin dañar a éstas. En las aplicaciones terapéuticas, la longitud de onda de la luz descargada a las células objetivo tratadas con el agente fotorreactivo causa que el agente experimente una reacción química con el oxígeno de las células objetivo para
25 producir especies de radicales libres (tales como oxígeno en estado de singlete), lo cual a su vez causa cualquiera o todas las lisis de las células, la necrosis de las células, y la oclusión de los (nuevos) vasos sanguíneos.

Un tipo de sistema de descarga de luz usado para tratamientos de PDT comprende la descarga de luz utilizando un sistema de descarga de fibra óptica con
30 puntas difusoras de luz especiales sobre las fibras. Este tipo de sistema de descarga de luz podría incluir además difusores cilíndricos de fibra óptica, difusores esféricos, sistemas de microlentes, y un catéter de fibra multi-óptica difusora cilíndrica sobre el alambre, y un alambre de guiado de fibra óptica difusora de luz. Este sistema de descarga de luz en general emplea un dispositivo láser de alta potencia instalado a

distancia, o bien una agrupación de diodos de láser de estado sólido, acoplados a fibras ópticas para la descarga de la luz a las células objetivo.

La fuente luminosa para el sistema de descarga de luz utilizado para los tratamientos con PDT podría ser también unos diodos emisores de luz (en adelante LED). Los LED podrían agruparse en un dispositivo alargado para formar una “barra de luz” para el sistema de descarga de luz por excitación. Los LED podrían o bien unirse por hilos o bien acoplarse eléctricamente utilizando una técnica de chip invertido que se usa en la disposición de otros tipos de chips de semiconductores sobre un sustrato conductor. En las patentes de EE.UU. Números 6.958.498, 6.764.469 y 6.445.011 se describen diversas disposiciones de LED.

Varios dispositivos mostrados en la bibliografía están destinados para uso en la terapia fotodinámica y generan luz dentro del cuerpo, una vez insertados. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 5.445.608, que se ha considerado como la aproximación más cercana de la técnica anterior, describe una agrupación flexible de transmisores de luz que se insertan por vía transcutánea. Estos dispositivos son reutilizables, en general, y tienen propiedades que, aunque aparentemente aportan reducción de costes, también plantean riesgos: infección debida a una esterilización inapropiada, y tratamiento inadecuado debido a un fallo potencial no detectado de alguno de los transmisores de luz reutilizados de las agrupaciones. Adicionalmente, en la reutilización de la mayor parte del equipo, existen costes adicionales de piezas y mano de obra en el servicio técnico y mantenimiento del equipo.

Uno de los retos que se plantean en el diseño y producción de barras de luz está relacionado con el tamaño: las barras luminosas de gran diámetro causan un trauma significativo al tejido a través del que pasan, y tienen unos efectos potencialmente dolorosos para el paciente. Sin embargo, el tamaño de una barra luminosa viene dictado por varios factores que incluyen el tamaño de los emisores de luz que emitan una luz de una longitud de onda prevista a un nivel de energía suficiente, y la fragilidad de la barra a medida que se reduce su espesor, lo cual aumenta el riesgo de que se rompa en el interior de un paciente. De acuerdo con ello, existe una necesidad de LED de alta potencia y más pequeños, barras luminosas más delgadas que no sean demasiado frágiles para una utilización segura para su finalidad prevista, y de un dispositivo que sea de un solo uso una vez retirado de un envase estéril, y convenientemente abastecido con una cantidad apropiada de un agente fotorreactivo.

BREVE SUMARIO DEL INVENTO

El presente invento provee dispositivos, que se refieren a un sistema de transmisión de luz que proporciona un tratamiento fotodinámico a un paciente.

En general, el dispositivo de transmisión de luz incluye un módulo de control y un conjunto de catéter., En una realización, el módulo de control y el conjunto de catéter están “fundidos” entre sí, y no están destinados a separarse. El dispositivo es liviano, portátil, y desechable y configurado para únicamente un solo uso. Esta característica de un solo uso aporta ventajas significativas.: el dispositivo está siempre estéril, y no adolece de ninguno de los riesgos potenciales de contaminación de los dispositivos reutilizables. Adicionalmente, se reducen los costes del consumidor final; no existen piezas a las que deba prestarse un servicio de asistencia técnica que requiera una mano de obra experimentada , y no se requiere equipo para esterilizar o recargar el dispositivo. .Además, el catéter flexible del dispositivo tiene una pequeña dimensión exterior con un extremo distal que contiene una agrupación de emisores de luz. La pequeñez de la dimensión minimiza el trauma de tejido tras la inserción del catéter en el paciente. El dispositivo se puede descargar en un conjunto de envase estéril junto con una dosis apropiada de agente fotorreactivo de tal manera que sea conveniente para determinados tipos de intervenciones, y facilita el tratamiento en entorno no quirúrgico, lo que da lugar a una reducción potencial en costes.

El invento provee un dispositivo de un solo uso que incluye un módulo de control herméticamente cerrado con una fuente interna de energía eléctrica y circuitos programables. En una realización, tiene un conjunto de catéter que se extiende desde el – y se une al- módulo de control para formar una unidad integral. El conjunto de catéter incluye unos dispositivos de transmisión de luz en comunicación eléctrica con la fuente de energía eléctrica. El dispositivo incluye un módulo de desactivación para inhabilitar selectivamente al dispositivo de tal manera que sea permanentemente inoperable después de un solo uso.

En una realización, el módulo de desactivación incluye un sistema de cancelación de energía en comunicación con la fuente de energía eléctrica para cancelar selectivamente la energía de la fuente de energía.

Se describe también un equipo quirúrgico envasado y estéril para administrar terapia fotorreactiva a un paciente. El equipo incluye varias características: un módulo de control herméticamente cerrado, portátil y de un solo uso que contiene una fuente de energía eléctrica y unos circuitos de control en comunicación con la fuente de energía, y un conjunto de catéter de polímero flexible que se extiende desde un primer

extremo “fundido” al módulo de control hasta un segundo extremo que tiene encapsulada en el mismo una agrupación de transmisión de luz que está en comunicación eléctrica con la fuente de energía. La agrupación de transmisión de luz incluye una pluralidad de diodos de emisión de luz (en adelante LED), y el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior desde aproximadamente 0,8 hasta alrededor de 1,5 mm. Los LED tienen una altura en el intervalo comprendido desde aproximadamente 0,151 hasta alrededor de 0,304 mm. Adicionalmente, el equipo contiene una vaina quirúrgica que tiene una luz destinada a recibir al conjunto de catéter. La vaina se ha construido de un material de polímero flexible y tiene una luz con un diámetro interior adaptado para aceptar una parte del conjunto de catéter. La vaina tiene una línea de partición introducida a lo largo de una longitud de la misma y un miembro que se extiende hacia fuera configurado para agarrar con la mano y tirar para escindir la vaina a lo largo de la línea de partición. Incluido también en el equipo hay un recipiente con una cantidad de un agente fotorreactivo tal como la mono-L-aspartilo cloro e₅ suficiente para administrar una dosis única a un paciente. Al menos el módulo de control, el conjunto de catéter y la vaina quirúrgica están contenidos en un envase estéril.

Se describen también métodos de administración de terapia fotoactiva para tratar tejido objetivo de un paciente humano y no humano. En una variante, el método incluye identificar una ubicación de tejido anormal a tratar, insertar por vía transcutánea en el cuerpo de un paciente un trocar instalado dentro de una vaina quirúrgica, y guiar la vaina hasta una posición próxima a la ubicación del tejido anormal. Además, incluye retirar el trocar de la vaina al mismo tiempo que se retiene en posición a la vaina. Antes, durante o después de la inserción del trocar, el método incluye administrar una dosis efectiva de un compuesto fotoactivo al paciente. Tras la retirada del trocar de la vaina, el método incluye insertar al menos una parte de extremo de un conjunto de catéter en la vaina, donde el conjunto de catéter se une a un módulo de control herméticamente cerrado y de un solo uso, y el módulo de control contiene una fuente de energía eléctrica y unos circuitos de control configurados para ejecutar un protocolo de tratamiento. La parte de extremo del conjunto de catéter comprende una agrupación de transmisión de luz. Luego, el método requiere activar el módulo de control, preferiblemente después de la colocación de la agrupación de transmisión de luz del conjunto de catéter con respecto al tejido anormal a tratar. Y, terminar automáticamente el tratamiento con luz después de un período predeterminado de tratamiento.

El fármaco activado por luz podría ser cloro e5 mono-L-aspartilo, al que también se hará referencia en la presente memoria como Talaporfin Sodium. Este compuesto tiene un espectro de absorción que presenta un pico máximo en la longitud de onda de excitación de 664 nm, que es la longitud de onda favorecida cuando se usa en terapia fotorreactiva.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Se pretende que los dibujos siguientes sean una ayuda a la comprensión del invento y para presentar ejemplos del mismo, pero no limitan el alcance del invento tal como se describe y reivindica en la presente memoria. En los dibujos, los números de referencia idénticos identifican elementos o actos similares. Los tamaños y las posiciones relativas de los elementos de los dibujos no están necesariamente dibujados a escala. Por ejemplo, las formas de diversos elementos y los ángulos no se han dibujado a escala, y algunos de estos elementos se han ampliado arbitrariamente de escala y posicionado para mejorar la legibilidad de un dibujo.

15

La Figura 1 es una vista lateral en alzado de un primer costado de un sistema de transmisión de luz que tiene un módulo de control y un conjunto de catéter según una realización ilustrada del invento.

20

La Figura 2 es una vista lateral en alzado de otro costado del sistema de transmisión de luz de la Figura 1.

La Figura 3 es una vista esquemática de un controlador ubicado en el módulo de control del sistema de transmisión de luz de la Figura 1.

La Figura 4 es una vista parcial en alzado lateral del conjunto de catéter de la Figura 1.

25

La Figura 5 es una vista en corte transversal en alzado del conjunto de catéter tomada a lo largo de la línea 5-5 de la Figura 4 en la que el conjunto de catéter incluye una agrupación de transmisión de luz encapsulada.

La Figura 6 es una vista detallada en corte transversal de la agrupación encapsulada de transmisión de luz de la Figura 5.

30

La Figura 7 es una vista detallada en corte transversal tomada a lo largo de la línea 7-7 de la Figura 1, que ilustra una técnica de la disposición de un par de LED.

La Figura 8 es una vista en planta desde arriba del sistema de transmisión de luz de la Figura 1, que incluye una guía de ondas de fibra óptica acoplada al módulo de control de acuerdo con una realización.

35

La Figura 9 es una vista en planta desde arriba del sistema de transmisión de luz de la Figura 1, que incluye una guía de ondas de fibra óptica acoplada al módulo de control de acuerdo con una realización alternativa a la ilustrada en la Figura 8.

5 La Figura 10 es una vista en corte transversal del conjunto de catéter tomada a lo largo de la línea 10-10 de la Figura 4, donde el conjunto de catéter incluye unas luces internas que se extienden a través del mismo.

La Figura 11 es una ilustración de la fórmula estructural para un fármaco activado por luz utilizado, a saber, cloro e6 mono-L- aspartilo (Talaporfin Sodium)

10 La Figura 12 es una vista en alzado lateral de un introductor que ilustra un trócar y una vaina de pelar.

La Figura 13 es una vista en alzado lateral del introductor de la Figura 12, con un catéter que se está posicionando en el mismo.

15 La Figura 14 es una vista en alzado lateral de un trócar.

La Figura 15 es una vista en alzado lateral del trócar de la Figura 14 insertado en una vaina quirúrgica.

La Figura 16 es una vista en alzado lateral del trócar después que se ha usado para insertar la vaina en una zona quirúrgica del paciente.

20 La Figura 17 es una vista en alzado lateral de un conjunto de descarga

La Figura 18 es una vista detallada en alzado lateral del conjunto de descarga de la Figura 17, en la que el conjunto de descarga incluye un hilo de guiado instalado dentro de una aguja

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

25 La descripción detallada que sigue lo es a título meramente ilustrativo, y no se pretende que limite al invento o la aplicación y usos del mismo. Además, no hay intención de vincularse por cualquier teoría explícita o implícitamente presentada en el campo técnico precedente, en los antecedentes, o en la descripción detallada siguiente.

30 El invento se podría describir en la presente memoria en cuanto a componentes de bloque funcionales y/o lógicos y a diversas etapas de procesamiento. Hay que hacer notar que dichos componentes de bloque se podrían realizar mediante cualquier número de componentes de hardware, software, y/o programación en firme configurados para llevar a cabo las funciones especificadas. Por ejemplo, una
35 realización del invento podría emplear diversos componentes de circuitos integraos,

por ejemplo, elementos de memoria, elementos de tratamiento de señales digitales, elementos lógicos, tablas de consulta, o elementos similares, que podrían realizar una serie de funciones bajo el control de uno o más microprocesadores o de otros dispositivos de control. Además, los expertos en la técnica observarán que el presente
5 invento se podría llevar a la práctica en conjunción con cualquier número de protocolos de transmisión de datos, y que el sistema descrito en la presente memoria es simplemente una aplicación ejemplar para el invento.

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término “fundido” cuando se usa con respecto al conjunto de catéter que se une al módulo de control debería
10 interpretarse en sentido amplio para significar que el conjunto de catéter y el módulo de control están herméticamente cerrados juntos como una sola unidad. Aunque el catéter y el módulo de control se podrían moldear o fabricar de otro modo conjuntamente como una pieza integral única, también se podrían fabricar inicialmente como dos componentes separados que se unen juntos subsiguientemente por medio
15 de un ajuste mecánico y un adhesivo, sólo con adhesivo, o por otros medios de tal manera que los intentos subsiguientes de separación conduzcan a un deterioro significativo o a la destrucción de uno o del otro o de ambos. La unión podría ser por contacto directo entre el catéter y el módulo de control, o podrían existir uno o más componentes interpuestos entre ellos, tal como, por ejemplo, un casquillo adherido
20 sobre el catéter en el extremo para que el casquillo se una al catéter. Independientemente de si el contacto es directo o hay uno o más componentes interpuestos entre ellos, el catéter y el módulo de control se unen de una manera tal que los intentos de una separación subsiguiente resulten en un deterioro significativo o en la destrucción de uno u otro o de ambos. De acuerdo con ello, se dice que se han
25 “fundido” juntos.

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término “integral” refiriéndose al módulo de control y al conjunto de catéter como una unidad significa que los dos se han “fundido” juntos.

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término “conjunto de
30 catéter” significa el catéter incluyendo componentes tales como la agrupación de dispositivos de transmisión de luz, luces, conductores eléctricos, y cualesquiera otros elementos auxiliares.

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término “espesor” según se refiere a una dimensión de un LED hace referencia a la dimensión que podría
35 afectar al espesor del conjunto de catéter en la región circundante de la agrupación de

emisores de luz, cuando éstos son LED.

Las Figuras 1 y 2 ilustran un sistema 100 de transmisión de luz. El sistema 100 de transmisión de luz incluye un módulo de control 102 y un conjunto 104 de catéter que se extiende desde y está fundido al módulo de control 102.

5 El sistema 100 de transmisión de luz es un sistema de un solo uso, que es desechable después del único uso. Ni el módulo de control 102 ni el conjunto 104 de catéter están destinados a su reutilización. De ahí que, el sistema 100 de transmisión de luz incluya ciertas características de desactivación o autodestrucción para prevenir que el sistema se rehabilite, reacondicione o sea reutilizable de otro modo, como se describe con más detalle a continuación.

10 El módulo de control 102 incluye un interruptor 106 de puesta en marcha/parada para conectar y desconectar el sistema 100. El módulo de control 102 podría incluir además un interruptor 108 de pruebas o de diagnóstico, un panel 110 indicador de estado, y/o empuñaduras manuales 112 que se extiendan desde o estén dispuestas en el alojamiento 113 que contiene a los diversos componentes del módulo de control 102.. El panel 102 indicador de estado, por ejemplo, podría incluir una pluralidad de LED que se iluminasen o no se iluminasen dependiendo de una fase de operación del sistema 100.

15 La Figura 2 muestra el sistema 100 desde una vista opuesta a la primera vista lateral mostrada en la Figura 1. El módulo de control 102 incluye además un controlador 114 y una fuente de energía eléctrica 116. En una realización, el controlador 114 es un subsistema de control lógico programable (en adelante PLC) comprendido por unos circuitos de control y una memoria programable que está configurado para controlar una variedad de aspectos y características del sistema 100, algunas de las cuales se describen más adelante con mayor detalle. En una realización, la fuente de energía eléctrica 116 es una batería, por ejemplo, una batería de litio.

20 En una realización, el dispositivo incorpora una interfaz inalámbrica o con hilos que permite comunicación con un PC u otro dispositivo de programación cargado con software compatible de planificación de tratamiento que calcula los parámetros de tratamiento y los transmite al controlador de potencia por medio de la interfaz. Si se usa una interfaz inalámbrica, puede ser de cualquier tipo útil, incluyendo, sin carácter limitativo, diodos de infrarrojos, acoplamiento magnético de RF o de baja frecuencia, protocolo de comunicación Bluetooth®, y sistemas similares. El software para planificación de tratamiento podría proveer, entre otras cosas, reglajes de potencia

30

35

óptica, reglajes de programación de dosis suaves y de fraccionamiento de dosis suaves, como se describe más adelante con mayor detalle.

Se podría proveer un adhesivo en el lado del módulo de control 102 que mira al paciente para fijar el módulo al cuerpo de un paciente, si el módulo está destinado a fijarlo al paciente. Alternativamente, se podría adherir selectivamente un parche con adhesivo por las dos caras adherido al módulo de control y al paciente para sujetar el módulo al paciente.

La Figura 3 muestra el controlador 114 que tiene un subsistema de control 118 en comunicación con uno o más dispositivos de memoria 120. Uno o más buses 122 enlazan la fuente de energía 116, el subsistema de control 118, y un subsistema de iluminación 124 (Figura 5), que está instalado en el conjunto 104 de catéter. El controlador 114 suministra señales de control sobre el bus 122 para activar el subsistema de iluminación 124 y podría también tratar las señales recibidas sobre el bus 122 de un fotodiodo 162 (Figura 9), por ejemplo. El subsistema de control 118 puede adoptar una variedad de formas, por ejemplo uno o más microprocesadores, procesadores de señales digitales (en adelante DSP), red de compuerta programable de campo (en adelante FPGA) y/o circuitos integrados para aplicaciones específicas (en adelante ASIC).

Las memorias 120 podrían adoptar una variedad de formas, por ejemplo, una o más memorias de almacenamiento intermedio 128, registradores (que no se han mostrado), memorias de acceso aleatorio (en adelante RAM) 130, y/o memorias de sólo lectura (en adelante ROM) 132. La memoria de almacenamiento intermedio 128 podría almacenar temporalmente datos recibidos del subsistema de iluminación 124 hasta que el subsistema de control 118 esté listo para tratar los datos. Típicamente, la ROM 132 guardará persistentemente instrucciones y/o datos ejecutables por el subsistema de control 118. Típicamente, la RAM 130 guardará dinámicamente instrucciones y/o datos para uso por el subsistema de control 118.

Como se ha ilustrado en la Figura 4, el conjunto 104 de catéter tiene una parte proximal 134 y una parte distal 136 con respecto al módulo de control 102. Según se ha ilustrado en la Figura 5, la parte distal 136 del conjunto 104 de catéter incluye una agrupación 138 de transmisión de luz. En una realización, la agrupación 138 de transmisión de luz comprende una pluralidad de LED 140 en comunicación eléctrica por medio de un conector conductor 142 según la realización ilustrada. El conector conductor 142 se podría seleccionar de entre cualquier conductor adecuado que se pueda acomodar dentro de las dimensiones del catéter, por ejemplo: una barra

colectora que acople electrónicamente los LED al controlador 102; hilos flexibles; una película conductora o tinta conductora aplicadas a un sustrato, y elementos similares. Adicional o alternativamente, la agrupación 138 de transmisión de luz podría incluir reflectores Bragg para controlar mejor la longitud de onda de la luz que se tiene que
5 transmitir a las células objetivo.

El controlador 102 se podría programar para activar y desactivar los LED 140 de la agrupación 138 de transmisión de luz en una secuencia pulsada. Por ejemplo, los LED podrían formar dos mitades de la agrupación de luz que se pudieran conectar y desconectar con independencia. Alternativamente, el sistema se podría programar
10 para activar y desactivar selectivamente diferentes LED individuales o grupos seleccionados a lo largo de la longitud de la barra. De esta manera, se podría programar en el controlador 102 un protocolo de tratamiento, que por ejemplo cause que los LED se iluminen en una secuencia determinada, a un nivel de potencia particular durante un período seleccionado de tiempo. En consecuencia, mediante una
15 temporización selectiva de los impulsos de luz, el sistema descarga luz de acuerdo con un programa seleccionado de forma de excitación.

Sin estar vinculados por ninguna teoría, los solicitantes creen que, mediante la descarga de luz por impulsos, se mejora el rendimiento de la PDT, dado que al tejido tratado se le permite reoxigenarse durante los ciclos cuando la luz está apagada. Los
20 solicitantes creen además que la oxigenación de tejido durante la terapia se mejora por utilizar una frecuencia inferior. En una realización, la frecuencia de operación es de 50 Hz – 5kHz, y en otra realización, 50-70 Hz.

El conjunto 104 de catéter podría incluir opcionalmente un módulo 144 de desactivación y/o de destrucción según se ha mencionado anteriormente, como un
25 medio de inhabilitar el funcionamiento del sistema 100 si – y cuando – esté presente una condición determinada. Por ejemplo, el módulo 144 de desactivación podría causar que el sistema 100 se desconectase al menos temporalmente si se detectase una condición potencialmente perjudicial para un paciente y/o una condición potencialmente dañina para el sistema 100 (por ejemplo, sobrecalentamiento,
30 cortocircuito eléctrico, etc.). Adicionalmente, el módulo 144 de desactivación causa que el sistema 100 esté permanentemente inoperable después de un solo uso. La determinación de la duración del único uso se podría realizar mediante la utilización de un temporizador o de un tipo apropiado de detector tal como un detector térmico, de presión, de luz, u otro detector, por ejemplo. En una realización, el módulo 144 de
35 desactivación incluye un fusible químico, que, tras recibir una señal de desactivación,

funciona para destruir al menos una parte de una conexión conductora 146 que se extiende entre el controlador 102 y la agrupación 138 de transmisión de luz. Hay que hacer notar que, en ausencia del módulo 144 de desactivación, la conexión conductora 146 podría extenderse desde el módulo de control 102 hasta la agrupación 138 de transmisión de luz. Además, hay que hacer notar que la conexión conductora 146 podría ser estructuralmente similar al conector conductor 142 situado en la agrupación 138 de transmisión de luz. Aunque la Figura 5 muestra un ejemplo de un módulo 144 de desactivación para ubicarse dentro del catéter 104, por supuesto se podría ubicar en cualquier otro lugar, siempre que sea capaz de interrumpir la alimentación de energía eléctrica a la agrupación 138 de transmisión de luz.

Según una realización del presente invento, los circuitos de control incluyen además la posibilidad de descargar completamente o de cancelar la batería, para permitir la disposición segura del dispositivo. Esto reduce el riesgo de incendio y el coste, por ejemplo, para los hospitales que sean responsables de la recogida de dichos dispositivos. Aunque esto se podría realizar en cualquiera de una variedad de maneras, en una realización, se aplica una baja impedancia a través de la batería. Dicha cancelación se podría programar en el sistema para que se disparase automáticamente tras la ocurrencia de un evento seleccionado, o bien podría activarla el usuario. Para prevenir adicionalmente la reutilización del dispositivo, se puede configurar el software para que realice una función de auto-borrado al finalizar la terapia, dejando solamente trabajando a la función de descarga de la batería.. Por ejemplo, podría disparar un gusano o un virus que suprima la programación del software y que también elimine la posibilidad de reprogramación a través de la interfaz con un ordenador apropiadamente configurado, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente.

En una realización, el circuito de excitación es capaz de producir señales de excitación de corriente constante en corriente continua (cc) o en corriente alterna (ca) de onda cuadrada o de onda pulsada. Esto se realiza mediante la combinación de una fuente constante con una red de dirección programable de corriente que permite que el controlador 102 cambie selectivamente la forma de onda de excitación. Por ejemplo, la red de dirección se podría modular para lograr las diversas funciones descritas anteriormente, por ejemplo, produciendo la impedancia prevista hasta descargar totalmente la batería. Además, el uso de una excitación en ca. permite una conexión de dos hilos a los LED, reduciendo de ese modo el diámetro de la sección transversal del catéter, mientras que todavía permite el uso de dos fuentes de emisión adosadas

que cuando se combinan, producen un patrón de emisión cilíndrico de fuente de luz.

Por tanto, como se ha indicado anteriormente, el sistema 100 de transmisión de luz comprende un sistema desechable unitario de un solo uso para PDT. Hay que hacer notar que en ciertas realizaciones, el catéter se “funde” al módulo de control para formar una sola unidad integrada. Cualquier intento para desconectar el catéter en esta realización resulta en daños o bien al catéter, o bien al módulo, o a ambos.

De acuerdo con una realización, el sistema de transmisión de luz se usa conjuntamente con cualquier fármaco activado por luz de los que existen muchos conocidos en la técnica y algunos de los cuales se listan en la patente de EE.UU. Nº 10 7.015.240 que se ha incorporado completamente por referencia a los compuestos fotoactivos descritos. El fármaco activado por luz podría ser Talaporfin Sodium. El Talaporfin Sodium es un fotosensibilizador sintetizado químicamente, que tiene un espectro de absorción que presenta un pico máximo en 864 nm. En una realización, el Talaporfin Sodium se presenta como un polvo liofilizado para reconstitución. Cien 15 miligramos de Talaporfin Sodium se reconstituyen con 4 mililitros de solución isotónica de cloruro sódico estéril al 0,9%, para dar una solución en una concentración de 25 mg/ml.

Una dosis de Talaporfin Sodium se administra por vía intravenosa al paciente en 1 mg/kg, durante un período de 3 a 5 minutos. Después, durante o antes de la 20 administración de la composición fotoactiva seleccionada en una dosis apropiada, el catéter de luz se posiciona dentro de un paciente en una ubicación preseleccionada apropiada para tratar el tejido que se va a tratar. Preferiblemente, el catéter se inserta por vía transcutánea bajo el guiado de o bien ultrasonido, tomografía computerizada (en adelante CT) u otra técnica apropiada para la formación de imágenes para 25 asegurar la yuxtaposición apropiada de la agrupación 138 de transmisión de luz con respecto al tejido que se va a tratar.

El fármaco debe activarse con luz, y la energía luminosa se mide en este caso en julios (J) por centímetro de longitud de la agrupación de transmisión de luz. Análogamente, la fluencia de la luz se mide en milivatios (mW) por centímetro de 30 longitud de la agrupación de emisión de luz. Evidentemente, la cantidad de energía descargada dependerá de varios factores entre ellos: el agente fotoactivo utilizado, la dosis administrada, el tipo de tejido que se esté tratando, la proximidad de la agrupación de luz al tejido que se esté tratando, entre otros. La energía (E) descargada es el producto de la fluencia (F) por el período de tiempo (T) sobre el que 35 se descarga la fluencia: $E = F \times T$. La fluencia se podría descargar durante sólo una

fracción del tiempo de tratamiento, porque la agrupación de luz podría funcionar por impulsos, por ejemplo en una frecuencia como 60 Hz, o se podría controlar mediante un patrón de temporización. Un ejemplo de un patrón de temporización es aquel en el que la agrupación está a plena fluencia durante 20 segundos, luego desconectada durante 10 segundos en un ciclo repetitivo. Por supuesto, se podrían usar cualquier patrón y cualquier ciclo que se espere que sean útiles en una intervención particular. El módulo de control es programable en muchas realizaciones para dicha descarga fraccionada de luz.

De acuerdo con una realización, entre quince minutos y una hora después de la administración de Talaporfin Sodium, se descarga a la zona de tratamiento energía luminosa en el intervalo comprendido entre aproximadamente 50 y alrededor de 1.000 J/cm de fluencia de agrupación de luz en el intervalo desde aproximadamente 5 hasta alrededor de 50 mW/cm de agrupación de luz. Como podría esperarse, la ecuación indicada anteriormente que relaciona la energía, el tiempo y la fluencia juega un papel en la selección de la fluencia y energía descargadas. Por ejemplo, dependiendo del paciente, se podría seleccionar como adecuado un determinado período de tiempo. Además, la naturaleza del tratamiento podría dictar la energía requerida. Por tanto, la fluencia se determina entonces por la fórmula $F = E/T$. La agrupación de transmisión de luz debería ser capaz de proveer esa fluencia en el período de tiempo asignado. Por ejemplo, si se debe descargar a la zona de tratamiento un total de 200 J/cm de agrupación de luz a 20 mW/cm de agrupación de luz, entonces el período de tratamiento es aproximadamente 2,8 horas.

En realizaciones del invento, el módulo de control es programable para estos tipos de cálculos (o las relaciones se podrían hacer por “conexión fija” o “retirada” en el controlador) y puede configurar un período T de tratamiento después del cual el dispositivo se desconecte automáticamente y termine el tratamiento.

En una realización, los LED provistos en el conjunto de catéter emiten luz con una longitud de onda de pico en $660 \text{ nm} \pm 5 \text{ nm}$. Más del 80% de la potencia de salida está dentro de $\pm 20 \text{ nm}$ de la longitud de onda de pico, es decir, el catéter de luz emite luz en una longitud de onda de aproximadamente 640-680 nm. El ancho de banda espectral de los LED provee un solape significativo con la curva de absorción del Talaporfin Sodium en la región de 660 nm. La fórmula estructural del Talaporfin Sodium se muestra en la Figura 11.

Para asegurar que el protocolo de tratamiento se ejecuta según se desee una vez iniciado, los circuitos de control se podrían programar de manera que impidan la

interferencia de un paciente. Por ejemplo, los mandos se podrían enclavar una vez que se ha iniciado el tratamiento, permitiendo sólo al facultativo detener el tratamiento, por ejemplo, por medio de un código, por ejemplo, pulsando una combinación o una serie de botones en el controlador.

5 Típicamente, una agrupación de transmisión de luz se encapsula en una composición de polímero, para proteger a los LED, a fin de proteger el tejido contra el contacto directo con los LED, y para permitir una modulación apropiada de la luz emitida. Para las agrupaciones de luz de muy poco espesor del invento, que son fuertes y todavía flexibles, es importante la selección de un polímero apropiado. Debe
10 ser segura para su inserción en el cuerpo de un paciente, y suficientemente fuerte y flexible para presentar poco riesgo de rotura. Además, no debería interferir con la transmisión de luz en la longitud de onda necesaria para activar el agente fotoactivo. Uno de dichos polímeros es la resina epoxídica de calidad médica 301-2FL comercializada por Epoxy Technology de Billerica, Massachussetes. Otros polímeros
15 de calidad médica, tras las pruebas, podrían satisfacer también estos requisitos.

La Figura 6 presenta una vista detallada de la parte distal 136 del conjunto 104 de catéter y, en particular, muestra una vista detallada de la agrupación 138 de transmisión de luz encapsulada mediante un primer encapsulante primero o interior 148 que tiene un primer índice de refracción η_1 y sobremoldeada mediante un
20 encapsulante segundo o exterior 150 que tiene un segundo índice de refracción η_2 . Se entiende que el “índice de refracción”, tal como se usa en la presente memoria, es el factor por el que la velocidad de fase de la radiación electromagnética se decelera con respecto a un vacío, y usualmente se identifica por el símbolo griego η .

Una solución para encapsular los LED que comprenden la agrupación 138 de
25 transmisión de luz es seleccionar el primer índice de refracción η_1 del encapsulante interior 148 para que sea aproximadamente igual, o exactamente igual, a un índice de refracción para el material de sustrato que se use en la construcción de los LED 140. Algunos de los materiales de sustrato más comúnmente conocidos para los LED son el GaN, el AlGaN, el InGaN, el AlInGap y/o el AlInGaN. En una realización, el
30 encapsulante interior tiene un índice de refracción de 1,51-2,0, y más particularmente en una realización, es 1,51. El encapsulante interior se construye típicamente de un material sustancialmente transparente que permita la transmisión de luz a través del mismo, tal como un material epoxídico óptico u otro tipo de material de polímero flexible o de un material termoplástico.

35 Según una realización del presente invento, el segundo índice de refracción η_2

se selecciona para que sea aproximadamente igual a un índice de refracción de las células objetivo del tejido circundante. En una realización, el segundo índice de refracción η_2 del encapsulante exterior 150 se selecciona para que sea menor que el primer índice de refracción η_1 del encapsulante interior 148. Hay que hacer notar que es prácticamente difícil casar totalmente o casar sustancialmente el segundo índice de refracción η_2 del encapsulante exterior 150 con el índice de refracción de las células objetivo, por tanto el objetivo es al menos casar el segundo índice de refracción η_2 del encapsulante exterior 150 para que sea lo más prácticamente aproximado que sea posible al índice de refracción de las células objetivo. En una realización, el encapsulante exterior tiene un índice de refracción de 1,33-1,5. En una realización, un espesor máximo o dimensión exterior máxima de la agrupación encapsulada de transmisión de luz es de 0,5 a aproximadamente 5,0 mm (0,02 a aproximadamente 0,2 pulgadas). Sin embargo, se prefiere que la dimensión exterior debería estar en el intervalo desde aproximadamente 0,8 hasta alrededor de 1,5 mm (aproximadamente 0,03 hasta alrededor de 0,06 pulgadas), y con máxima preferencia aproximadamente 1,2 mm (alrededor de 0,47 pulgadas).

Así, en una realización, la agrupación 138 de transmisión de luz transmite la luz emitida de los LED 140 a las células objetivo efectuando una transición de la luz por medio de índices selectivos de refracción, tal como desde un primer índice de refracción η_1 del encapsulante interior 148 hasta un segundo índice de refracción η_2 del encapsulante exterior 150. Mediante la provisión al catéter de un gradiente de índices de refracción según el presente invento, la luz se podría dirigir con ventaja con más precisión y/o con más rendimiento hacia las células objetivo.

Mostrado esquemáticamente en la Figura 6 y según al menos una realización, el encapsulante exterior 150 incluye una superficie desbastada, atacada al ácido, y/o revestida 152, a la que en general se hará referencia en la presente memoria como una superficie desbastada. Un objetivo para desbastar la superficie 152 del encapsulante exterior 150 es disminuir ventajosamente una cantidad de reflectancia de la luz que se está transmitiendo a través del medio del encapsulante exterior 150. A su vez, esto permite que llegue más luz a las células objetivo en lugar de reflejarse internamente de retorno a la agrupación 138 de transmisión de luz. Otro objeto para desbastar la superficie 152 podría causar ventajosamente que el extremo distal 136 del conjunto 104 de catéter sea más detectable dentro del paciente. Por ejemplo, la superficie desbastada, atacada al ácido, y/o revestida se podría detectar con más facilidad cuando se emplean ciertas técnicas de formación de imágenes, tales como

una técnica de ultrasonidos y/o una técnica de formación de imágenes sónicas.

En una realización, la superficie 152 de un paquete de LED 140 ubicada en el extremo distal 136 del conjunto 104 de catéter se ha revestido mediante la aplicación de un revestimiento de polímero ecogénico. En otra realización, unos signos radio-opacos tales como, por ejemplo, aros metálicos o tiras se disponen en el extremo proximal de la barra de luz para aumentar la radio-opacidad. En todavía otra realización, la superficie 152 se ha desbastado mediante la inyección de burbujas de gas justo debajo de la superficie 152. Nótese que la superficie 152 se podría desbastar mediante una cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas o sus equivalentes y/o alguna combinación de las mismas.

La Figura 7 representa esquemáticamente una técnica de disponer un par de LED 140 de la pluralidad de LED 140 de la agrupación 138 de transmisión de luz en una configuración de chip invertido para disminuir o reducir el perfil de sección transversal y/o el espesor máximo del conjunto 104 de catéter. Un chip invertido es un tipo de montaje de circuito integrado (en adelante IC) que no requiere una ligazón de cableado convencional entre el chip y el sustrato que tiene una traza conductora, por ejemplo. En su lugar, se depositan cordones soldados en los soportes del chip y el chip se monta al revés en/sobre el sustrato, de ahí el término “chip invertido”. El chip invertido se podría encapsular como se ha descrito anteriormente. A la disposición de montaje de chip se hace referencia también como conexión de chip de colapso controlado (C4) o ataque de chip directo (en adelante DCA).

En la realización mostrada en la Figura 7, los LED 140 están en comunicación con la fuente de energía 116 por medio de las trazas conductoras 154, que a su vez están conectadas eléctricamente a unas protuberancias soldadas (que no se han mostrado) 154, formadas sobre un material de sustrato 156 de los LED. En una realización, las dimensiones de los LED son menores que - o iguales a - 0,3 mm x 0,3 mm (0,012” x 0,012”). En otras realizaciones, al menos una dimensión de los LED es menor que - o igual a - 0,25 mm (0,010”), permitiendo la utilización de LED tanto cuadrados como rectangulares. Las dimensiones de los LED son importantes en este tipo de disposición, porque ellas, junto con el espesor del material de encapsulación, dictan hasta cierto punto el mínimo espesor exterior del catéter. En otras disposiciones de LED, donde los LED no están adosados, como en diseño de chip invertido, la dimensión de los LED también es importante pero al menos el espesor de la agrupación no es duplicado por la configuración adosada.

La Figura 8 muestra una vista en planta desde arriba del sistema 100 de

transmisión de luz, de acuerdo con una realización ilustrada. El módulo de control 102 incluye el interruptor de puesta en marcha/parada 106, el panel 110 indicador de estado, el controlador 114, y la fuente de energía eléctrica 116, como se ha descrito anteriormente. Además, el módulo de control 102 está dotado de un respaldo que es
5 un parche adhesivo 158. Este parche 158 permite que el sistema 100 de transmisión de luz esté al menos temporalmente fijado a un paciente durante el tratamiento de la PDT.

En la realización ilustrada, el sistema 100 de transmisión de luz incluye una guía de ondas 160 de fibra óptica que se extiende desde el controlador 114 hasta el
10 extremo distal 136 del conjunto 104 de catéter. La guía de ondas 160 de fibra óptica recibe al menos algo de luz que se refleja de las células objetivo y luego transmite esa luz a un fotodiodo (que no se ha mostrado) que está instalado cerca o en la proximidad del controlador 114. El fotodiodo está en comunicación con circuitos electro-ópticos para procesar la luz recibida. Dependiendo de los resultados del procesamiento de la
15 luz recibida, el controlador 114 podría ajustar diversos aspectos del sistema 100 para aumentar y/u optimizar la luz que se esté transmitiendo a las células objetivo.

La Figura 9 presenta una realización alternativa del sistema 100 de transmisión de luz que incluye también una guía de ondas 160 de fibra óptica situada en el extremo distal 136 del conjunto 104 de catéter. Similarmente a la realización anterior,
20 la guía de ondas 160 de fibra óptica recibe al menos algo de luz que se refleja desde las células objetivo y luego transmite esa luz a un fotodiodo 162 que está también situado en el extremo distal 136 del conjunto 104 de catéter. El fotodiodo 162 envía entonces una señal 164 al controlador 114. La señal 164 se ha representado esquemáticamente por la línea de trazos designada por 164 en la Figura 9, pero hay
25 que hacer notar que la señal podría desplazarse de acuerdo con una variedad de medios de transmisión, por ejemplo, sobre hilos, cables, de forma inalámbrica, etc. La señal 164 podría portar información relacionada con las características de la luz que se esté transmitiendo hacia las células objetivo, características tales como la fuerza, intensidad, rendimiento, estado de conexión/desconexión o de bloqueo, y/o alguna
30 otra característica de la luz transmitida. Tras el procesamiento de la señal 164, el controlador 114 podría ajustar diversos aspectos del sistema 100 para aumentar y/u optimizar la luz que se esté transmitiendo a las células objetivo. De acuerdo con ello, un objeto de la guía de ondas 160 de fibra óptica y del correspondiente fotodiodo 162 es la provisión de una cantidad de realimentación al controlador 114 para la
35 optimización en tiempo real y/o el ajuste de la luz que se esté transmitiendo hacia las

células objetivo durante una sesión de tratamiento con PDT.

La Figura 10 muestra una vista en corte transversal de una realización de un conjunto de catéter, que está formado de dos estratos concéntricos de material. Una primera luz opcional 166 está situada en el encapsulante interior 148 y una segunda luz opcional 168 está situada en el encapsulante exterior 150 de la parte distal 136 del conjunto 104 de catéter que está destinada para su inserción en el cuerpo del paciente. Las luces se podrían extender a lo largo de una longitud del conjunto de catéter para permitir la comunicación para paso de fluidos entre el exterior y el interior del cuerpo del paciente. Se podrían incorporar una, dos o más luces al conjunto 104 de catéter en cualquiera de los dos o en ambos encapsulantes interior y exterior 148, 150 dependiendo de cómo y dónde se use el sistema 100 de transmisión de luz.

En la realización ilustrada, la primera luz opcional 166 es una luz de lavado a presión para proveer un fluido salino o de otro tipo para el lavado a presión de las células objetivo y /o de la región que circunda al conjunto 104 de catéter antes, durante y después del tratamiento. La primera luz 166 se extiende a través del conjunto 104 de catéter y podría instalarse en comunicación para paso de fluidos con una fuente salina. Se pueden incluir aditivos en el fluido de lavado a presión para mejorar la transmisión de la luz y la dispersión con respecto a las células objetivo. El lavado a presión con un fluido salino se podría usar también como un medio para disipar el calor generado por los LED.

Adicionalmente,, la segunda luz opcional 168 es una luz auxiliar para proveer sustancias distintas a los fluidos de lavado a presión a las células objetivo. Por ejemplo, la segunda luz opcional 168 podría proveer GELFOAM® (un producto de la casa Pharmacia Corp, de Kalamazoo, Michigan) y/o pegamento de fibrina para controlar hemorragias, por ejemplo, en la región de las células objetivo. Hay que hacer notar que, si el conjunto 104 de catéter incluye solamente la primera luz 166, entonces la primera luz 166 se podría configurar para descargar diferentes tipos de sustancias durante diferentes instantes del tratamiento. Por ejemplo, la primera luz 166 podría descargar un fluido salino para lavar a presión la zona circundante a las células objetivo (es decir, eliminar la sangre de las células objetivo) justo antes de que comience el tratamiento e inmediatamente después que haya terminado. En cualquier momento antes, durante, o después del tratamiento, la primera luz 168 podría descargar también una cantidad de GELFOAM® o de pegamento de fibrina a la zona que rodea las células objetivo para ayudar a controlar la hemorragia.

El conjunto 104 de catéter se podría insertar en un paciente por medio de una

vaina quirúrgica retirable.

En la Figura 12, un introductor 199 incluye un trócar 200 y una vaina que se puede pelar y retirar 201. Aunque algunas vainas convencionales se podrían pelar y retirar desde un extremo muy proximal de la vaina, ello no es posible si el extremo proximal de la vaina está contenido dentro de una válvula Touhy-Borst 203, tal como en la configuración mostrada en la Figura 12. Sin embargo, es beneficioso y necesario que se pueda pelar el catéter cuando se retire del paciente, por ejemplo, en el caso en que una distancia entre el cuerpo del paciente y la válvula no sea suficiente larga para acomodar la longitud de la vaina que deba extraerse para dejar al descubierto el conjunto 104 de catéter que contiene los LED.

Esta función se proporciona mediante la provisión de una empuñadura 204 justo distal a un primer acoplamiento luer 202 y válvula 203, que, cuando se ágata con la mano y se tira de ella, aplicando de ese modo una fuerza a la empuñadura y a la vaina en una dirección a alejarse de un eje longitudinal de la vaina, la vaina 201 se escinde y se pela separándose del catéter 104 mientras que la vaina 201 se retira lentamente del paciente, y el catéter 104 permanece estacionario. Alternativamente, se proveen más de una empuñadura, por ejemplo dos empuñaduras de forma de ala que se extienden hacia fuera ,de las que se puede tirar separándolas una de otra para escindir la vaina. En una variante, las empuñaduras están formadas integralmente con la vaina. En una realización, la vaina está formada de un material de polímero flexible que tiene un diámetro exterior de aproximadamente 2,0 mm (0,08") o menor, y una luz dimensionada para recibir el catéter en el interior de la misma, cuya luz tiene un diámetro interior de aproximadamente 1,5 mm (0,06") o menor. Además, la vaina se podría usar para controlar la longitud del catéter 104 y de una fuente luminosa en relación de asociación que queda al descubierto dentro del tejido. Esto se lleva a cabo tirando de la vaina 201 de retorno durante una distancia determinada. La vaina podría tener unas marcas visibles al usuario para indicar la profundidad de inserción y también para indicar al facultativo qué longitud de vaina se ha extraído al paciente y cuánto tramo del catéter contenido en la misma ha quedado al descubierto. De esta manera, se podría usar un catéter de una longitud conocida para tratar tejido con más eficacia independientemente de la ubicación del tejido debajo de la superficie de una piel, y para tratar masas de tejido de diversos tamaños mediante el control de la longitud del catéter que queda al descubierto.

En las Figuras 14 a 16, se ha provisto un trócar 200 con un primer acoplamiento luer o tapón 202 y un segundo tapón luer 206. Según se ha ilustrado en

la Figura 15, el trócar está enclavado sobre la vaina 201, estando fijado el primer tapón luer 202 a la aguja del trócar en un extremo proximal. El segundo tapón luer 206 está enclavado o acoplado al primer tapón luer 202, por medio de un tubo de película delgada 207. Cuando el trócar 200 se retira del paciente, se separan los tapones luer primero y segundo. Mientras que el primer tapón luer 202 permanece en el extremo proximal de la aguja del trócar, el segundo tapón luer 208 permanece acoplado con el luer hembra en la vaina 201. A medida que el trócar se desliza fuera de la vaina, el tubo 207 de película delgada se expande y extiende para contener a la aguja y a cualquier tejido adherido, como se ha ilustrado en la Figura 16. Cuando está totalmente retirado, el segundo tapón luer 206 blindo la punta afilada del trocar 200. Por tanto, dicho trócar ayuda a minimizar el contacto entre el facultativo y cualquier tejido o sangre del paciente y la punta afilada del trócar.

Las Figuras 17 y 18 ilustran un conjunto de descarga 300 que incluye una aguja 310 que tiene una luz central 312 que recibe a un alambre 320 de guiado. La aguja 310 puede ser una aguja de trócar u otro dispositivo adecuado para la colocación del alambre de guiado 320. El alambre de guiado se extiende a través de la aguja 310 de tal manera que una punta distal 330 del alambre de guiado se extienda hacia fuera desde el extremo distal 308 de la aguja 310.

Para descargar un conjunto de catéter, se puede insertar la punta distal 308 de la aguja 310 en el cuerpo del paciente. El alambre de guiado 320 se puede colocar en la aguja 310 antes, durante o después de la inserción de la aguja 310. En algunas realizaciones, la punta distal 330 de alambre de guiado es guiada a lo largo de la luz 312 a través de la aguja 310 hasta una posición próxima a la ubicación del tejido objetivo. Luego se retira la aguja 310 del paciente, preferiblemente mientras se mantiene la punta distal 330 de alambre de guiado dentro del paciente. En algunas realizaciones, la punta distal 330 de alambre de guiado se mantiene sustancialmente estacionaria mientras la aguja se desliza en dirección proximal sobre el alambre de guiado 320 y se retira del paciente.

Una vez colocado en el paciente, el alambre de guiado 320 define un camino de descarga para avanzar al conjunto de catéter al tejido objetivo. El alambre de guiado 320 se puede usar para descargar al menos una parte de extremo del conjunto de catéter al interior del cuerpo del paciente. El alambre de guiado 320 se puede usar para descargar una parte sustancial del conjunto de catéter al interior del cuerpo del paciente.

Se puede usar una composición fotoactiva en combinación con el conjunto de

descarga 300. Por ejemplo, se puede administrar una dosis efectiva de una composición fotoactiva al paciente antes, durante y/o después de insertar la aguja 310 y/o el alambre de guiado 320 en el interior del paciente.

Por tanto, de acuerdo con el presente invento, se provee un catéter de un solo uso, independiente integrado, y desechable, que integra una fuente de energía eléctrica y circuitos de control. Los parámetros de funcionamiento se podrían programar en el módulo independiente, o bien se podrían programar de forma inalámbrica, permitiendo al usuario flexibilidad en el uso del catéter de luz para un tratamiento particular. Teniendo unos circuitos que incluyan una característica de cancelación de batería, el dispositivo está instalado con seguridad tras la finalización del uso único. En estas condiciones, el dispositivo de tratamiento de luz del presente invento es completamente independiente, estéril y programable aportando numerosas ventajas sobre los sistemas convencionales. Además, se entenderá que para facilidad de uso, los diversos componentes del sistema descrito en la presente memoria se podrían envasar en un equipo quirúrgico estéril. Por ejemplo, como mínimo el módulo de control, el catéter, la barra de luz, y la vaina quirúrgica que incluye el trócar están contenidos en un envase estéril para uso del facultativo. El equipo podría incluir adicional o alternativamente el fármaco.

En algunas realizaciones, un dispositivo de un solo uso incluye un módulo de control herméticamente cerrado, un conjunto de catéter, y un sistema de cancelación de energía. El módulo de control herméticamente cerrado incluye una fuente de energía eléctrica y unos circuitos programables. El conjunto de catéter se extiende desde el módulo de control y está “fundido” al mismo con el fin de formar una unidad integral. El conjunto de catéter incluye una agrupación de dispositivos de transmisión de luz que están en comunicación eléctrica con la fuente de energía. Un sistema de cancelación de energía está en comunicación con la fuente de energía con el fin de cancelar selectivamente la energía de la fuente de energía.

En algunas realizaciones, el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior desde aproximadamente 0,8 mm hasta alrededor de 1,5 mm. En otras realizaciones, el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior de aproximadamente 1,2 mm. En algunas realizaciones, los dispositivos de transmisión de luz son unos LED que tienen una dimensión en el intervalo de tamaños desde aproximadamente 0,152 mm hasta alrededor de 0,304 mm

En algunas realizaciones, la agrupación comprende una agrupación de LED. La agrupación es capaz de emitir desde aproximadamente 5 mW hasta alrededor de 50

mW por centímetro de longitud de agrupación. En algunas realizaciones, el módulo de control está configurado para pulsar la agrupación de emisores de luz de acuerdo con una frecuencia o según un patrón temporizado. En algunas realizaciones, los dispositivos de transmisión de luz emiten aproximadamente un 80% de luz dentro de un intervalo de 20 nm alrededor de una longitud de onda de activación de una composición fotoactiva. En algunas realizaciones, la longitud de onda de activación es aproximadamente 664 nm.

El dispositivo incluye también un módulo de desactivación, que está situado o bien en el módulo de control o bien en el catéter. El módulo de desactivación incluye circuitos electrónicos o un fusible químico. En algunas realizaciones, el módulo de control está herméticamente cerrado y carece de un acceso para recargar la fuente de energía o de capacidad de recarga por inducción. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación de energía no es recargable.

En algunas realizaciones, una pluralidad de signos radio-opacos están en relación de asociación con una parte del conjunto de catéter que se inserta en el cuerpo de un paciente cuando el dispositivo está en uso.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye un parche adhesivo en el lado del módulo de control que mira al paciente para adherir el módulo de control a un paciente.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye un primer material que circunda al menos una parte de la agrupación de transmisión de luz. El primer material tiene un primer índice de refracción. Un segundo material tiene un segundo índice de refracción y rodea al primer material. El segundo índice de refracción es menor que el primer índice de refracción. En algunas realizaciones, el primer índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,51 y alrededor de 2,0, y el segundo índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,33 y alrededor de 1,5.

En algunas realizaciones, la agrupación de transmisión de luz está encapsulada dentro del conjunto de catéter. La agrupación de transmisión de luz está en comunicación eléctrica con la fuente de alimentación de energía y tiene una frecuencia operativa en el intervalo comprendido entre aproximadamente 50 Hz y alrededor de 5 kHz.

De acuerdo con el invento, un dispositivo incluye un módulo de control herméticamente cerrado, un conjunto de catéter flexible, y un módulo de desactivación. El módulo de control herméticamente cerrado incluye una fuente de

energía eléctrica y unos circuitos electrónicos en comunicación eléctrica con la fuente de energía. El conjunto de catéter flexible se extiende desde el módulo de control y forma una unidad integral con el módulo de control. El conjunto de catéter incluye también una agrupación de dispositivos de transmisión de luz. El módulo de desactivación inhabilita selectivamente al dispositivo.

En algunas realizaciones, el módulo de desactivación incluye circuitos electrónicos o un fusible químico. Los circuitos electrónicos o el fusible químico se pueden disparar con el fin de inhabilitar al módulo de control. En algunas realizaciones, el módulo de desactivación incluye circuitos electrónicos que están configurados para inhabilitar selectiva y temporalmente los mandos del módulo de control. En algunas realizaciones, el módulo de desactivación está instalado en el conjunto de catéter. Cuando está activado, el módulo de desactivación incluye un fusible químico, que está configurado para interrumpir la comunicación eléctrica desde la fuente de energía a los dispositivos de transmisión de luz del conjunto de catéter.

En algunas realizaciones, los dispositivos de transmisión de luz son LED en el intervalo de tamaños comprendido entre aproximadamente 0,152 mm y alrededor de 0,304 mm. La agrupación provee desde aproximadamente 20 mW hasta alrededor de 60 mW por centímetro de longitud de agrupación, cuando el dispositivo está en uso.

En algunas realizaciones, un primer material rodea al menos una parte de la agrupación de transmisión de luz. El primer material tiene un primer índice de refracción. Un segundo material tiene un segundo índice de refracción. El segundo material rodea al primer material. El segundo índice de refracción es menor que el primer índice de refracción. En algunas realizaciones, el primer índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,51 y alrededor de 2,0, y el segundo índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,33 y alrededor de 1,5.

En algunas realizaciones, el conjunto de catéter incluye al menos una luz que se extiende según una longitud del conjunto de catéter. La al menos una luz está destinada a transmitir un fluido entre una ubicación exterior al cuerpo de un paciente y una ubicación dentro del cuerpo del paciente cuando el dispositivo está en uso.

En algunas realizaciones, la agrupación de transmisión de luz está encapsulada dentro del conjunto de catéter y está en comunicación eléctrica con la fuente de alimentación de energía. La agrupación tiene una frecuencia operativa en el intervalo comprendido entre aproximadamente 50 Hz y alrededor de 5 kHz.

En algunas realizaciones, el módulo de control está configurado para pulsar la

agrupación de luz de emisores de luz de acuerdo con una frecuencia o con un patrón temporizado.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye una pluralidad de signos radio-opacos que están en relación de asociación con una parte del conjunto de catéter que se inserta en el cuerpo de un paciente cuando el dispositivo está en uso.

En algunas realizaciones, el dispositivo incluye un parche adhesivo en el lado del módulo de control que mira al paciente para adherir el módulo de control a un paciente.

En algunas realizaciones, el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior desde aproximadamente 0,8 mm hasta alrededor de 1,5 mm. En otras realizaciones, el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior de aproximadamente 1,2 mm.

En algunas realizaciones, el módulo de control está herméticamente cerrado y carece de accesos para recargar la fuente de alimentación de energía o de capacidad de recarga por inducción. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación no es recargable.

Se describe también un equipo quirúrgico envasado y estéril para administrar terapia fotorreactiva a un paciente. El equipo incluye un módulo de control herméticamente cerrado, de un solo uso y portátil, y un conjunto de catéter de un polímero flexible. El módulo de control tiene una fuente de energía y unos circuitos de control en comunicación eléctrica con la fuente de alimentación de energía. El conjunto de catéter se extiende desde un primer extremo hasta el segundo extremo. El primer extremo del conjunto de catéter está “fundido” al módulo de control. Una agrupación de transmisión de luz está encapsulada en el segundo extremo. La agrupación de transmisión está en comunicación eléctrica con la fuente de alimentación de energía. La agrupación de transmisión incluye una pluralidad de LED. El conjunto de catéter tiene una dimensión exterior desde aproximadamente 0,8 mm hasta alrededor de 1,5 mm, y los LED tienen una altura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,152 mm hasta alrededor de 0,304 mm. El equipo incluye además una vaina quirúrgica y un recipiente. La vaina quirúrgica incluye una luz destinada a recibir al conjunto de catéter y está formada de un material de polímero flexible. La vaina tiene una luz de un diámetro interior dimensionado para recibir una parte del conjunto de catéter. El recipiente incluye una cantidad de un agente fotorreactivo de cloro mono_L- aspartato suficiente para administrar una sola dosis a un paciente. Al menos el módulo de control, el conjunto de catéter, y la vaina quirúrgica están contenidos en un envase estéril.

El equipo podría incluir además un módulo de descarga para descargar selectivamente la fuente de energía con el fin de impedir la reutilización del módulo de control tras un único uso.

El módulo de desactivación podría incluir circuitos electrónicos o un fusible químico. El módulo de desactivación se puede disparar para inhabilitar al módulo de control.

El equipo podría incluir además un trócar encerrado dentro de un envase estéril.

En algunas realizaciones, el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior desde aproximadamente 0,8 mm hasta alrededor de 1,5 mm. En otras realizaciones, el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior de aproximadamente 1,2 mm.

En algunas realizaciones, los dispositivos de transmisión de luz son LED que tienen una dimensión en el intervalo de tamaños desde aproximadamente 0,152 mm hasta alrededor de 0,304 mm. En algunas realizaciones, la agrupación incluye una agrupación de LED. La agrupación es capaz de emitir desde aproximadamente 5 mW hasta alrededor de 50 mW por centímetro de longitud de agrupación. En algunas realizaciones, la agrupación incluye LED que proveen desde aproximadamente 20 mW hasta alrededor de 50 mW por centímetro de longitud de agrupación, cuando el dispositivo está en uso.

En algunas realizaciones, el módulo de control está herméticamente cerrado y carece de accesos para recargar la fuente de energía o de capacidad de recarga por inducción. En algunas realizaciones, la fuente de energía no es recargable. En algunas realizaciones, una pluralidad de signos radio-opacos están en relación de asociación con una parte del conjunto de catéter que se inserta en un cuerpo de un paciente cuando el dispositivo esté en uso.

En algunas realizaciones, el equipo comprende además un primer material que rodea al menos una parte de la agrupación de transmisión de luz. El primer material tiene un primer índice de refracción. Un segundo material tiene un segundo índice de refracción y rodea al primer material. El segundo índice de refracción es menor que el primer índice de refracción. En algunas realizaciones, el primer índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,51 y alrededor de 2,0, y el segundo índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,33 y alrededor de 1,5.

En algunas realizaciones, el conjunto de catéter incluye al menos una luz que se extiende según una longitud del conjunto de catéter. La al menos una luz está

destinada a transmitir un fluido entre una ubicación exterior al cuerpo de un paciente y una ubicación dentro del cuerpo del paciente cuando el dispositivo está en uso.

En algunas realizaciones, la vaina incluye una línea de partición introducida a lo largo de su longitud. La vaina tiene también un miembro que se extiende hacia fuera que está configurado para agarrarlo con la mano y tirar de él con el fin de escindir la línea a lo largo de la línea de partición.

En algunas realizaciones, el recipiente incluye una cantidad suficiente de cloro mono- L- aspartilo para una dosis de al menos 1,01 mg/kg de masa corporal del paciente.

Se describe también un método de administrar terapia fotorreactiva para tratar tejido anormal de un paciente humano o no humano. El método incluye identificar una ubicación de tejido anormal a tratar. Un trócar se inserta por vía transcutánea en el cuerpo del paciente. El trócar está instalado dentro de una vaina quirúrgica. La vaina es guiada hasta una posición próxima a la ubicación del tejido anormal. Entonces se retira el trócar de la vaina mientras se retiene la vaina en una posición prevista. Se administra al paciente una dosis efectiva de una composición fotoactiva. Al menos una parte de extremo de un conjunto de catéter se podría insertar en la vaina y tiene una agrupación de transmisión de luz. El conjunto de catéter se funde a un módulo de control de un solo uso herméticamente cerrado. El módulo de control tiene una fuente de alimentación de energía y unos circuitos de control configurados para ejecutar un protocolo de tratamiento. El módulo de control se activa tras confirmar la situación de la agrupación de transmisión de luz del conjunto de catéter con respecto al tejido anormal que se va a tratar. El tratamiento con luz termina automáticamente después de un período de tratamiento predeterminado.

El módulo se podría activar mediante la activación de la agrupación de transmisión de luz para descargar aproximadamente 50 hasta alrededor de 1.000 J/cm de longitud de agrupación en aproximadamente 5 hasta alrededor de 50 mW/cm de longitud de agrupación hasta la ubicación seleccionada sobre un período desde aproximadamente 15 minutos hasta alrededor de 60 horas. El módulo se podría activar también mediante la activación de la agrupación de transmisión de luz para descargar desde aproximadamente 50 hasta alrededor de 500 J/cm de longitud de agrupación en aproximadamente 20 hasta alrededor de 50 mW/cm de longitud de agrupación.

El módulo de control y/o el conjunto de catéter se inhabilitan automática y permanentemente tras la terminación del tratamiento. En algunas realizaciones, la fuente de energía eléctrica se drena automáticamente tras la terminación automática.

Se podría descargar un fluido a través de una luz del conjunto de catéter desde una ubicación externa al paciente hasta una ubicación dentro del paciente. Se podría descargar GELFOAM ® o pegamento de fibrina a través de la luz..

Los mandos provistos en el módulo de control se podrían inhabilitar selectiva y temporalmente durante un período de tiempo predeterminado que esté activada la agrupación de transmisión de luz.

La parte de extremo del conjunto de catéter podría tener una dimensión exterior de aproximadamente 1,2 mm.

La etapa de administrar un agente fotoactivo podría incluir administrar cloro e6 mono-L-aspartilo. El agente fotoactivo se administra a aproximadamente 1,0 mg/kg de masa corporal de paciente.

La agrupación se podría activar para producir el 80% de energía a una longitud de onda de 664 nm +/- 20 nm.

Se podría usar un aparato de formación de imágenes capaz de formar la imagen de la posición del trocar para guiar al conjunto de catéter. El aparato de formación de imágenes se podría usar para confirmar la posición del conjunto de catéter.

Se describe también un método de administrar terapia fotoactiva para tratar tejido objetivo de un paciente humano o no humano . El método incluye identificar una ubicación de tejido objetivo que se vaya a tratar. Una aguja se inserta por vía transcutánea en el cuerpo de un paciente. La aguja tiene una luz central dimensionada para alojar un alambre de guiado. La aguja guía también a una punta distal de alambre de guiado hasta una posición próxima a la ubicación del tejido objetivo. La aguja se retira del paciente al mismo tiempo que se retiene en posición a la punta del alambre de guiado. Se administra una dosis efectiva de una composición fotoactiva al paciente antes, durante y/o después de insertar la aguja. Al menos una parte de extremo de un conjunto de catéter es guiada por medio del alambre de guiado al interior del cuerpo del paciente. El conjunto de catéter se "funde" a un módulo de control de un solo uso herméticamente cerrado. El módulo de control incluye una fuente de alimentación de energía eléctrica y unos circuitos de control configurados para ejecutar un protocolo de tratamiento. La parte de extremo del conjunto de catéter incluye una agrupación de transmisión de luz. El módulo de control se activa después de confirmar la instalación de la agrupación de transmisión de luz del conjunto de catéter con respecto al tejido anormal a tratar. El tratamiento con luz se termina automáticamente después de un período predeterminado de tratamiento.

La descripción anterior de las realizaciones ilustradas, incluyendo lo que se describe en el resumen, no está destinada a ser exhaustiva o a limitar el invento a las formas precisas descritas. Aunque en la presente memoria se describen realizaciones específicas y ejemplos del invento a título ilustrativo, se pueden realizar diversas modificaciones equivalentes sin apartarse del alcance del invento, tal como se define en las reivindicaciones.

Se pueden modificar aspectos del invento, si es necesario, para emplear aspectos, características, y conceptos de diversas patentes, solicitudes, y publicaciones con el fin de aportar todavía más realizaciones del invento. Estos y otros cambios se pueden hacer al invento a la vista de la descripción anteriormente detallada. En general, en las reivindicaciones siguientes, los términos utilizados no se interpretarán como limitativos del invento a las realizaciones específicas descritas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, sino que se interpretará que incluyen todos los sistemas de transmisión de luz que funcionan de acuerdo con las reivindicaciones. De acuerdo con ello, el invento no está limitado por la descripción, sino que en su lugar su alcance tiene que determinarse totalmente por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) que comprende:

5 un módulo de control (102) herméticamente cerrado que comprende en el mismo una fuente de energía eléctrica (116) y unos circuitos electrónicos en comunicación eléctrica con la fuente de energía;
un conjunto (104) de catéter flexible que se extiende desde el módulo de control y que forma una unidad integral con el módulo de control, cuyo
10 conjunto de catéter comprende una agrupación de dispositivos de transmisión de luz (138, 140);
caracterizado por
un módulo de desactivación (144) para inhabilitar selectivamente al dispositivo para que no pueda funcionar permanentemente después de un
15 solo uso.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el módulo de desactivación comprende un sistema de cancelación de energía en comunicación con la fuente de alimentación de energía y destinado a cancelar selectivamente energía de la fuente de
20 alimentación de energía.

3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el módulo de desactivación comprende circuitos electrónicos, o un fusible químico, que se pueden disparar para inhabilitar el módulo de control.
25

4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el módulo de desactivación comprende unos circuitos electrónicos configurados para inhabilitar selectiva y temporalmente los mandos del módulo de control durante un período de tiempo predeterminado que esté activada la agrupación de transmisión de luz.
30

5. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el módulo de desactivación está ubicado en el conjunto de catéter y comprende un fusible químico configurado cuando se active para interrumpir la comunicación eléctrica desde la fuente de energía a los dispositivos de transmisión de luz del
35 conjunto de catéter.

6. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los dispositivos de transmisión de luz son LED en el intervalo de tamaños desde aproximadamente 0,152 mm hasta alrededor de 0,304 mm y la agrupación suministra desde aproximadamente 20 mW hasta alrededor de 50 mW por centímetro de longitud de agrupación, cuando el dispositivo está en uso.

7. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además:

10

un primer material que circunda al menos una parte de la agrupación de dispositivos de transmisión de luz, cuyo primer material tiene un primer índice de refracción; y

15

un segundo material que tiene un segundo índice de refracción, cuyo segundo material circunda al primer material; en el que el segundo índice de refracción es menor que el primer índice de refracción.

8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el primer índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,51 y alrededor de 2,0. y el segundo índice de refracción está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1,33 y alrededor de 1,5.

9. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el conjunto de catéter comprende al menos una luz (166, 168) que se extiende según una longitud del conjunto de catéter, cuya al menos una luz está destinada a transmitir un fluido a través de la misma, cuando el dispositivo está en uso, entre una ubicación exterior al cuerpo de un paciente y una ubicación dentro del cuerpo del paciente.

30

10. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la agrupación de transmisión de luz está encapsulada dentro del conjunto de catéter y en comunicación eléctrica con la fuente de energía; teniendo la agrupación una frecuencia operativa en el intervalo comprendido entre aproximadamente 50 Hz y alrededor de 5 kHz.

35

11. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el módulo de control está configurado para pulsar la agrupación de dispositivos de transmisión de luz de acuerdo con una frecuencia o según un patrón temporizado y/o está configurado para tener a los dispositivos de transmisión de luz dando continuamente luz de salida.

12. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además:

una pluralidad de signos radio-opacos en relación de asociación con una parte del conjunto de catéter que está insertada en el cuerpo de un paciente cuando el dispositivo está en uso.

13. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además:

un parche adhesivo (158) en un lado del módulo de control que mira al paciente para adherir el módulo de control a un paciente.

14. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior desde aproximadamente 0,5 mm hasta alrededor de 5 mm.

15. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el conjunto de catéter tiene una dimensión exterior de aproximadamente 1,2 mm.

16. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el módulo de control está herméticamente cerrado y carece de acceso para recargar la fuente de energía o de capacidad para recargar por inducción.

17. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la fuente de energía no es recargable.

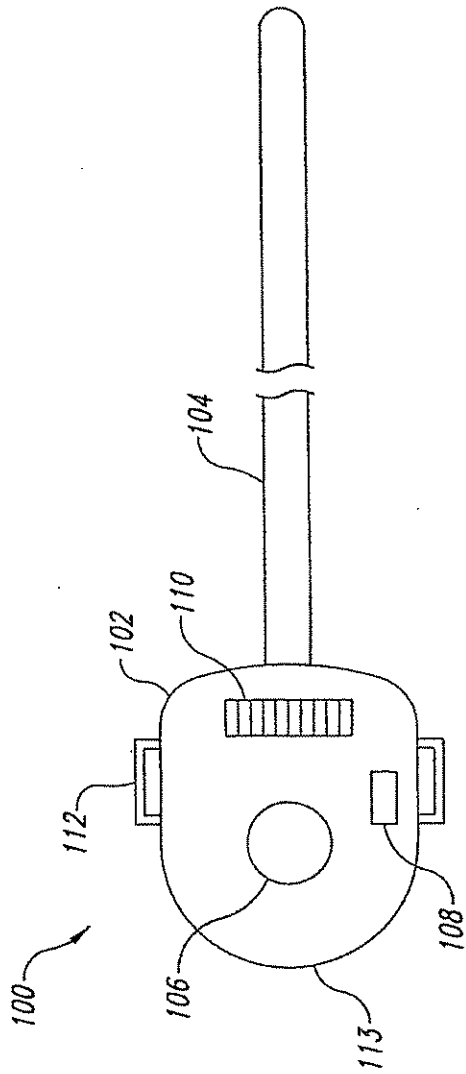


FIG. 1

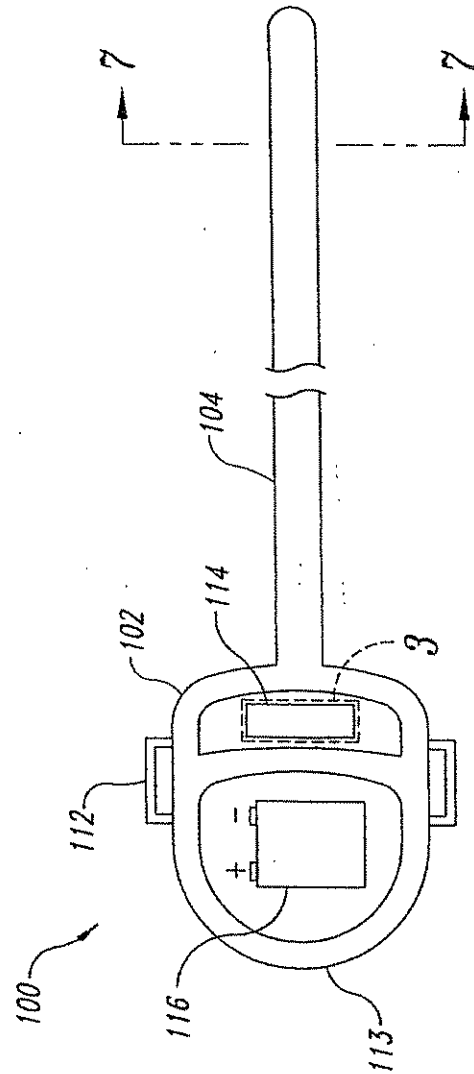


FIG. 2

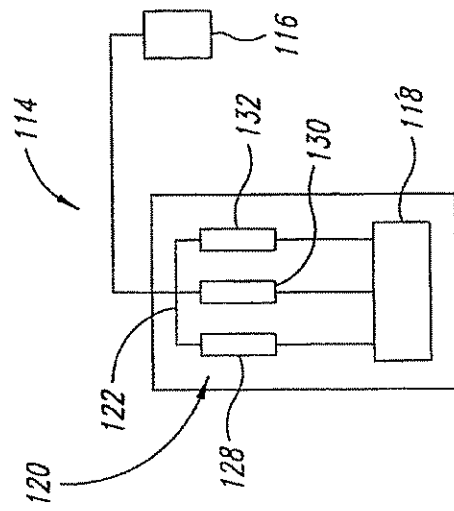


FIG. 3

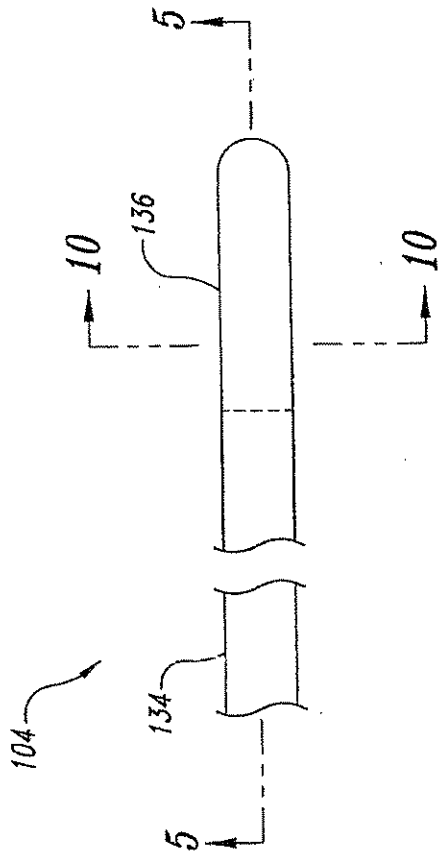


FIG. 4

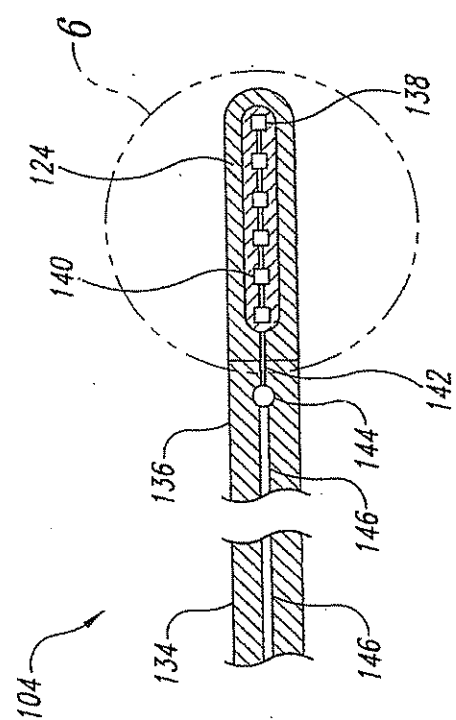


FIG. 5

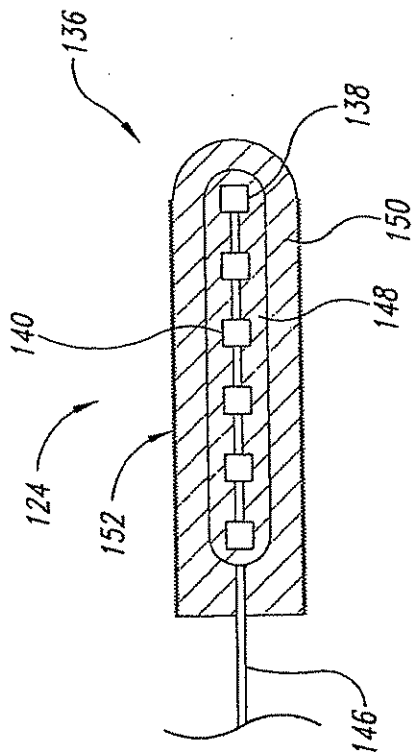


FIG. 6

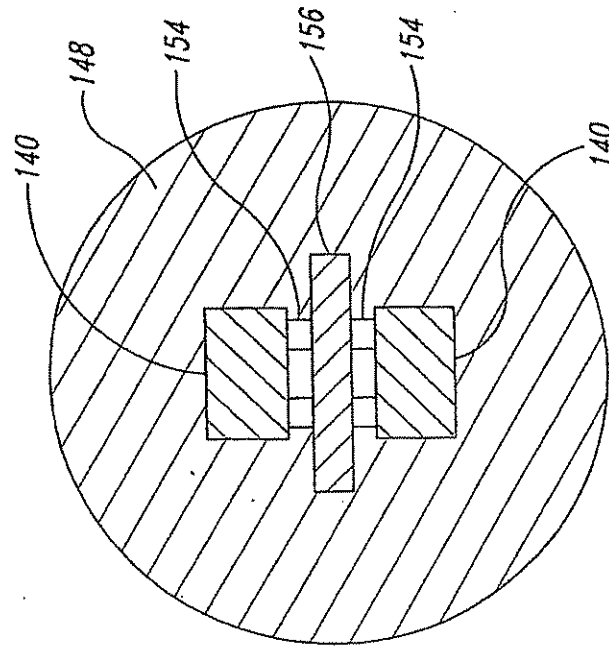


FIG. 7

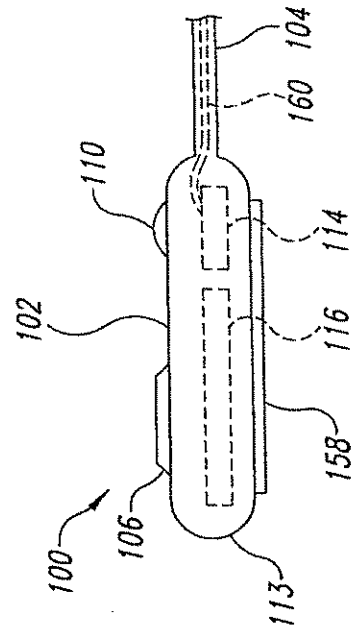


FIG. 8

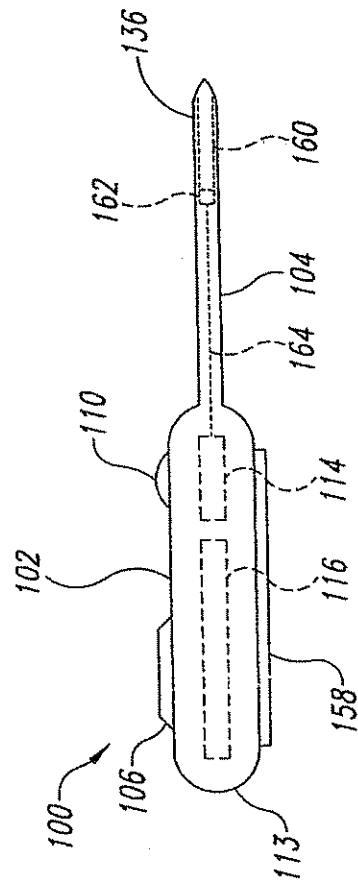


FIG. 9

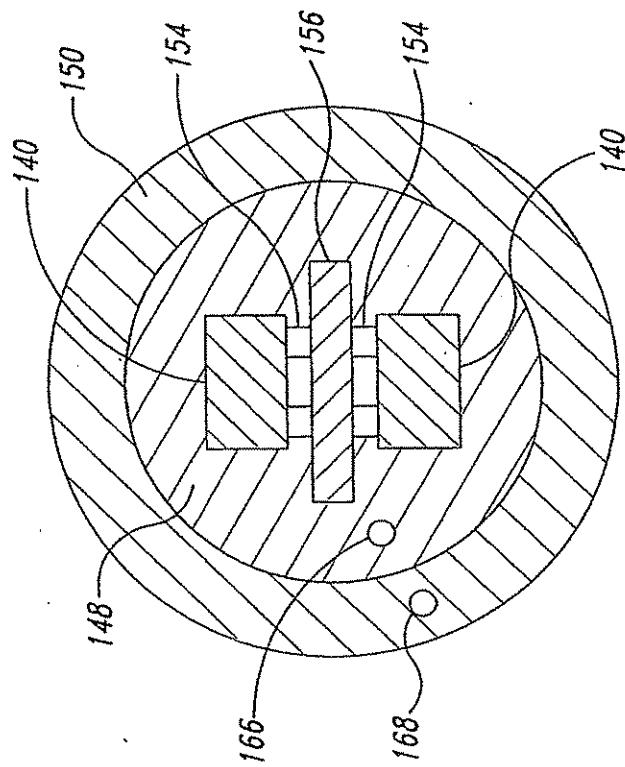
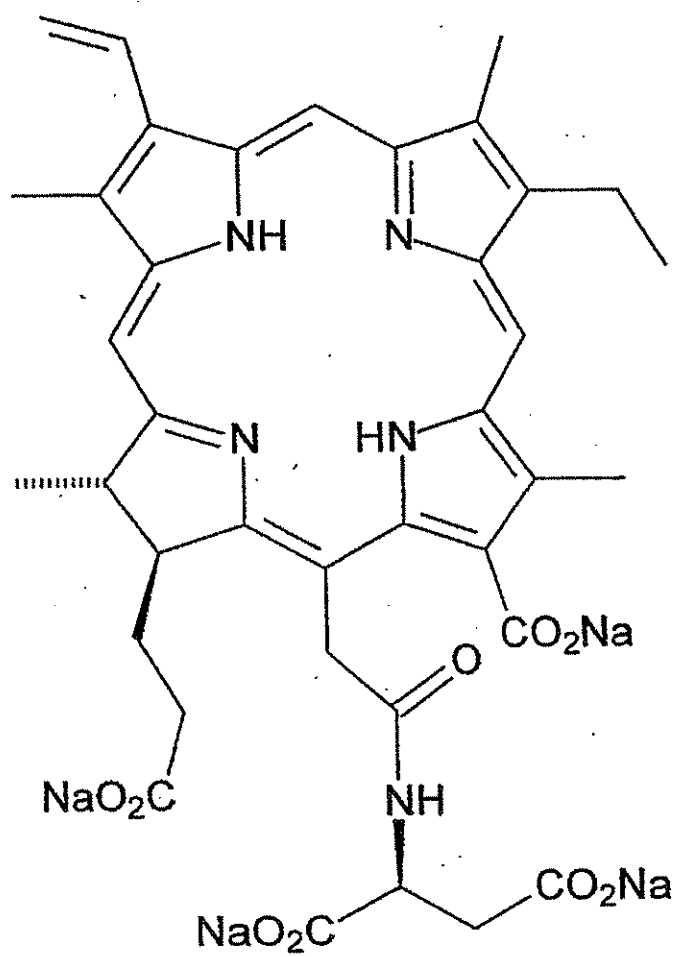


FIG. 10

*FIG. 11*

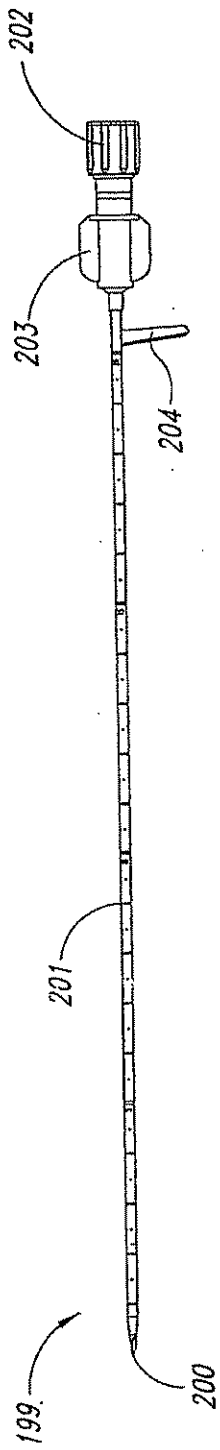


FIG. 12

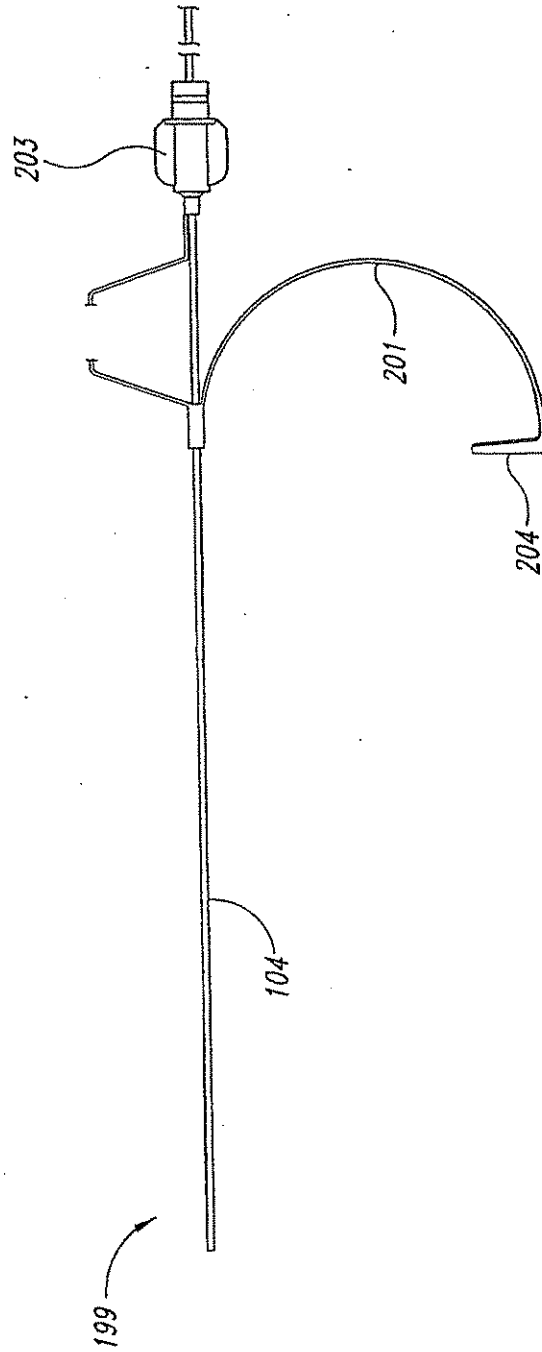


FIG. 13

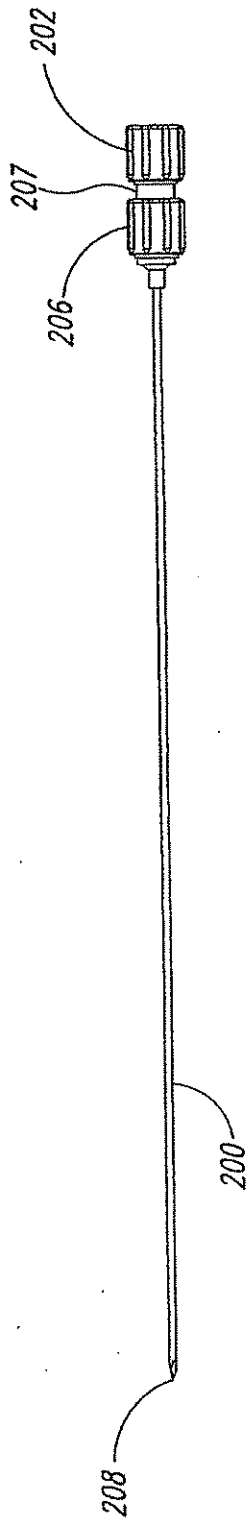


FIG. 14

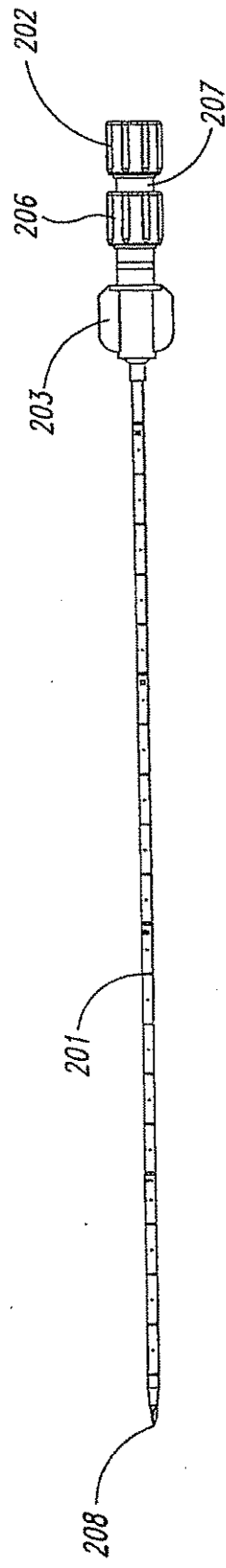


FIG. 15

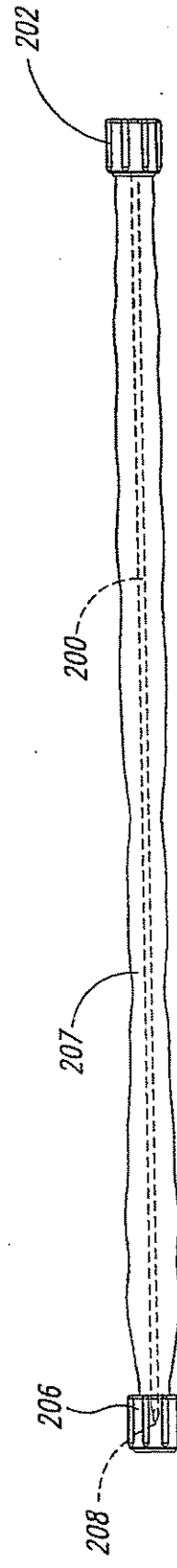


FIG. 16

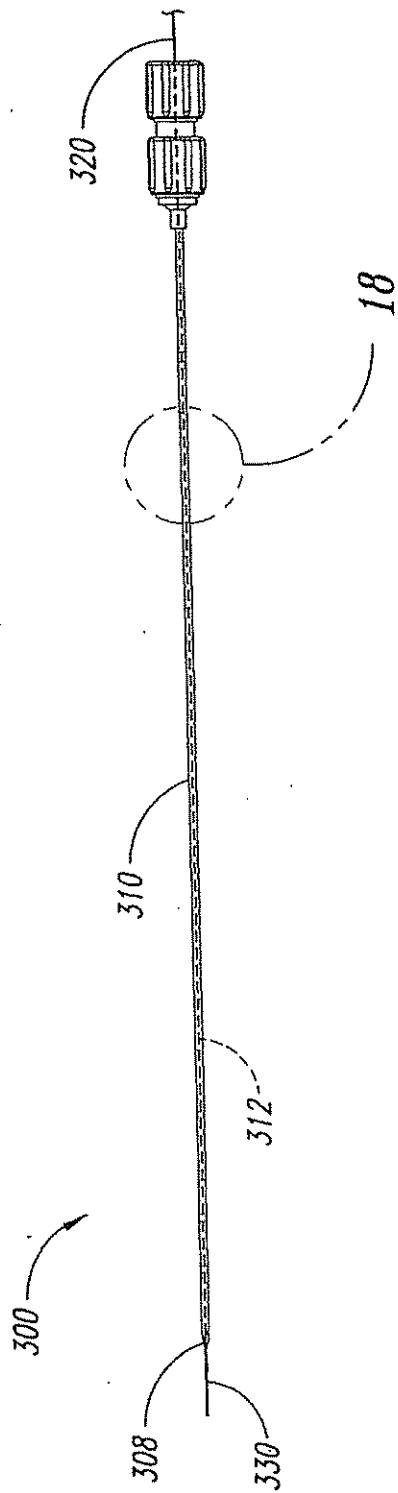


FIG. 17

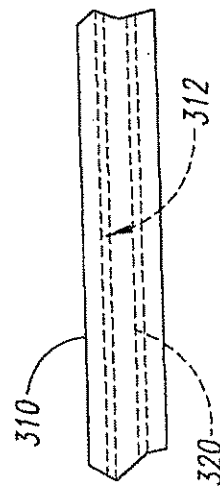


FIG. 18