



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 293 540**

⑤1 Int. Cl.:
A61B 17/00 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **05713631 .9**

⑧6 Fecha de presentación : **17.02.2005**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1720456**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

⑤4 Título: **Dispositivos para el cierre de un foramen oval permeable.**

③0 Prioridad: **20.02.2004 US 783783**
07.05.2004 US 841880

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

⑦3 Titular/es: **ev3 Endovascular, Inc.**
9600 54th Avenue North
Plymouth, Minnesota 55442, US
Alan R. Klenk

⑦2 Inventor/es: **Le, Hai, Q. y**
Han, Thuzar, K.

⑦4 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 293 540 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

Dispositivos para el cierre de un foramen oval permeable.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a dispositivos para el cierre de un orificio o cavidad corporal y, en particular, para el cierre de un foramen oval permeable.

10 **Descripción de la técnica relacionada**

El accidente cerebrovascular es la tercera causa de muerte en adultos en el país, y es una de las causas principales de discapacidad. Sólo en los Estados Unidos se producen más de 700.000 accidentes cerebrovasculares al año. De ellos, aproximadamente 100.000 son hemorrágicos, y 600.000 son isquémicos (debidos tanto a estrechamiento de vasos como embolia). Aproximadamente 50.000 de los accidentes cerebrovasculares isquémicos se cree que son causados por un foramen oval permeable.

Las terapias farmacológicas para evitar los accidentes cerebrovasculares tales como la administración oral o sistémica de warfarina o similares han resultado inadecuadas debido a los severos efectos secundarios de los fármacos y el incumplimiento del paciente al tomar la medicación.

En general, el corazón se divide en cuatro cámaras, siendo las dos superiores las aurículas izquierda y derecha y siendo las dos inferiores los ventrículos izquierdo y derecho. Las aurículas están separadas entre sí por una pared muscular, el tabique interauricular, y los ventrículos por el tabique interventricular.

O bien congénitamente o bien por adquisición, pueden existir aberturas anormales, orificios o derivaciones entre las cámaras del corazón o entre los grandes vasos (defectos septales interauriculares e interventriculares o conducto arterioso y ventana aortico pulmonar abiertos respectivamente), causando la derivación de sangre a través de la abertura. Durante la vida fetal, la mayor parte de la sangre que circula se deriva de los pulmones a los tejidos periféricos a través de vasos especializados y orificios que están abiertos ("permeables"). En la mayoría de la población, estas estructuras especializadas se cierran rápidamente después del nacimiento pero a veces pueden no cerrarse. Un foramen oval permeable es una patología en la que se presenta una abertura anormal en la pared del tabique entre las dos aurículas del corazón. Un defecto auricular del tabique es una patología en la que se presenta un orificio en la pared del tabique entre las dos aurículas del corazón.

En contraste con otros defectos septales que tienden a presentar un eje generalmente longitudinal, un foramen oval permeable tiende a comportarse como una válvula de membrana. Por consiguiente, el eje del foramen oval permeable tiende a estar en ángulo, y casi paralelo a la pared del tabique. El foramen oval permeable es un túnel virtual, largo y ancho, pero no muy alto. Está normalmente cerrado debido a que el techo y suelo del túnel están en contacto pero puede abrirse cuando la presión en el lado derecho del corazón pasa a ser elevada en relación a la presión en el lado izquierdo del corazón, como cuando se tose.

Los estudios muestran que los adultos con accidentes cerebrovasculares de origen desconocido (accidentes cerebrovasculares criptogénicos) presentan aproximadamente el doble de la prevalencia normal de foramen oval permeable en relación a la población normal. Aunque existe una correlación entre accidentes cerebrovasculares y foramen oval permeable, actualmente se desconoce porque existe esta correlación. Una teoría conocida sugiere que se han formado coágulos de sangre y placa en la circulación venosa periférica (por ejemplo en las piernas) que se desprenden y circulan hasta el corazón. Normalmente los coágulos y la placa llegan a los pulmones en los que quedan atrapados y habitualmente no causan daños al paciente. Sin embargo, los pacientes con un foramen oval permeable presentan una abertura potencial a través de la que los coágulos o la placa pueden pasar de la circulación venosa a la circulación arterial y luego al cerebro o a otros tejidos y causar un episodio tromboembólico como un accidente cerebrovascular. Los coágulos pueden pasar al lado arterial cuando aumenta la presión en la aurícula derecha. Luego los coágulos viajan hasta el lado izquierdo del corazón, a la aorta, y luego al cerebro a través de las arterias carótidas en el que pueden causar una embolia y los déficit neurológicos asociados.

Anteriormente, el foramen oval permeable requería para su corrección técnicas quirúrgicas relativamente extensivas. Hasta la fecha el método más habitual para cerrar las derivaciones intercardíacas, como el foramen oval permeable, entrañaba la técnica relativamente drástica de cirugía a corazón abierto, requiriendo la abertura del tórax o esternón y desviar la sangre del corazón utilizado un by-pass cardiopulmonar. Luego se abre el corazón, el defecto se cose suturando directamente o con una membrana de material sintético (habitualmente de Dacrón, Teflón, seda, nilón o pericardio), y a continuación se cierra el corazón. El paciente luego se retira de la máquina de by-pass cardiopulmonar y se cierra a continuación el tórax.

En lugar de una sutura directa, también se ha dado a conocer el cierre del foramen oval permeable mediante una prótesis mecánica. Se han concebido varios dispositivos para cerrar defectos septales interauriculares que se han utilizado para corregir el foramen oval permeable.

Aunque se conoce que estos dispositivos cierran efectivamente otros defectos septales, hay pocos dispositivos de oclusión desarrollados específicamente para el cierre del foramen oval permeable. Aunque estos dispositivos han sido eficaces en algunos casos, todavía existe un amplio margen para la mejora.

A pesar de lo expuesto anteriormente, existe todavía la necesidad de un método transluminal y aparato mejorado para corregir el foramen oval permeable.

El documento US-A-2002/0010481 describe un cable en espiral formado en un material con memoria de forma para implantación en un defecto anatómico, y un catéter de suministro para el mismo.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo de cierre mínimamente invasivo para cerrar un foramen oval permeable. Se proporcionan también sistemas mejorados de suministro y posicionado. Según la presente invención, se proporciona un conjunto para suministrar una espiral a través del tejido en un paciente, que comprende: una parte de carga adaptada para conectar de manera que puede liberarse un extremo proximal de la espiral; una estructura para perforar tejido adaptada para conectarse de manera que puede liberarse a un extremo distal de la espiral, en la que la parte de carga sostiene la espiral relativa a la estructura para perforar tejido para alargar axialmente la parte de carga y un extremo distal que conecta de manera que puede liberarse la estructura para perforar tejido.

Se describe un procedimiento ejemplificativo para cerrar un foramen oval permeable que presenta un tabique primario y un tabique secundario. Se suministra al foramen oval permeable un cuerpo alargado que presenta un extremo proximal y un extremo distal. El cuerpo alargado comprende una estructura para perforar tejido en su extremo distal y una espiral que conecta de manera que puede liberarse con el cuerpo alargado. La estructura para perforar tejido y la espiral se hacen avanzar a través de los tabiques del foramen oval permeable. La espiral se libera del cuerpo alargado y la estructura para perforar tejido se retira de los tabiques del foramen oval permeable, la espiral cuando se retira pinza el tabique primario y el tabique secundario entre sí.

El cuerpo alargado puede comprender una abertura cerca de su extremo distal, y la espiral puede presentar un extremo distal que se conecta de manera que puede liberarse a un extremo proximal de la espiral, la espiral se hace avanzar a través del tabique del foramen oval permeable mientras que la espiral se conecta con tanto la parte de carga como con la abertura cerca del extremo distal del cuerpo alargado para alargar axialmente y reducir radialmente la espiral. En una forma de realización, se proporciona un collar de carga con cuerpo alargado al foramen oval permeable, el collar de carga puede conectarse de manera que puede liberarse a un extremo proximal de la espiral. El cuerpo alargado puede girarse en relación al collar de carga, y/o puede ser deslizable axialmente en relación al collar de carga.

También se describe un procedimiento ejemplificativo para cerrar un foramen oval permeable que presenta un tabique primario y un tabique secundario que comprende hacer avanzar una pluralidad de espirales por lo menos parcialmente a través de los tabiques del foramen oval permeable para asegurar el tabique primario y el tabique secundario entre sí. La pluralidad de espiras pueden hacerse avanzar secuencialmente a través de un único catéter. Cada una de las espiras puede proporcionarse sobre un único cuerpo alargado y puede hacerse avanzar a través de los tabiques del foramen oval permeable utilizando una estructura para perforar tejido en el extremo distal del cuerpo alargado. En una forma de realización, por lo menos tres espirales se hacen avanzar a través del tabique del foramen oval permeable.

Como se ha descrito anteriormente, se describe un conjunto para suministrar una espiral a través del tejido en un paciente. El conjunto comprende una parte de carga adaptada para conectarse de manera que puede liberarse a un extremo proximal de la espiral. También se proporciona una estructura para perforar tejido adaptada para conectarse de manera que puede liberarse a un extremo distal de la espiral. La parte de carga sostiene la espiral en relación a la estructura para perforar tejido para alargar axialmente y reducir radialmente la espiral. En una forma de realización, la parte de carga forma una sola pieza con la estructura para perforar tejido. La parte de carga puede presentar una forma rectangular. La parte de carga puede también comprender una ranura adaptada para recibir el extremo proximal de la espiral. En una forma de realización, la parte de carga comprende un collar de carga, y la estructura para perforar tejido puede hacerse girar en relación al collar de carga. Además, la estructura para perforar tejido puede desplazarse axialmente en relación al collar de carga para alargar axialmente la espiral.

Se describe un procedimiento ejemplificativo para cerrar un foramen oval permeable que presenta un tabique primario y un tabique secundario y un túnel que se extiende entre ambos. Un elemento de contracción se sitúa en un lado del foramen oval permeable. Un dispositivo de cierre se suministra desde el otro lado del foramen oval permeable. El dispositivo de cierre se adapta para sostener el tabique primario y el tabique secundario entre sí. El dispositivo de cierre se hace avanzar hasta su posición mientras el elemento de contracción mantiene la posición de por lo menos uno de los tabiques.

En una forma de realización, situar un elemento de contracción en un lado del foramen oval permeable comprende situar el elemento de contracción en la aurícula derecha del paciente. El elemento de contracción puede comprender un dispositivo expandible como un balón, que puede suministrarse a través del túnel del foramen oval permeable o al penetrarlo a través de los tabiques del foramen oval permeable. En otra forma de realización, el elemento de contracción comprende una cubierta que puede conectarse de manera que puede liberarse con un dispositivo de

suministro, como un cable de guiado o un elemento de anclaje. Además de proporcionar reacción, esta cubierta puede asegurarse al tabique de un foramen oval permeable, por ejemplo, con un dispositivo de cierre suministrado a través de la cubierta. En otra forma de realización, el elemento de contratracción comprende un cable de guiado suministrado a través del túnel a un lado del foramen oval permeable. El cable de guiado puede presentar una forma en S, y pueden suministrarse uno o más dispositivos de cierre a través de los tabiques del foramen oval permeable adyacentes al cable de guiado.

Se describe asimismo un procedimiento ejemplificativo para cerrar una abertura en un paciente. Un elemento de contratracción se sitúa en relación a la abertura para sostener dicha abertura en su posición. Un dispositivo de cierre se suministra a una abertura mientras el elemento de contratracción sostiene la abertura en su lugar. En una forma de realización, la abertura puede ser un foramen oval permeable. En una forma de realización, el elemento de contratracción en un implante extraíble situado dentro de la abertura.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una ilustración anterior del corazón, con las partes proximales de los grandes vasos.

La figura 2 es una vista en perspectiva de un dispositivo de cierre giratorio según una forma de realización de la presente invención.

La figura 2A es una vista en perspectiva de una forma de realización alternativa de un dispositivo de cierre giratorio según una forma de realización de la presente invención.

La figura 3A es una vista en perspectiva de un dispositivo de cierre según una forma de realización de la presente invención.

La figura 3B es una vista de extremo del dispositivo de cierre de la figura 3A.

La figura 3C es una vista en perspectiva de una forma de realización alternativa del dispositivo de cierre de la figura 3A.

La figura 4 es una vista esquemática de un sistema de suministro de dispositivo de cierre.

La figura 5 es una vista en perspectiva detallada del extremo distal del sistema de suministro del dispositivo de cierre según una forma de realización de la presente invención.

La figura 6 es una vista en perspectiva de un sistema de suministro de dispositivo de cierre según una forma de realización de la presente invención.

La figura 7 es una vista en perspectiva de un collar de cierre utilizado en el sistema de suministro de la figura 6.

Las figuras 8 a 13 son vistas esquemáticas que ilustran un procedimiento de cierre utilizando el sistema de suministro de dispositivo según la presente invención.

La figura 14 es una vista en perspectiva de un sistema de suministro de dispositivo de cierre adaptado para suministrar una pluralidad de dispositivos de cierre.

Las figuras 15A y 15B son vistas esquemáticas de un dispositivo de cierre suministrado a través de un foramen oval permeable.

La figura 16 es una vista esquemática que ilustra una pluralidad de dispositivos de cierre suministrados a través de un foramen oval permeable.

Las figuras 17A y 17B son vistas en sección transversal parcial de un sistema de suministro de dispositivo de cierre según otra forma de realización de la presente invención.

La figura 18 es una vista esquemática de un dispositivo de reacción para colaborar en el suministro de un dispositivo de cierre.

Las figuras 19A y 19B son vistas de extremo del elemento de contratracción de la figura 18.

La figura 19C es una vista en perspectiva del elemento de contratracción de la figura 19A.

La figura 19D es una vista en perspectiva del elemento de contratracción de la figura 19B.

La figura 19E es una vista en perspectiva de otra forma de realización del elemento de contratracción.

La figura 20 es una vista esquemática del dispositivo de reacción de la figura 18 en un estado colapsado.

ES 2 293 540 T3

La figura 20A es una vista en perspectiva del dispositivo de reacción de la figura 20.

Las figuras 21A y B son una vistas esquemáticas del suministro del dispositivo de reacción a un foramen oval permeable.

Las figuras 21C y D son una vistas esquemáticas del suministro de un implante a un foramen oval permeable con el dispositivo de reacción de la figura 21B.

La figura 22 es una vista esquemática de un dispositivo de reacción para colaborar en el suministro a un dispositivo de cierre según una forma de realización alternativa de la presente invención.

La figura 22A es una vista esquemática detallada del dispositivo de reacción de la figura 22.

Las figuras 23A y 23B son vistas esquemáticas en detalle de un sistema de suministro para suministrar los dispositivos de reacción de las figuras 18 y 22.

La figura 23C es una vista esquemática de una zona de tratamiento con una pluralidad de implantes.

La figura 24 es una vista esquemática de un dispositivo expandible situado a un lado de un foramen oval permeable que actúa como elemento de contratracción para suministrar un dispositivo de cierre.

La figura 25A es una vista lateral de una forma de realización de un elemento de contratracción que presenta una cubierta fijada de manera que puede liberarse a un cable de guiado.

La figura 25B es una vista lateral de una forma de realización de un elemento de contratracción que presenta una cubierta fijada de manera que puede liberarse a un elemento de anclaje.

La figura 25C es una vista en perspectiva de una forma de realización de un elemento de anclaje.

La figura 26 es una vista de extremo del elemento de contratracción de la figura 25A implantada en un foramen oval permeable.

La figura 27 es una vista esquemática del elemento de contratracción de la figura 26 implantado en un foramen oval permeable.

La figura 28 es una vista esquemática de un cable de guiado que actúa como un elemento de contratracción para suministrar un dispositivo de cierre.

Las figuras 29A y 29B son vistas esquemáticas de una forma de realización alternativa de un cable de guiado que actúa como elemento de contratracción para suministrar un dispositivo de cierre a través de un catéter.

La figura 30A es una vista esquemática de un dispositivo implantable extraíble que actúa como un elemento de contratracción para suministrar un dispositivo de cierre.

La figura 30B es una vista ampliada del dispositivo implantable de la figura 30A.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Para una mayor claridad, las formas de realización de la presente invención se describirán principalmente en el contexto de un procedimiento de cierre de un foramen oval permeable. Sin embargo, el dispositivo y los métodos del presente documento son aplicables fácilmente a una amplia variedad de procedimientos de cierre o fijación, y la totalidad de dichas aplicaciones se contemplan por los presentes inventores. Por ejemplo, se contemplan procedimientos cardíacos adicionales como cierre de defectos del tabique auricular, cierre de defectos del tabique ventricular, y cierre del apéndice auricular. También pueden realizarse procedimientos vasculares como cierre del conducto arterioso permeable, aislamiento o reparación de aneurismas, anastomosis de vaso a vaso o unión de injertos protésicos tubulares utilizando los dispositivos descritos en el presente documento. Pueden realizarse fijaciones de prótesis implantables, como la fijación de anillos de tejido protésico, válvulas mecánicas del corazón, o anillos de anuloplastia. Pueden cerrarse una gran variedad de otras aberturas de tejidos, orificios, órganos huecos, y conductos de paso creados quirúrgicamente según las formas de realización preferidas. Los cierres y reparaciones descritas en el presente documento pueden realizarse utilizando métodos de intervención basados en catéter o métodos quirúrgicos mínimamente invasivos. La adaptación de los dispositivos y métodos dados a conocer en el presente documento para realizar procedimientos como los anteriores resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la exposición en la presente memoria.

Haciendo referencia a la figura 1, se ilustra un corazón 100 que muestra ciertas partes que comprenden el ventrículo izquierdo 102, la aurícula izquierda 104, el apéndice auricular izquierdo 106, la arteria pulmonar 108, la aorta 110, el ventrículo derecho 112, la aurícula derecha 114, y el apéndice auricular derecho 116. Como se conoce en la técnica, la aurícula izquierda 104 está situada sobre el ventrículo derecho 102 y los dos están separados por la válvula mitral (no se muestra).

Haciendo referencia a la figura 2, se muestra un dispositivo de cierre giratorio para foramen oval permeable. En estas formas de realización, el foramen oval permeable se mantiene junto simplemente situando un dispositivo 200 que mantenga el tabique primario y el tabique secundario juntos. El dispositivo 200 comprende un extremo proximal 204 y un extremo distal 206. El dispositivo presenta una configuración del tipo resorte y comprende un cable en espiral 210. El dispositivo 200 puede comprender un elemento de separación 214 en su extremo proximal que puede comprender un bucle, roscado interno, roscado externo, u otras estructuras adaptadas para conectar de manera que puede liberarse el dispositivo 200 a un dispositivo de suministro. El extremo distal 206 puede comprender una punta afilada 218 para perforar el tejido. El dispositivo puede también estar provisto de una vaina. La figura 2A muestra una forma de realización del dispositivo 200 en el que el dispositivo de cierre presenta un paso menor que el paso mostrado en el dispositivo de cierre de la figura 2.

En una forma de realización, el dispositivo de cierre giratorio 200 puede presentar una rosca a izquierdas. En otra forma de realización, el dispositivo de cierre giratorio 200 puede presentar una rosca a derechas. En algunas formas de realización, la espiral 210 puede presentar un paso variable. En algunas formas de realización, el diámetro del dispositivo de cierre giratorio puede variar a lo largo de la longitud del dispositivo. En una forma de realización, la espiral presenta un diámetro de aproximadamente 3,18mm a 12,7 mm (1/8 a 1/2 pulgadas).

Para suministrar el dispositivo 200, en una forma de realización, el extremo proximal 204 está situado en la aurícula derecha, mientras que el extremo distal 206 está situado en la aurícula izquierda, al girar el dispositivo 200 a través del tabique secundario y el tabique primario utilizando un dispositivo de suministro fijado de manera que puede liberarse al dispositivo 200 en el elemento separable 214. También se concibe que el extremo proximal 204 pueda situarse en la aurícula izquierda, mientras que el extremo distal 206 puede situarse en la aurícula derecha, al girar el dispositivo 200 a través del tabique primario y el tabique secundario. Después del suministro, el dispositivo de suministro puede desmontarse del elemento separable 214. El dispositivo puede suministrarse de modo que después de pasar a través del tabique primario y el tabique secundario, la espiral se acorta axialmente debido a su paso natural, la espiral puede tender a acortarse axialmente hacia una forma no tensionada debido a la elasticidad del material de la espiral.

Preferentemente, el dispositivo 200 está realizado en un metal como el acero inoxidable, Nitinol, Elgiloy u otros que pueden determinarse mediante experimentación habitual por los expertos en la materia. El cable puede también ser biodegradable. Pueden utilizarse cables que presentan una sección transversal circular o rectangular dependiendo de la técnica de fabricación. Los cables pueden ser trenzados o torcidos. En una forma de realización, una espiral circular realizada en cable de sección transversal rectangular se corta mediante técnicas de corte por láser conocidas a partir de tubo. En otra forma de realización, el cable de la espiral está formado sustancialmente en una máquina de bobinar. El dispositivo de cierre es preferentemente una estructura en una sola pieza, de modo que una única cinta o cable o elemento se corta a partir de tubo. En algunas formas de realización, la espiral de cable se realiza en Nitinol y se fija por temperatura a una forma predeterminada que la espiral tiende a adoptar después del despliegue o implementación de la espiral.

Las figuras 3A y 3B muestran otra forma de realización de un dispositivo de cierre según una forma de realización de la presente invención. El dispositivo 300 comprende un extremo proximal 304 y un extremo distal 306. El dispositivo puede ser una espiral o presentar una configuración helicoidal en forma de resorte como se ha descrito anteriormente, y tal como se ilustra comprende un cable en espiral 310. Se apreciará que el término "espiral" es un término amplio y se utiliza en el presente documento en su sentido ordinario y comprende, sin limitación, bobinas, cables o cintas helicoidales, resortes, o cualquier otra estructura de forma similar. El cable en espiral se dobla hacia el interior en su extremo proximal 304 y el extremo distal 306 como se muestra en la figura 3B, para formar una lengüeta proximal 314 y una lengüeta distal 312, respectivamente. La figura 3C muestra una forma de realización del dispositivo 300 en la que se proporciona un doblez 316 en el cable en espiral 310 cerca de la lengüeta distal 312.

Ejemplos de otras formas de espirales pueden hallarse en las patentes US nº 5.810.882 y nº 5.582.616.

En una forma de realización, el dispositivo de cierre 300 puede realizarse en plástico de grado médico o en un metal, como acero inoxidable, Nitinol, Elgiloy, poliéster, PEEK, u otros que pueden determinarse mediante experimentación habitual por los técnicos en la materia. En otra forma de realización, el dispositivo de cierre 300 puede realizarse en material de sutura que se puede disolver. El dispositivo de cierre 300 puede también ser biodegradable. Puede concebirse que puedan utilizarse otros materiales biocompatibles metálicos o no metálicos para formar el dispositivo de cierre 300. En una forma de realización preferida, el dispositivo de cierre es una espiral superelástica, que puede comprimirse radialmente y expandirse axialmente desde su estado relajado, natural, hasta su estado en tensión.

En algunas formas de realización, el dispositivo de cierre puede revestirse con una capa fina de material de tejido para favorecer el crecimiento, como colágeno, poliéster, cerámica, y similar. El revestimiento puede ser poroso, como el material de hidroxiapatita porosa. Pueden utilizarse Dacrón, poliéster u otros materiales promotores del crecimiento o que aceptan tejido con el dispositivo de cierre. En una forma de realización, por lo menos una parte del dispositivo de cierre puede revestirse con un tejido que comprende el material de crecimiento de tejido. En una forma de realización, el dispositivo de cierre puede comprender un revestimiento sobre por lo menos una parte del dispositivo. El dispositivo de cierre puede fabricarse en cualquier variedad de modos, como mecanizado, moldeado y similar.

El cable en espiral 310 puede presentar una forma en sección transversal circular, rectangular o en otras formas, dependiendo de la técnica de fabricación. En una forma de realización, una sección transversal circular se moldea a

partir de polímero biocompatible, como polietileno tereftalato (PET). En algunas formas de realización, el dispositivo de cierre 300 puede presentar cualquier paso o un paso variable. En algunas formas de realización, el diámetro del dispositivo de cierre puede variar longitudinalmente.

5 Para su utilización en un foramen oval permeable, en una forma de realización, el dispositivo de cierre 300 presenta un diámetro exterior D que presenta cualquier valor o intervalo de valores desde aproximadamente 0,127 mm (0,005 pulgadas) hasta aproximadamente 9,53 mm (0,375 pulgadas), y en una forma de realización más preferida, aproximadamente 2,79 mm (0,11 pulgadas). La longitud total L del dispositivo de cierre 300 desde el extremo distal 306 hasta el extremo proximal 304 en una forma de realización es cualquier valor o intervalo de valores desde aproximadamente 1,02 hasta 3,05 mm (0,040 hasta 0,120 pulgadas). En algunas formas de realización, el cable presenta un diámetro de cualquier valor o intervalo de valores entre aproximadamente 0,127 a 0,508 mm (0,005 a 0,02 pulgadas) y en algunas formas de realización preferidas, cualquier valor o intervalo de valores entre aproximadamente 0,203 a 0,356 mm (0,008 a 0,014 pulgadas) y en una forma de realización más preferida, aproximadamente 0,254 mm (0,010 pulgadas).

15 En algunas formas de realización, pueden proporcionarse marcadores radioopacos en el dispositivo de cierre 300 para colaborar en situarlo en la zona de tratamiento. En algunas formas de realización, los marcadores radioopacos están grapados al dispositivo de cierre. En algunas formas de realización, los marcadores radioopacos pueden ser de platino o iridio, y similares. En algunas formas de realización, el marcador radioopaco es un núcleo de cable, revestimiento del cable o hebra de cable de material radioopaco.

20 Haciendo referencia a la figura 4, puede utilizarse un dispositivo de suministro 400 para suministrar el dispositivo de cierre al foramen oval permeable 402. El foramen oval permeable 402 comprende generalmente un tabique primario 444 y un tabique secundario 442 y un túnel 443 que se extiende entre ambos. El dispositivo de suministro 400 comprende un catéter 408 que presenta un cuerpo tubular flexible alargado 409 que se extiende entre un extremo proximal 410 y un extremo distal 412. El catéter se muestra en un modo muy esquemático, con el propósito de ilustrar los aspectos funcionales del mismo. El cuerpo de catéter presentará una longitud suficiente y un diámetro para permitir la entrada percutánea en el sistema vascular, y el avance transluminal a través del sistema vascular hasta la zona de despliegue deseada. Por ejemplo, en una forma de realización destinada al acceso en la arteria femoral y el despliegue dentro de la aurícula derecha, el catéter 408 presentará una longitud dentro del intervalo desde aproximadamente 50 cm. hasta aproximadamente 150 cm., y un diámetro de generalmente no superior a aproximadamente 15 French. Las dimensiones adicionales y características físicas de los catéteres para navegación hasta las zonas particulares dentro del cuerpo son bien conocidas en la técnica y no se describirán adicionalmente en el presente documento.

35 El cuerpo flexible puede fabricarse según cualquiera de entre una variedad de técnicas conocidas. En una forma de realización, el cuerpo flexible 409 se extruye a partir de cualquiera de entre una variedad de materiales como HDPE, PEBAX, nilón, y PEEK. Alternativamente, por lo menos una parte o toda la longitud del cuerpo tubular puede comprender un resorte espiral, una aguja hipodérmica de pared maciza, o una pared trenzada reforzada, como se conoce en la técnica. El resorte espiral, tubo, refuerzo trenzado, u otras estructuras pueden encapsularse con polímeros termoestables como poliimida o con polímeros termoestables como PEBAX, y similares.

40 El cuerpo tubular 409 puede estar provisto de una empuñadura 414 generalmente en el extremo proximal 410 del catéter 408. La empuñadura 414 puede estar provisto de una pluralidad de puertos de acceso. La empuñadura 414 puede estar provisto de un puerto de acceso que puede utilizarse como un puerto de cable de guiado en una forma de realización sobre el cable, y un puerto de despliegue de cable. Si es necesario pueden estar previstos otros puertos de acceso adicionales, como puertos de introducción de medios de contraste, u otros, dependiendo de los requisitos funcionales del catéter. El catéter 408 puede construirse para contener el mismo número de puertos que la empuñadura 414. La empuñadura 414 permite la manipulación de los varios aspectos del sistema de suministro de dispositivo de oclusión 400, como se comentará posteriormente. La empuñadura 414 puede fabricarse de entre cualquiera de una variedad de maneras, habitualmente por moldeo por inyección, mecanizado o formando de otro modo una pieza de mano para funcionamiento con una única mano, utilizando materiales y técnicas de construcción bien conocidas en las técnicas de productos sanitarios.

55 Haciendo referencia a la figura 5, el catéter 408 puede comprender un conducto de paso 550 para suministrar el dispositivo de oclusión 300 al foramen oval permeable. Puede suministrarse un cuerpo alargado a través del conducto de paso 550, y puede comprender una estructura para perforar tejido 554, como una aguja. La estructura para perforar tejido 554 puede presentar un cuerpo generalmente tubular y puede desplazarse axialmente y con rotación relativa al catéter 408. En una forma de realización, la estructura para perforar tejido puede cargarse por resorte para avanzar al actuar hasta una situación distal en el extremo distal 412 del catéter. La estructura para perforar tejido 554 puede presentar un extremo en punta 556 para acceder al foramen oval permeable, como se describirá a continuación. En el extremo distal de la estructura para perforar tejido 554, puede proporcionarse una abertura 558 en la que se conecta el extremo distal 306 del dispositivo de cierre 300. Más preferentemente, la lengüeta distal 312 del dispositivo de cierre 300 conecta con la abertura 558. Como se ilustra en la figura 5, una parte de carga para la lengüeta proximal 314 está prevista en la forma de un collar de carga 778 sobre la estructura para perforar tejido 554. El collar de carga 778 comprende una abertura 780, más preferentemente, una ranura longitudinal, que conecta de manera que puede liberarse el extremo proximal 304 del dispositivo de cierre, más preferentemente conecta la lengüeta proximal 314.

65 Las figuras 6 y 7 ilustran en una vista en perspectiva una forma de realización de una estructura para perforar tejido 554 con un collar de carga 778 previsto en la misma. Como se muestra en la figura 6, la estructura para perforar

tejido 554 puede presentar un extremo en punta 556 para acceder al foramen oval permeable, y presenta una abertura 558 para recibir la lengüeta distal 312 del dispositivo de cierre 300. La estructura para perforar tejido 554 puede deslizarse axialmente y hacerse girar en relación al collar de carga 778, que conecta de manera que puede liberarse una lengüeta proximal 314 como se ha descrito anteriormente. El catéter 408 se ilustra en una vista parcialmente seccionada, presentando una pluralidad de orificios que se extiende a su través.

El collar de carga 778 es preferiblemente un cuerpo alargado tubular que puede extenderse hasta el extremo proximal del catéter 408, o puede accionarse desde la empuñadura 414 utilizando un accionador adecuado que se extiende hasta el extremo proximal del catéter 408. Por ejemplo, el collar de carga puede comprender una sección proximal flexible que se extiende al extremo proximal del catéter 408. En una forma de realización, el collar de carga puede girarse aproximadamente 1/4 de vuelta en relación a la estructura para perforar tejido.

Una abertura alargada o ranura 780 se extiende longitudinalmente a lo largo del collar de carga, y como se muestra en la figura 7, comprende un saliente 786 hacia un extremo distal del mismo, próximo al extremo en punta de la estructura para perforar tejido. La abertura 780 y el saliente 786 forman una pista 788 que se utiliza para guiar y separar la lengüeta proximal 314 (así como la lengüeta distal 312 en la forma de realización de espiral múltiple, descrita a continuación) del dispositivo de cierre 300 desde el collar de carga 778 para el despliegue del dispositivo de cierre, como se describe a continuación. La pista 788 se muestra que presenta una parte generalmente vertical 790 que es generalmente paralela al saliente 786 y una parte generalmente horizontal 792 que es generalmente perpendicular a la parte vertical 790 y paralela al eje longitudinal de la abertura 780. La parte horizontal 792 de la pista 788 se extiende hasta el extremo distal del collar de carga 778.

En algunas formas de realización, como se muestra en la figura 6, el dispositivo de cierre 300 se carga por la lengüeta distal de conexión 312 con la abertura 558 en la estructura para perforar tejido 554, y envuelve las vueltas de la espiral del dispositivo de cierre 300 sobre el collar de carga 778, que se extiende proximalmente desde la abertura 558. La lengüeta proximal 314 encaja la abertura 780 en el collar de carga 778 proximal al saliente 786. Al girar la estructura para perforar tejido 554 relativa al collar de carga 778, por ejemplo en sentido horario (para una espiral bobinada en sentido horario en relación al extremo proximal del dispositivo), y axialmente avanzar la estructura para perforar tejido 554 relativa al collar de carga 778, causa el giro de la lengüeta distal y su desplazamiento distal lejos del saliente 786. Con la rotación continuada en sentido horario de la estructura para perforar tejido 554 en relación al collar de carga 778, la pared larga 781 de la abertura 780 conecta la lengüeta 314 para comprimir radialmente el dispositivo 300 alrededor del cuerpo cilíndrico de la estructura para perforar tejido 554. El dispositivo cargado en esta configuración puede hacerse avanzar a través del tejido, como se describe posteriormente.

Para separar el dispositivo de cierre 300 desde la estructura para perforar tejido 554 y el collar de carga 778, la estructura para perforar tejido 554 puede girarse, por ejemplo en sentido horario, permitiendo con ello que la espiral alcance su diámetro natural en el tejido. La estructura para perforar tejido puede retraerse a continuación axialmente en relación al collar de carga 778, tirando de la estructura para perforar tejido desde el tejido, como se describirá a continuación, y proximalmente a través del dispositivo 300. Finalmente, el collar de carga 778 puede girarse, por ejemplo en sentido horario hasta que la lengüeta proximal 314 salga de la pista 788, deslizando a lo largo de la parte vertical 790 y fuera de la parte horizontal 792.

En las figuras 8 a 13 se muestra un procedimiento para suministrar el dispositivo de cierre 300 a la zona de tratamiento, como un foramen oval permeable. Durante su utilización, el dispositivo de cierre 400 se introduce percutáneamente en el sistema vascular y se hace avanzar transluminalmente hasta el corazón y, subsecuentemente, hasta el foramen oval permeable utilizando técnicas conocidas.

El foramen oval permeable puede accederse por catéter a través de una variedad de conductos de paso. En una forma de realización, el foramen oval permeable puede accederse desde el circuito venoso. El catéter puede introducirse en el sistema venoso, avanzarse en la vena cava inferior o vena cava superior y guiarse hasta la aurícula derecha. El catéter puede dirigirse a continuación hasta el foramen oval permeable. Alternativamente, una vez en la aurícula derecha, el catéter puede hacerse avanzar a través de la válvula tricúspide y hasta el ventrículo derecho y dirigirse hasta un defecto del tabique ventricular y desplegarse el dispositivo de oclusión.

Alternativamente, se puede acceder el foramen oval permeable desde el circuito arterial. El catéter se introduce en el sistema arterial vascular y se guía por la aorta descendiente torácica y/o abdominal. El catéter puede hacerse a continuación avanzar hasta la aurícula derecha a través del seno de la aorta. Una vez en el ventrículo izquierdo, el catéter puede dirigirse hasta la válvula mitral y hasta la aurícula izquierda. Cuando el catéter está en la aurícula izquierda, puede dirigirse hasta el foramen oval permeable y el dispositivo de oclusión se despliega.

Como se muestra en la figura 8, un catéter 408 se aproxima a un foramen oval permeable desde la aurícula derecha. Inicialmente, el dispositivo de cierre 300 está conformado en el interior de catéter 408. Como se muestra en la figura 9, la estructura para perforar tejido 554, que conecta de manera que puede liberarse la lengüeta distal 312 del dispositivo de cierre 300, se hace avanzar fuera del catéter 408. El collar de carga 778 (no se muestra en la figura 9) puede también hacerse avanzar fuera del catéter 408 con la estructura para perforar tejido. Con el dispositivo de cierre 300 que conecta de manera que puede liberarse la estructura para perforar tejido 554, la estructura para perforar tejido 554 puede hacerse avanzar y girar (por ejemplo, aproximadamente 1/4 de vuelta) en relación al collar de carga, para estirar y comprimir radialmente el dispositivo de cierre 300, como se ha descrito anteriormente. La estructura para perforar

tejido se hace avanzar a través del tabique secundario 442 y tabique primario 444, como se muestra en las figuras 10 a 12. En algunas formas de realización, la estructura para perforar tejido 554 puede hacerse avanzar a través del tabique utilizando una empuñadura cargada con resorte. En una forma de realización, mientras penetra el tabique la estructura para perforar tejido y collar de carga también giran para colaborar en la penetración.

En una forma de realización, la estructura para perforar tejido se hace avanzar de modo que por lo menos una sección helicoidal del dispositivo de cierre cierra los tabiques. Después de que se haya logrado una posición óptima, el dispositivo de cierre 300 puede separarse y el catéter 408 puede retirarse, como se muestra en la figura 12. La liberación del dispositivo de cierre 300 puede suceder, por ejemplo, al retraer proximalmente la estructura para perforar tejido 554, como se ha descrito anteriormente. La rotación de la estructura para perforar tejido 554, relativa al collar de carga 778, permite que el implante 300 se relaje hacia su diámetro natural. La retracción de la estructura para perforar tejido 554 después del tabique primario y tabique secundario permite que la lengüeta distal 312 salga de la abertura 558 de la estructura para perforar tejido. Finalmente, la rotación del collar de carga en relación al implante permite que el extremo proximal del dispositivo de cierre 300 salga del collar de carga 778, liberando el dispositivo 300. Cuando la liberación es completa, el dispositivo de cierre debería estar en o inclinado hacia su estado natural, preferentemente expandido radialmente y contraído axialmente. Esto permite que el dispositivo de cierre pince conjuntamente el tabique primario y el tabique secundario para cerrar el foramen oval permeable. Esto por lo tanto da como resultado una fuerza continua de cierre tanto en el tabique primario como en el tabique secundario.

En una forma de realización, pueden proporcionarse múltiples dispositivos de cierre durante el mismo procedimiento proporcionando dos o más dispositivos de cierre en el collar de carga. De este modo pueden suministrarse cualquier cantidad de dispositivos de cierre. La figura 14 muestra un collar de carga 778 que presenta una pluralidad de dispositivos de cierre 300 previstos en el mismo. El dispositivo más distal 300 está cargado en la estructura para perforar tejido 554 y collar de carga 778 como se ha descrito haciendo referencia a las figuras 6 y 7 anteriores. Los dispositivos de cierre adicionales están previstos en el collar de carga 778, proximal al saliente 786, con lengüeta proximal 314 y lengüeta distal 312 de cada dispositivo que se extiende dentro de la abertura 780.

Después de suministrar el dispositivo 300 más distal como se ha descrito anteriormente, la estructura para perforar tejido 554 puede retraerse proximalmente dentro del collar de carga 778 hasta que la lengüeta distal 312 del próximo dispositivo 300 entre a presión en la abertura 558 de la estructura para perforar tejido. La estructura para perforar tejido se hace avanzar a continuación, tirando del dispositivo 300 a lo largo de la ranura abierta 780 del collar de carga 778. Al girar y avanzar la estructura para perforar tejido 554, la lengüeta distal se guía a través de la pista 788 hasta que el dispositivo se asienta otra vez en el extremo distal del collar de carga. El dispositivo se despliega a continuación como se ha descrito anteriormente.

La figura 15A muestra el extremo distal 306 del dispositivo de cierre 300 previsto en el tabique primario 444 y la figura 15B muestra el extremo proximal 304 del dispositivo de cierre 300 suministrado en el tabique secundario 442. La exposición de material tanto en la aurícula derecha como, más importante, en la aurícula izquierda, es mínima, reduciendo con ello la formación de coágulos. La figura 16 muestra una forma de realización en la que una pluralidad de dispositivos de cierre 300 se suministran al defecto septal, como al utilizar los dispositivos descritos anteriormente. Como se muestra en la figura 16, los tres dispositivos de cierre 300 se extienden a través de los tabiques del foramen oval permeable, adyacentes entre sí. Aunque los dispositivos de cierre de la figura 16 se muestran en una disposición lineal, se apreciará que pueden utilizarse otras configuraciones para cerrar adecuadamente el foramen oval permeable. En una forma de realización, los dispositivos de cierre pueden en primer lugar desplegarse en las esquinas de la boca del foramen oval permeable, y a continuación a través del túnel del foramen oval permeable.

Las figuras 17A y 17B ilustran otra forma de realización de un dispositivo de suministro utilizado para suministrar un dispositivo de cierre 300 como el descrito anteriormente. Se utiliza una estructura para perforar tejido 554 similar a la descrita anteriormente, que presenta una abertura 558 para conectar de manera que puede liberarse una lengüeta distal 312 del dispositivo de cierre 300. La estructura para perforar tejido 554 también comprende una parte de carga, que puede comprender una abertura 674 proximal a la abertura 558 para conectar de manera que puede liberarse una lengüeta proximal 314 del dispositivo de cierre 300. Como se ha ilustrado, la parte de carga forma una sola pieza con la estructura para perforar tejido, aunque en otra forma de realización, puede conformarse a partir de una pieza separada. Un accionador 672 se extiende a través del orificio de la estructura para perforar tejido, y preferentemente comprende un elemento de separación 670 en un extremo distal del mismo. Cuando el accionador 672 y el elemento de separación 670 se accionan en la dirección de la flecha 676, como se muestra en la figura 17B, el extremo proximal del dispositivo de cierre 300 está presionado fuera de la abertura 674 y la estructura para perforar tejido 554. En algunas formas de realización, el accionador y el elemento de liberación pueden accionarse en la dirección opuesta a la dirección de la flecha 676 para separar el dispositivo de cierre 300 desde la estructura para perforar tejido 554.

En algunas formas de realización, el dispositivo de cierre 300 puede estirarse a lo largo de la longitud de la estructura para perforar tejido 554 y puede hacerse girar axialmente, reduciendo con ello el diámetro del dispositivo de cierre. El dispositivo de cierre puede suministrarse de modo similar al que se ha descrito anteriormente, en el que el elemento para perforar tejido 558 penetra en el tabique de un foramen oval permeable. A continuación, el elemento 670 de liberación puede accionarse para separar el dispositivo de cierre 300, y el elemento para perforar tejido puede retraerse proximalmente. El dispositivo de cierre al separarse regresa a su estado natural, punzonando los tabiques del foramen oval permeable entre sí.

En algunas formas de realización, pueden proporcionarse marcadores radioopacos en la estructura para perforar tejido 554 o un dispositivo de suministro 400 para colaborar en la posición en la zona de tratamiento. En algunas formas de realización los marcadores radioopacos son revestimientos aplicados a la estructura o dispositivo. En algunas formas de realización, los marcadores radioopacos pueden ser de platino o iridio o similares.

5

Elementos de contratracción

En otra forma de realización, el dispositivo de suministro 400 como el catéter 408 pueden estar provistos de una abertura para recibir un elemento de contratracción. La abertura puede ser la misma que la que se utiliza para suministrar un dispositivo de cierre, o puede ser un orificio separado en el catéter 408. Por ejemplo, como se muestra en la figura 4 anterior, una de las aberturas adicionales en el catéter 408 puede utilizarse para suministrar el elemento de contratracción. Alternativamente, el elemento de contratracción puede suministrarse utilizando un dispositivo de suministro separado.

La figura 18 se dirige a una forma de realización que presenta un elemento expandible de reacción 900. El elemento expandible de reacción 900 puede formar una sola pieza con o fijarse de manera que puede liberarse a un cable de guiado 902 o a otro cuerpo alargado que pueda recibirse deslizando dentro de un catéter 408. En algunas formas de realización, cuando del elemento de contratracción está en su estado expandido, un eje B que se extiende a través del elemento de contratracción 900 es generalmente transversal al eje longitudinal A del cable de guiado 902. En una forma de realización, el elemento de contratracción 900 es sustancialmente un dispositivo plano, el plano del dispositivo siendo paralelo al eje B cuando el dispositivo se expande.

El elemento de contratracción expandible 900 en una forma de realización puede ser un elemento cable. En una forma de realización, el elemento de contratracción expandible 900 en su estado expandido es un bucle circular 906, como se muestra en la figura 19A. En una forma de realización, el elemento de contratracción expandible 900 en su estado expandido comprende dos bucles 908, 910, como se muestra en la figura 19B. Las figuras 19C y 19D son vistas en perspectiva de las formas de realización mostradas en las figuras 19A y 19B, respectivamente. Se apreciará que el elemento de contratracción expandible puede presentar cualquier forma adecuada. La figura 19E ilustra otra forma de realización de un elemento de contratracción que comprende un cable 902 que se divide en su extremo distal en dos bucles 908 y 910. En esta forma de realización, los bucles 908 y 910 generalmente descansan en un plano paralelo al eje del eje longitudinal del cable 902. Otras formas adecuadas comprenden, pero no están limitadas a, oval, forma de clip de papel, triangular, rectangular, forma de pétalo de flor, y similares. En algunas formas de realización, el elemento de contratracción y el cable de guiado es un material con memoria de forma o superelástico. En una forma de realización, el material con memoria de forma es el Nitinol. Pueden utilizarse otras aleaciones con memoria de forma u otras aleaciones metálicas.

Las figuras 20 y 20A muestran el elemento de contratracción 900 en su estado preexpandido. El elemento de contratracción se pliega al retraerse en el catéter, de modo que el eje B del elemento de contratracción es sustancialmente colineal con el eje A del cable de guiado. De modo similar, cuando el cable de guiado se hace avanzar fuera del catéter, el elemento de contratracción se autoexpande hasta su estado natural.

Las figuras 21A y 21B muestran las formas de realización del elemento de contratracción suministradas a la zona de tratamiento. La figura 21A muestra el elemento de contratracción 900 situado próximo al tabique secundario 442 y tabique primario 444, y el cable de guiado 902 situado entre el tabique secundario 442 y el tabique primario 444. En esta forma de realización, el catéter 408 puede suministrarse a través del túnel del foramen oval permeable entre el tabique primario y el tabique secundario. El cable de guiado 902 puede hacerse avanzar para permitir que el elemento de contratracción 900 salga del extremo distal del catéter 408 y se autoexpanda en la aurícula derecha. En algunas formas de realización, la tracción proximal en el cable de guiado 902 asegura el contacto entre el elemento de contratracción 900 y los tabiques 442 y 444. La figura 21B muestra el elemento de contratracción 900 dispuesto contra el tabique primario 444, y el cable de guiado 902 y elemento de contratracción 900 punzonado a través del tabique secundario 442 y tabique primario 444. En una forma de realización, un extremo distal del elemento de contratracción 900 puede ser suficientemente agudo para penetrar los tabiques. Alternativamente, puede proporcionarse una estructura hueca para perforar tejido (no se muestra) para perforar los tabiques, y el cable de guiado 902 y el elemento de contratracción 900 se suministran a través de la estructura hueca para perforar tejido. En algunas formas de realización, la tracción proximal en el cable de guiado 902 asegura el contacto entre el elemento de contratracción 900 y los tabiques 442 y 444.

Las figuras 21C y D muestran el suministro de un implante a un foramen oval permeable cuando el elemento de contratracción se sitúa en su estado expandido en el foramen oval permeable. El elemento de contratracción puede suministrarse utilizando los procedimientos descritos en relación a la figura 21A o la figura 21B. El implante se proporciona utilizando un procedimiento como el descrito en relación a las figuras 8 a 13. El elemento de contratracción se concibe de modo que no existe interferencia entre el suministro y la colocación del implante y el elemento de contratracción.

La figura 22 muestra una forma de realización en la que un elemento de contratracción 950 se suministra dentro de una estructura para perforar tejido 554, como se ha descrito anteriormente en relación a la figura 5. La estructura para perforar tejido 554 puede proporcionarse con una abertura alargada 952, que termina en un puerto distal 954, en el que el elemento de contratracción se recibe deslizando. El elemento de contratracción 950 en una forma de

realización comprende un elemento 956 de tipo lazo. En una forma de realización, el elemento de contratracción es similar al lazo descrito en la patente US nº 5.171.233, incorporada a la presente memoria como referencia. El elemento de contratracción puede realizarse en cable macizo de Nitinol, cable trenzado de Nitinol o cable torcido de Nitinol. El elemento de contratracción puede presentar otras estructuras adecuadas, o puede realizarse en otros materiales que comprenden metales como el acero inoxidable, o polímeros de ingeniería como la poliimida, PEEK, y similar. El elemento de contratracción puede realizarse en cualquier material que sea suficientemente rígido de modo que pueda empujarse fuera del puerto, pero suficientemente flexible de modo que pueda colapsarse dentro de la abertura.

En algunas formas de realización, el elemento de contratracción puede comprender un pliegue 958 para facilitar el doblado del elemento de contratracción a través del puerto de la estructura para perforar tejido. Véase la figura 22A. El pliegue 958 puede ser un bucle parcial (como se muestra), un bucle de 270 grados o más en circunferencia, o puede comprender una sección transversal localmente de menor espesor del elemento del tipo lazo 956, u otra estructura adecuada.

La estructura para perforar tejido puede hacerse avanzar a través del catéter 408, como se ha descrito anteriormente. El elemento de contratracción 950 está prevista en la zona de tratamiento con la estructura para perforar tejido completamente retirada dentro del catéter 408 y el elemento de contratracción 950 completamente retirada dentro de la estructura de punzonar tejido. Cuando se trata un foramen oval permeable, en una forma de realización el catéter 408 se dispone adyacente al foramen oval permeable, y la estructura para perforar tejido 554 se hace avanzar fuera del catéter y a través de los tabiques hasta que el puerto sea distal al tabique primario y al tabique secundario. En algunas formas de realización, la estructura para perforar tejido 554 punzona ambos tabiques. En algunas formas de realización, la estructura para perforar tejido se hace avanzar entre el tabique primario y el tabique secundario a través del túnel PFO. La posición del puerto puede confirmarse por inyección de tinta de medio de contraste a través de la estructura para perforar tejido. El elemento de contratracción se hace avanzar fuera del puerto hasta que el elemento de contratracción está completamente desplegado. El elemento de contratracción puede ser por lo menos parcialmente radioopaco para colaborar a asegurar que el elemento de contratracción está completamente desplegado. Puede también utilizarse tinta de medio de contraste o eco para asegurar que no se presenta interferencia entre el sistema de suministro de dispositivo de cierre y el elemento de contratracción.

La estructura para perforar tejido y el elemento de contratracción se retiran ligeramente proximalmente para asegurar el contacto firme del elemento de contratracción con el tabique primario. Cuando los tabiques están suficientemente sometidos a tracción, en una forma de realización, el catéter 408 y la estructura para perforar tejido 554 se retiran, y el implante puede suministrarse a la zona de tratamiento, por ejemplo, con un catéter y estructura para perforar tejido diferentes. El implante puede suministrarse utilizando los métodos que se han descrito haciendo referencia a las figuras 21C y 21D. Preferentemente, el anillo o diámetro del lazo es suficientemente grande de modo que el dispositivo de cierre se suministra al interior del lazo, y no entra en contacto con él. Además, el elemento de contratracción está preferentemente realizado en un cable o cinta suficientemente resistente de modo que el sistema de suministro para el implante no lo dañe. El elemento de contratracción por lo menos parcialmente radioopaco puede utilizarse como un objetivo para la punción del tabique con un dispositivo de implante. El elemento de contratracción puede retirarse después del suministro del implante.

En una forma de realización, la misma estructura para perforar tejido puede utilizarse para suministrar el elemento de contratracción y el dispositivo de cierre. En dicha forma de realización, el elemento de contratracción puede presentar una forma de cayado o un gancho distal para conectar los tabiques y gancho sobre el tabique primario. El elemento de contratracción en esta forma de realización podría sostener el tabique mientras que el dispositivo de cierre se hace avanzar una distancia suficiente dentro y pasado el tabique primario. Cuando el dispositivo de cierre es una espiral, esta distancia permite que la espiral se acorte y se expanda hasta su estado natural para perforar suficientemente y mantener los tabiques juntos.

Las figuras 23A y 23B muestran una vista en sección transversal de un catéter utilizado para suministrar conjuntamente el implante y el sistema de reacción. En una forma de realización, como se muestra en la figura 23A, el catéter comprende un primer orificio 960 para recibir de modo deslizante el elemento de contratracción 900, y un segundo orificio 962 para recibir de modo deslizante un implante. Alternativamente, como se muestra en la figura 23B, el catéter comprende un sistema sobre el cable que presenta un orificio 964. Un sistema de suministro de implante 966, que puede recibirse de modo deslizante dentro del orificio del catéter 964 comprende asimismo un orificio 968, que recibe de modo deslizante el elemento de contratracción 900. En la forma de realización sobre el cable, el elemento de contratracción puede, en algunas formas de realización, salir del catéter a una distancia proximal al extremo del sistema de suministro del dispositivo de cierre, de modo que la estructura para perforar tejido punzona el tabique secundario justo por encima de la entrada del foramen oval permeable.

En una forma de realización, el catéter de la figura 23A puede hacerse girar o reposicionarse en la zona de tratamiento sobre el eje longitudinal A definido por el cable de guiado 902 de modo que pueden suministrarse múltiples implantes a través del orificio 962. Este paso puede repetirse varias veces para permitir situar varios implantes en una disposición generalmente circular alrededor de la posición del cable de guiado 902, como se muestra en la figura 23C.

La figura 24 muestra una forma de realización de un dispositivo que presenta un elemento de contratracción expandible 1100. El elemento de contratracción expandible 1100 puede proporcionarse en un cable de guiado 1102 o en otro cuerpo alargado que pueda recibirse de modo deslizante dentro del catéter 408. En algunas formas de realización,

el cable de guiado puede deslizar dentro de un catéter interno 408 que puede también comprender un dispositivo implantable 1108 para asegurar el foramen oval permeable en una posición cerrada, como un dispositivo de cierre 300 descrito anteriormente. En algunas formas de realización, el cable de guiado que lleva el elemento de contracción es coaxial con el dispositivo que lleva el dispositivo de cierre implantable 1108.

En elemento de contracción expandible 1100 en una forma de realización puede ser un balón inflable. En otras formas de realización, el elemento de contracción expandible 1100 puede ser una estructura de cable expandible, una estructura trenzada expandible, una estructura de radios expandibles, un marco o similar. En algunas formas de realización, la estructura expandible de radios está cortada a partir de un tubo hipodérmico. En algunas formas de realización, el balón inflable puede ser reforzado. El refuerzo en el balón puede evitar perforar el balón por el implante. En algunas formas de realización, el elemento expandible de reacción es autoexpandible. En otras formas de realización, el elemento de contracción expandible se expande de modo activo. En una forma de realización expandible de modo activo, el sistema es un sistema de empuje-tracción que presenta un tubo hipodérmico que recibe de manera deslizante un cable. El tubo hipodérmico está conectado al extremo proximal del elemento de contracción, y el cable está conectado al extremo distal del elemento de contracción. El cable está retraído al avanzar el tubo hipodérmico, expandiendo por ello el elemento de contracción.

En una forma de realización, el elemento de contracción expandible puede ser una estructura de balón, larga y fina adaptada para el suministro a través del túnel del foramen oval permeable. Por ejemplo, el catéter 408 puede suministrarse al corazón, como se ha descrito anteriormente, y hasta la aurícula derecha como se ilustra en la figura 24. El balón puede hacerse avanzar al otro lado del foramen oval permeable, tanto pasando a través del túnel del foramen oval permeable, o penetrando a través de los tabiques del foramen oval permeable, como se ilustra en la figura 24. Por ejemplo, el balón puede contenerse dentro de un catéter de suministro separado (no se muestra) que puede presentar un extremo afilado para penetrar los tabiques, o puede presentar una configuración plana para pasar más fácilmente a través del túnel del foramen oval permeable.

Una vez que el elemento de contracción 1100 se dispone en el otro lado del foramen oval permeable (como se ilustra en la figura 24, adyacentes al tabique primario 444 en la aurícula derecha), el elemento de contracción puede expandirse, tal como inflando el balón o manipulando un accionador adecuado para desplegar el elemento de contracción. El elemento de contracción expandible 1100 tira el tabique primario 444 en la dirección de la flecha 1122 y el dispositivo de cierre implantable 1108 se suministra a través de los tabiques del foramen oval permeable. Debido a que el elemento de contracción 1100 proporciona una fuerza de retención proximal contra el tabique primario 444, mientras el dispositivo de cierre 1108 se hace avanzar a través del tabique secundario 442 y el tabique primario 444, los dos tabiques se mantienen en posición relativa entre sí. El catéter 408 puede también reposicionarse para seleccionar una zona de implantación deseable para el dispositivo de cierre 1108, como se ha descrito anteriormente. Una vez que el dispositivo está en su posición, el elemento de contracción 1100 puede colapsarse o desinflarse, y el elemento de contracción 1100 puede retirarse, por ejemplo, proximalmente a través del dispositivo de cierre 408. Opcionalmente, pueden suministrarse dispositivos adicionales mientras el elemento de contracción está en su posición.

Aunque la figura 24 ilustra el dispositivo de cierre 1108 suministrándose sobre el mismo cuerpo alargado 1102 que el que lleva el balón 1100, se apreciará que puede utilizarse un dispositivo separado para proporcionar la reacción durante el suministro del dispositivo de cierre. Puede resultar deseable un catéter de suministro separado, por ejemplo, para implantar selectivamente múltiples dispositivos de cierre en las posiciones deseadas. Además, puede proporcionarse cualquier cantidad de dispositivos de cierre adecuados mientras se utiliza el elemento de contracción. Detalles adicionales de otros dispositivos de cierre se dan a conocer en la publicación US nº 2003-0028213 A1.

Las figuras 25A a 27 muestran otra forma de realización de un dispositivo que presenta un elemento de contracción 1000. El elemento de contracción puede ser similar a los elemento de contracción descritos en las figuras 18 a 19D anteriores, y puede comprender un elemento de cable 900 que presenta un bucle, anillo o forma de tipo lazo. Como se muestra en la figura 26, el elemento de contracción comprende preferentemente una cubierta que se extiende sobre el cable. Como se ilustra en la figura 26, la cubierta puede ser generalmente circular, o presentar cualquier forma adecuada. La cubierta puede ser de cualquier material adecuado, comprendiendo un metal, polímero, o material biocompatible, y puede comprender una malla, lámina maciza u otra estructura adecuada.

En una forma de realización, el elemento de contracción 1000 puede conectarse de manera que puede liberarse a un cable de guiado 902 a los elementos de fijación 1006, 1008. Los elementos de fijación pueden comprender fijaciones a presión, rosca u otro mecanismo adecuado para fijar de manera que puede liberarse los elemento de contracción y el cable de guiado entre sí. Alternativamente, el elemento de contracción puede fijarse de manera que puede liberarse o permanentemente a un elemento de anclaje 1002, como se muestra en la figura 25B, que puede a su vez fijarse de manera que puede liberarse a un cable de guiado 902 (no se muestra). El elemento de anclaje 1002 que se ilustra es preferentemente superelástico y presenta una forma de clip adaptada para conectarse sobre el tabique primario y el tabique secundario.

Como se muestra en la figura 25C, el clip comprende un cuerpo 903 que presenta por lo menos un ancla 905. El cuerpo 903 comprende una sección proximal 907, una sección intermedia 909, y una sección distal 911. La sección proximal 907 en una forma de realización se adapta para situarse en la aurícula derecha, la sección distal 911 se adapta para situarse en la aurícula izquierda, y la sección intermedia 909 se adapta para situarse entre el tabique primario y

el tabique secundario en el túnel del foramen oval permeable. En la forma de realización ilustrada, se proporciona una pluralidad de barbas o de otros anclajes 905, para conectar el tejido adyacente para retener el clip de anclaje 1002 en su posición implantada y para limitar el movimiento relativo entre el tejido y el dispositivo. Los anclajes ilustrados se proporcionan en por lo menos un lado del cuerpo 903, y en por lo menos una sección (proximal, distal, intermedia).

5 Preferentemente, cada sección se proporciona con una o dos o más áncoras cada una. Puede utilizarse cualquiera de entre una amplia variedad de estructuras para los anclajes 905, como ganchos, barbas, espigas, suturas, adhesivos, superficies de crecimiento y otras que resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de lo expuesto en la presente memoria.

10 En algunas formas de realización, el elemento de contratracción 1000 puede suministrarse con el elemento de anclaje 1002 o con el cable de guiado 902 a través de la aurícula derecha y se dispone a continuación en la aurícula izquierda y se tira contra el tabique primario para proporcionar reacción. Cuando el elemento de contratracción se conecta al elemento de anclaje, el elemento de anclaje se suministra al túnel del foramen oval permeable, y el elemento de contratracción se conecta a los tabiques después del túnel en una de las aurículas. Cuando el elemento de
15 contratracción se fija al cable de guiado 902, el suministro puede realizarse como se ha descrito anteriormente. En dicha forma de realización, por ejemplo, el elemento de contratracción puede suministrarse a través de túnel del foramen oval permeable, o penetrarse a través de los tabiques, como se ha descrito anteriormente a partir de la forma de realización del balón.

20 Una vez que el elemento de contratracción está en la posición adyacente a uno de los tabiques, un dispositivo de cierre, como se ha descrito haciendo referencia a la figura 6, puede suministrarse a través del tabique y a través de la cubierta, fijando la cubierta al tabique y cerrando así la derivación a través del foramen oval permeable, como se muestra en las figuras 26 y 27. Por ejemplo, una espiral como se ha descrito anteriormente puede suministrarse a través de la cubierta para fijar la cubierta al tabique primario. Cuando se utiliza un elemento de anclaje, el elemento de anclaje
25 1002 puede separarse de la cubierta y retirarse con el sistema de suministro. En algunas formas de realización, el dispositivo de cierre conecta permanentemente el elemento de anclaje. Por consiguiente, el elemento de anclaje puede fijarse de manera que puede liberarse al dispositivo de suministro, de modo que el elemento de anclaje también se utiliza como un elemento de cierre y permanece en el túnel. Como se muestra en las figuras 26 y 27, en la configuración final, tanto la cubierta 1004 del elemento de contratracción 1000 como el dispositivo de cierre 300 se utilizan para
30 sostener conjuntamente y asegurar los tabiques del foramen oval permeable.

En cada una de las formas de realización descritas, el elemento de contratracción puede comprender un material bioabsorbible. En algunas formas de realización, el elemento de contratracción puede desmenuzarse fácilmente. En una forma de realización, el elemento de contratracción comprende espuma de PVA. En una forma de realización en la que el elemento de contratracción comprende un material bioabsorbible y que se puede desmenuzarse, el elemento de
35 contratracción puede separarse del implante si el elemento de contratracción se ancla al implante durante el proceso de suministro. Además, cualquier material atrapado por el implante durante el proceso de suministro se reabsorberá.

Sistemas y procedimientos de posicionamiento del implante

40 Las figuras 28 y 29B muestran sistemas y procedimientos para posicionar un implante en un foramen oval permeable utilizando un cable de guiado 1200 flexible o preformado. Un catéter 408 suministra el cable de guiado a la zona de tratamiento, preferentemente desde la aurícula derecha. Como se ilustra, el cable de guiado 1200 pasa a través del túnel del foramen oval permeable, entre y alrededor del tabique secundario 442 y del tabique primario 444. Como se
45 muestra en la figura 28, el cable de guiado puede presentar una curva preformada como una forma en S en su extremo distal para situarla alrededor de la punta del tabique secundario 442, a través del túnel del foramen oval permeable, y alrededor del tabique primario 444. En una forma de realización, el cable de guiado puede realizarse en un material superelástico como níquel titanio, y puede suministrarse en una configuración estirada a través de un catéter insertado a través del túnel del foramen oval permeable. Una vez que el catéter se suministra a través del túnel del foramen
50 oval permeable, el catéter puede retraerse proximalmente en relación al cable de guiado o el cable de guiado puede hacer avanzar distalmente fuera del catéter, y el cable de guiado puede autoexpandirse hasta su configuración en forma de S alrededor del tabique primario y del tabique secundario. Opcionalmente, los elementos de contratracción, como se han descrito anteriormente, pueden fijarse al extremo distal del cable de guiado para crear un área de superficie aumentada capaz de proveer reacción contra el tabique primario. Como se ilustra, el cable de guiado 1200 actúa por
55 sí mismo como el elemento de contratracción. En algunas formas de realización, la estructura de cable de guiado presenta una sección transversal en forma de cinta. Pueden utilizarse otras secciones transversales que proporcionan una maniobrabilidad adecuada en la zona de tratamiento.

Como se muestra en la figura 28, el cable de guiado 1200 se suministra a través del mismo catéter 408 que se
60 utiliza para suministrar un implante, como los dispositivos de cierre descritos anteriormente. El cable de guiado puede proporcionarse a través del mismo orificio que el dispositivo de cierre, o un orificio separado. La trayectoria del implante sigue generalmente la dirección de la flecha 1210. Las figuras 29A y 29B muestran otras formas de realización de un cable de guiado 1200 preconformado que se hace avanzar a través de un orificio lateral 1220 en el catéter 408, justamente proximal al extremo distal del catéter 408. El implante se dirige a través de los tabiques del foramen oval permeable siguiendo la trayectoria 1212, que generalmente coincide con el eje longitudinal del catéter 408. Después
65 de que el cable de guiado se haya posicionado, el catéter 408 puede hacerse girar o reposicionarse, mientras que el cable de guiado permanece conectado dentro del foramen oval permeable, para desplazar la posición del elemento de contratracción y del dispositivo de cierre. Por ejemplo, el catéter 408 puede hacerse girar o desplazarse en relación al

ES 2 293 540 T3

5 cable de guiado 1200 para suministrar un dispositivo de cierre en las posiciones a cada lado del cable de guiado 1200. Por ejemplo, la figura 29A ilustra el catéter 408 reposicionándose según las flechas 1214 para suministrar un dispositivo de cierre adyacente al cable de guiado y a través del tabique secundario y del tabique primario. Como se muestra en la figura 29B, el catéter 408 puede avanzarse y retraerse según la flecha 1215 para reposicionar adicionalmente el catéter 408 para disponer adecuadamente la posición para suministrar el dispositivo de cierre.

10 Las figuras 30A y 30B ilustran otra forma de realización de la invención en la que un implante 1216 se suministra en el túnel entre el tabique primario y el tabique secundario del foramen oval permeable. En algunas formas de realización, el implante puede desmontarse. Como se ilustra, el implante puede transportarse en un cable de guiado 1206, otros dispositivos de suministro adecuados, y puede comprender barbas, anclas, y otras estructuras para retención de tejido 1218 para sostener el tabique primario y tabique secundario juntos. En algunas formas de realización, las barbas, anclas y otras estructuras de retención de tejido 1218 pueden retraerse. En algunas formas de realización en las que las estructuras de retención de tejido pueden retraerse, los implantes tubulares comprenden una pluralidad de orificios radiales dispuestos alrededor de su circunferencia en varios puntos. Un núcleo alargado puede recibirse de manera deslizable dentro del implante tubular. El núcleo alargado puede comprender una pluralidad de resaltes que se extienden radialmente fuera del núcleo alargado. Los resaltes pueden inclinarse para expandirse radialmente. Al deslizar el núcleo distalmente a través del implante tubular, los resaltes se expanden cuando se exponen en los orificios. Los resaltes pueden retraerse empujando o tirando del núcleo en relación al implante tubular.

20 El implante 1216 puede fijarse de manera que puede liberarse al cable de guiado 1206, mediante roscado, ajuste a presión, u otros mecanismos adecuados. Una vez que el implante 1216 está en su posición sosteniendo el tabique primario y el tabique secundario uno en relación con el otro, puede suministrarse un dispositivo de cierre al foramen oval permeable, tal como se describe en las formas de realización anteriores. El implante 1216 puede dejarse en el foramen oval permeable después del suministro al foramen oval permeable. Puede apreciarse que el implante 1216 25 puede concebirse asimismo para resultar recuperable por el cable de guiado 1206 u otro procedimiento, y puede concebirse asimismo para mantenerse temporalmente en su posición en el túnel del foramen oval permeable durante el suministro al foramen oval permeable.

30 Aunque se han descrito formas particulares de la invención, se pondrá de manifiesto que pueden introducirse varias modificaciones sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, no se pretende limitar la invención, excepto por las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Conjunto (400) para suministrar una espiral (310) a través del tejido a un paciente, que comprende:

una espiral (310) que presenta en un extremo proximal (304) una lengüeta proximal (314) y en un extremo distal (306) una lengüeta distal (312);

una parte de carga (778) adaptada para conectarse de manera que puede liberarse a la lengüeta proximal (314) de la espiral;

una estructura para perforar tejido (554) adaptada para conectar de manera que puede liberarse la lengüeta (312) de la espiral, por lo que la parte de carga (778) sostiene la espiral con relación a la estructura para perforar tejido (554) para alargar axialmente y reducir radialmente la espiral.

2. Conjunto según la reivindicación 1, en el que la parte de carga (778) forma una sola pieza con la estructura para perforar tejido (554).

3. Conjunto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la parte de carga (778) comprende una ranura adaptada para recibir el extremo proximal (304) de la espiral (310).

4. Conjunto según las reivindicaciones 1 a 3, en el que la estructura para perforar tejido (554) comprende una abertura (558) adaptada para conectar de manera que puede liberarse al extremo distal (306) de la espiral (310).

5. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte de carga (778) comprende un collar de carga (778) y la estructura para perforar tejido (554) puede desplazarse en relación al collar de carga (778) para avanzar axialmente y hacer girar el extremo distal de la espiral (310) en relación al extremo proximal (304) de la espiral para alargar axialmente la espiral.

6. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la estructura para perforar tejido (554) está prevista en un cuerpo alargado que presenta un extremo proximal y un extremo distal, extendiéndose el cuerpo alargado a través del collar de carga (778).

7. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extremo proximal de la espiral comprende una lengüeta (314) que se extiende en un diámetro definido por la espiral.

8. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extremo distal (306) de la espiral comprende una lengüeta (312) que se extiende en un diámetro definido por la espiral.

9. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la espiral (310) está dimensionada para extenderse a través de un tabique primario y un tabique secundario de un foramen oval permeable.

10. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la parte de carga (778) se adapta para conectar de manera que puede liberarse a una pluralidad de espirales (310).

11. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un elemento de contracción (900).

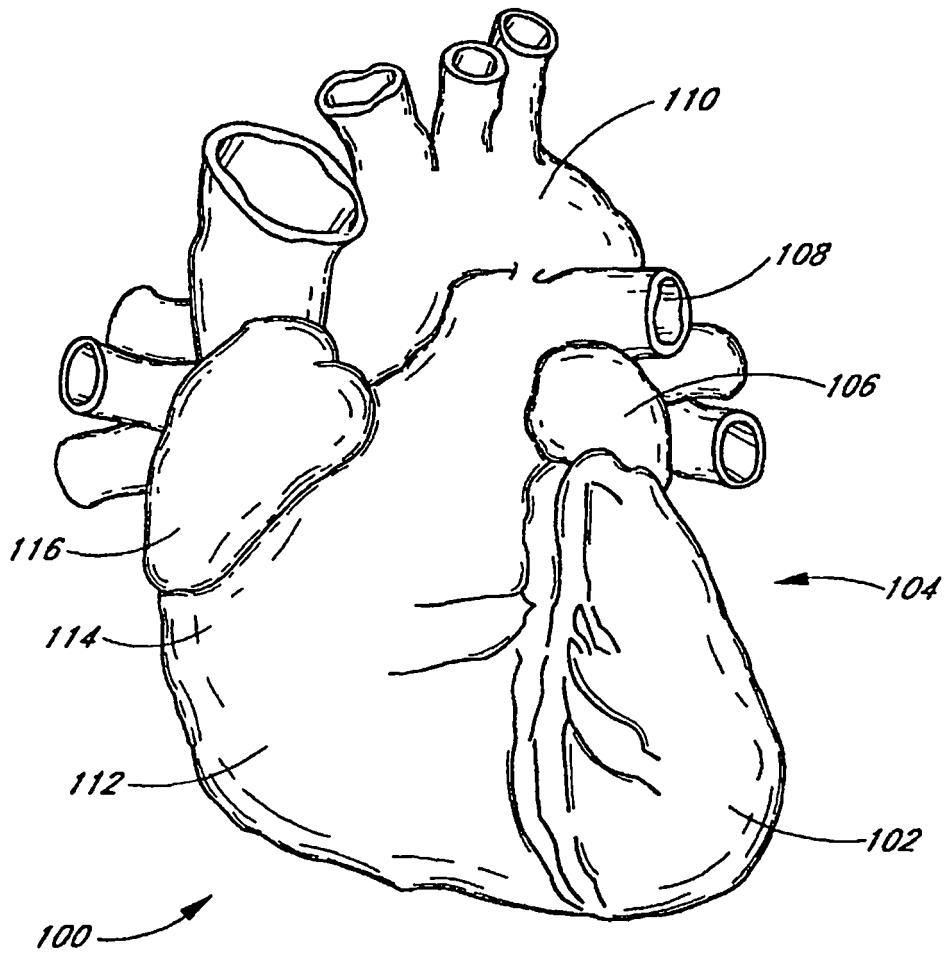


FIG. 1

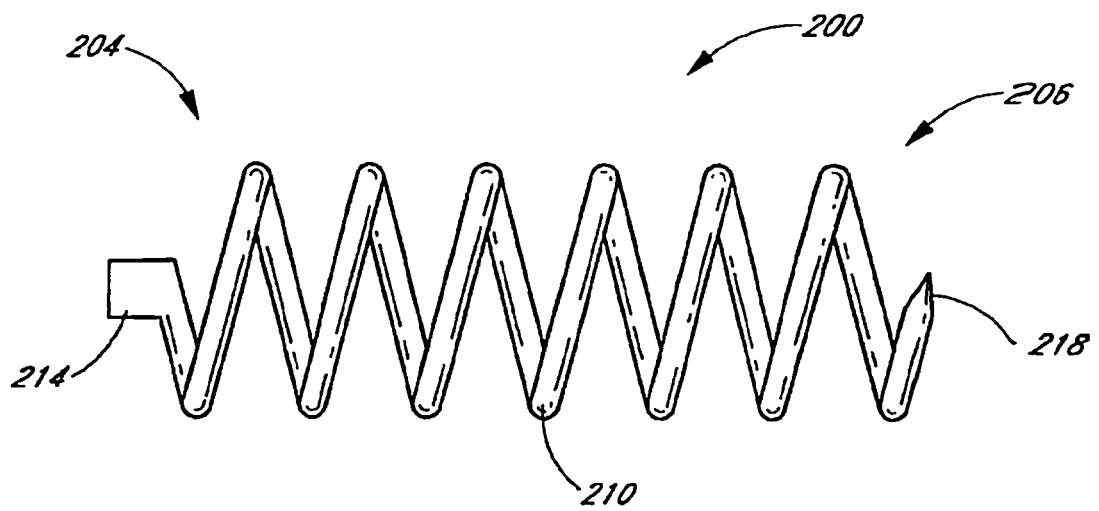


FIG. 2

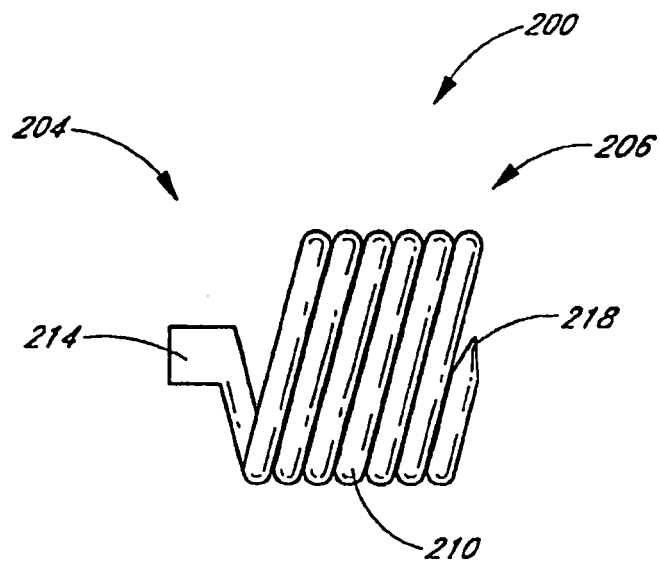


FIG. 2A

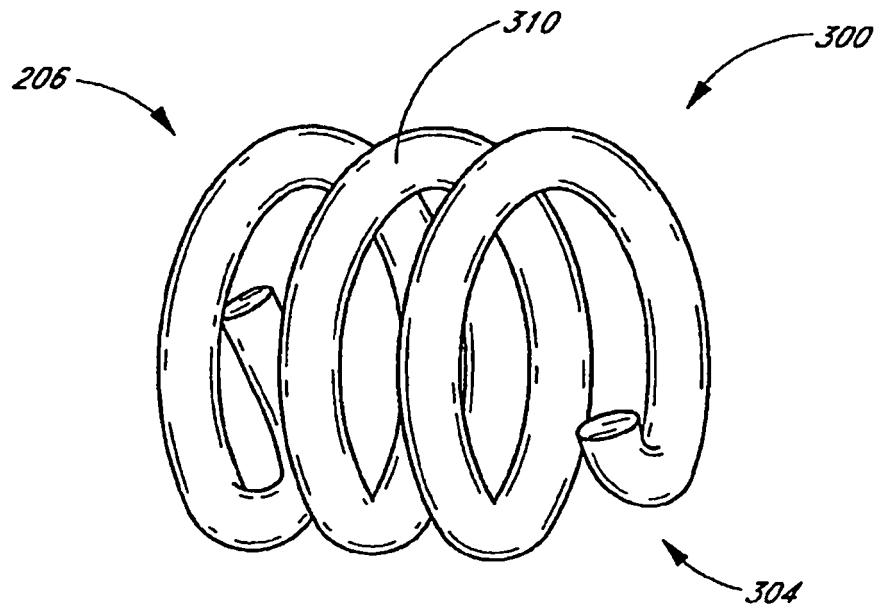


FIG. 3A

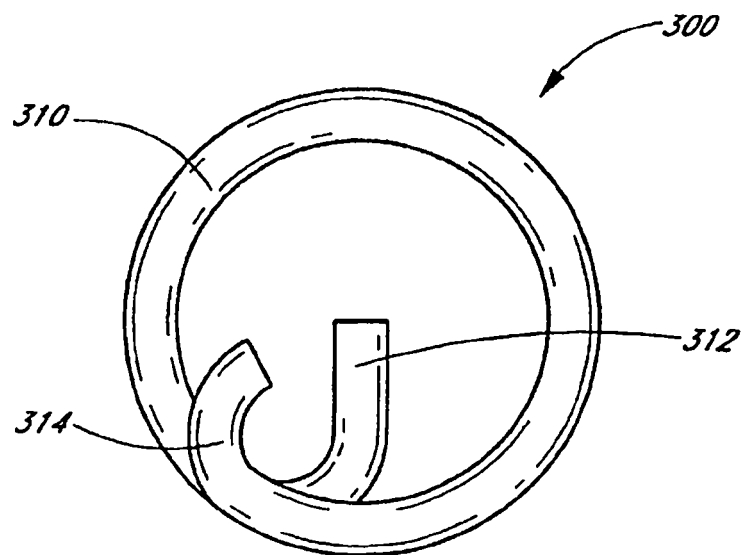


FIG. 3B

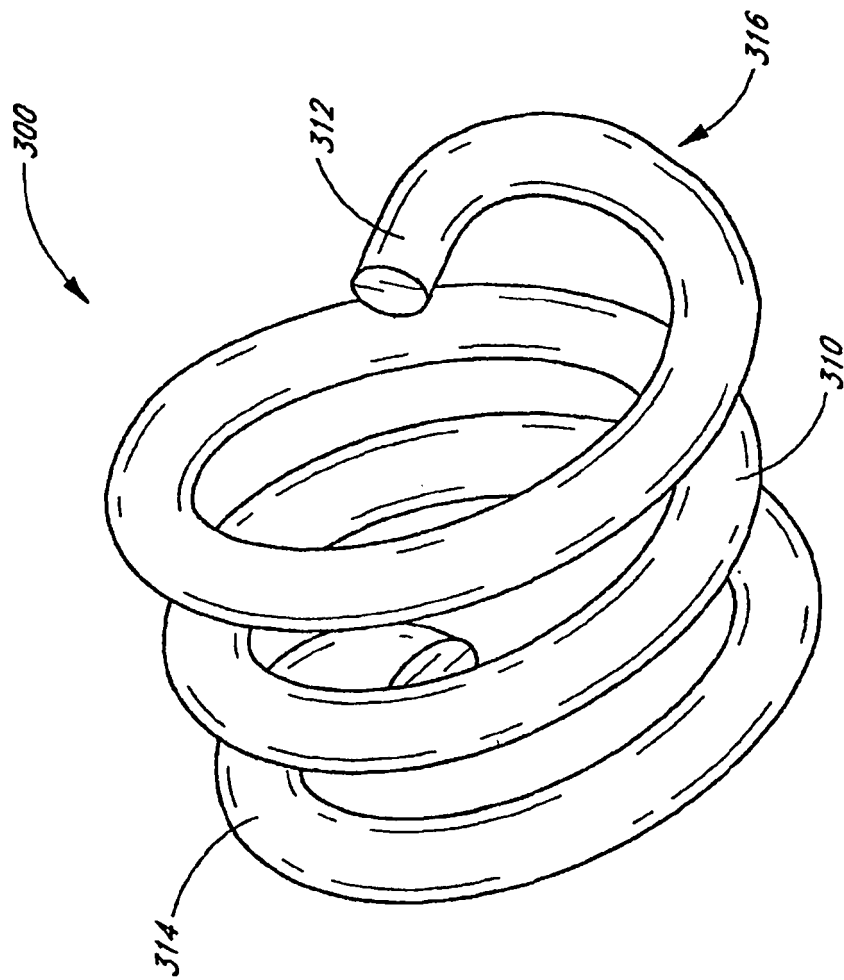


FIG. 3C

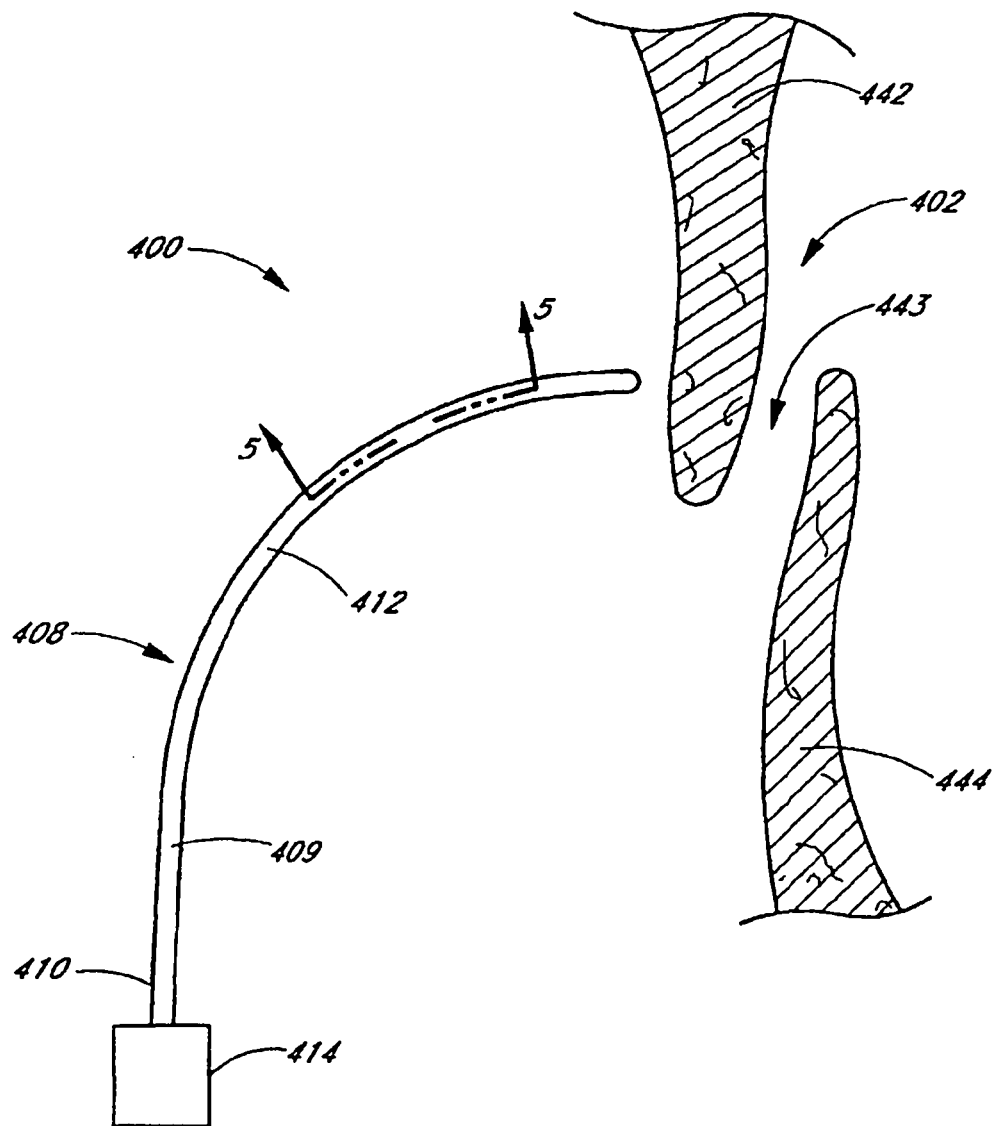


FIG. 4

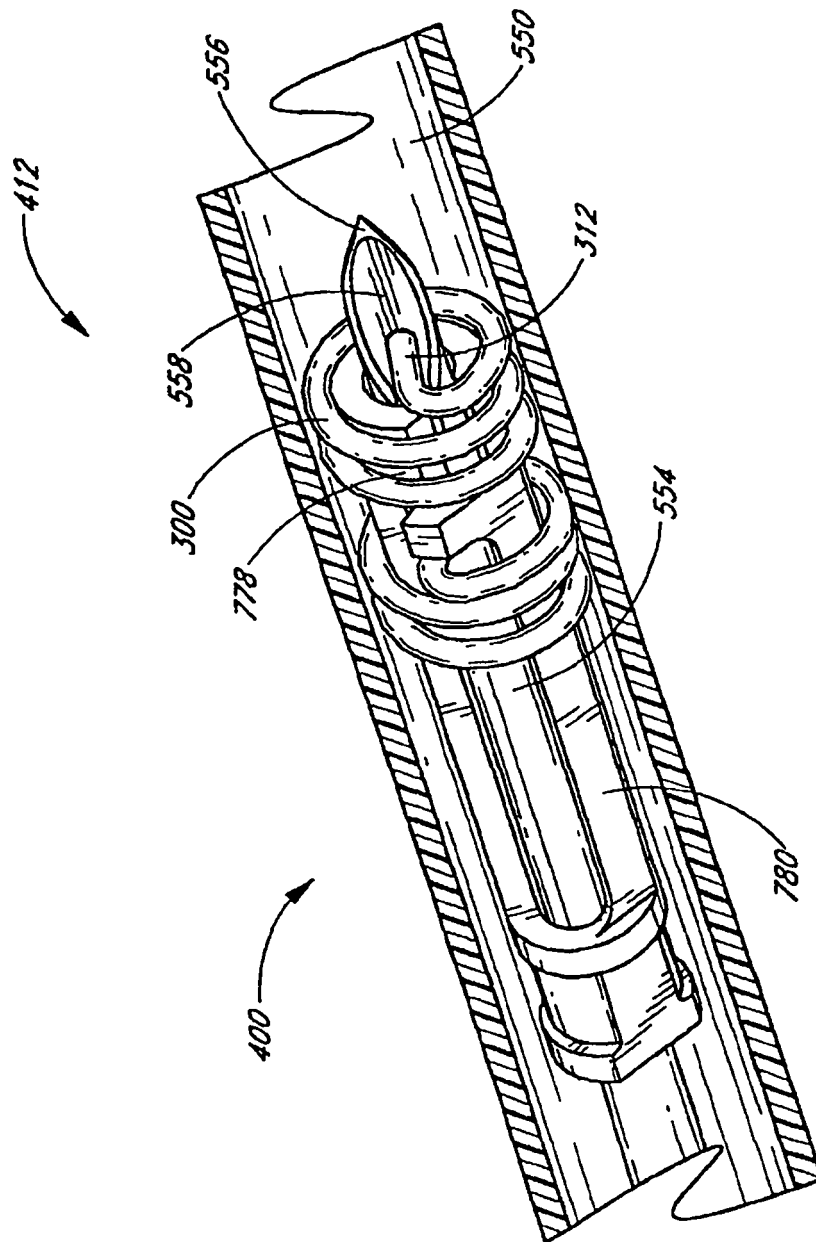


FIG. 5

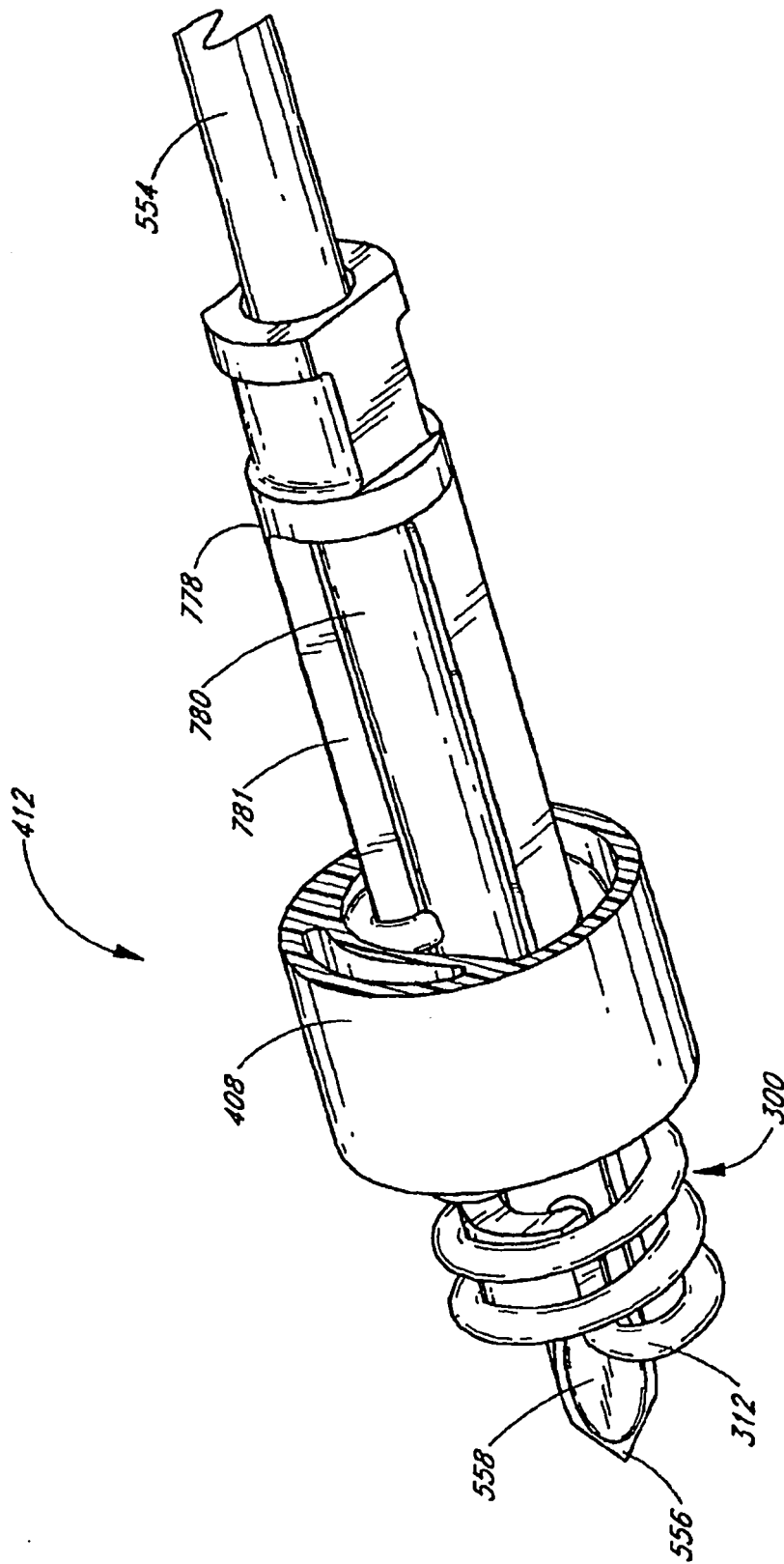


FIG. 6

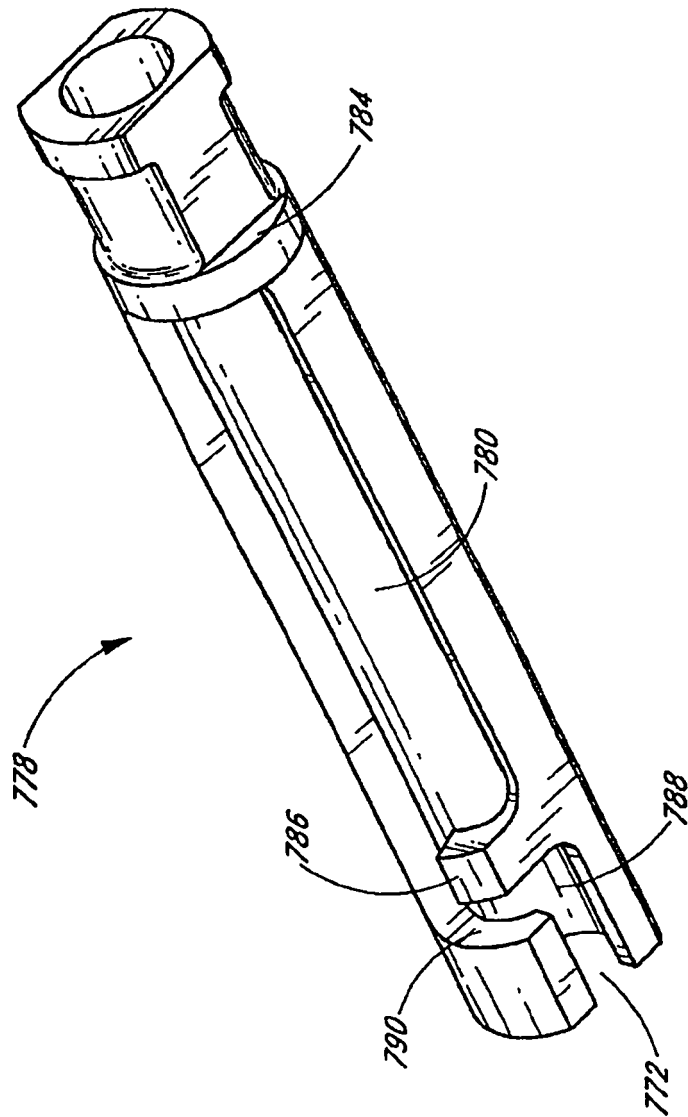


FIG. 7

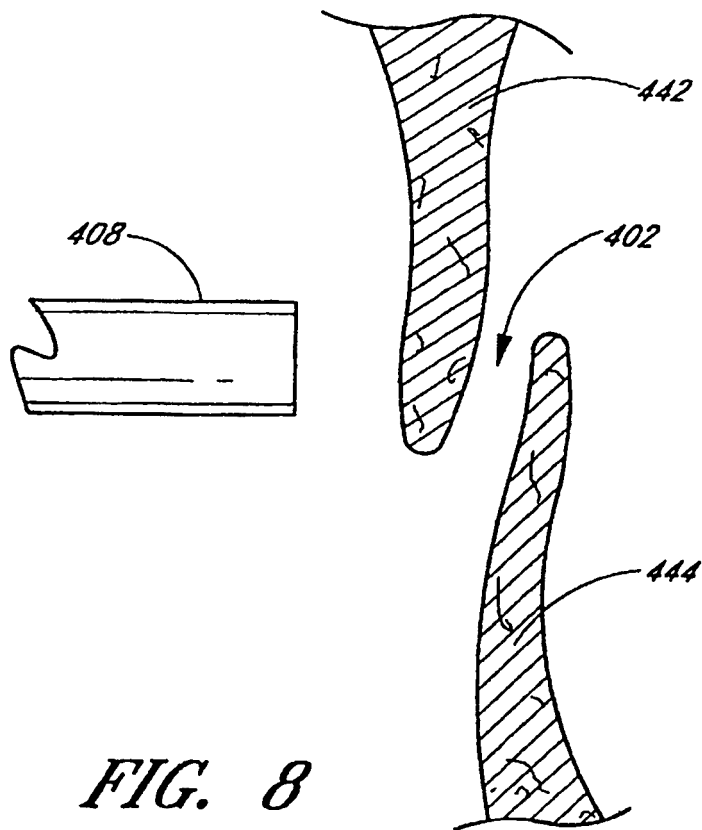


FIG. 8

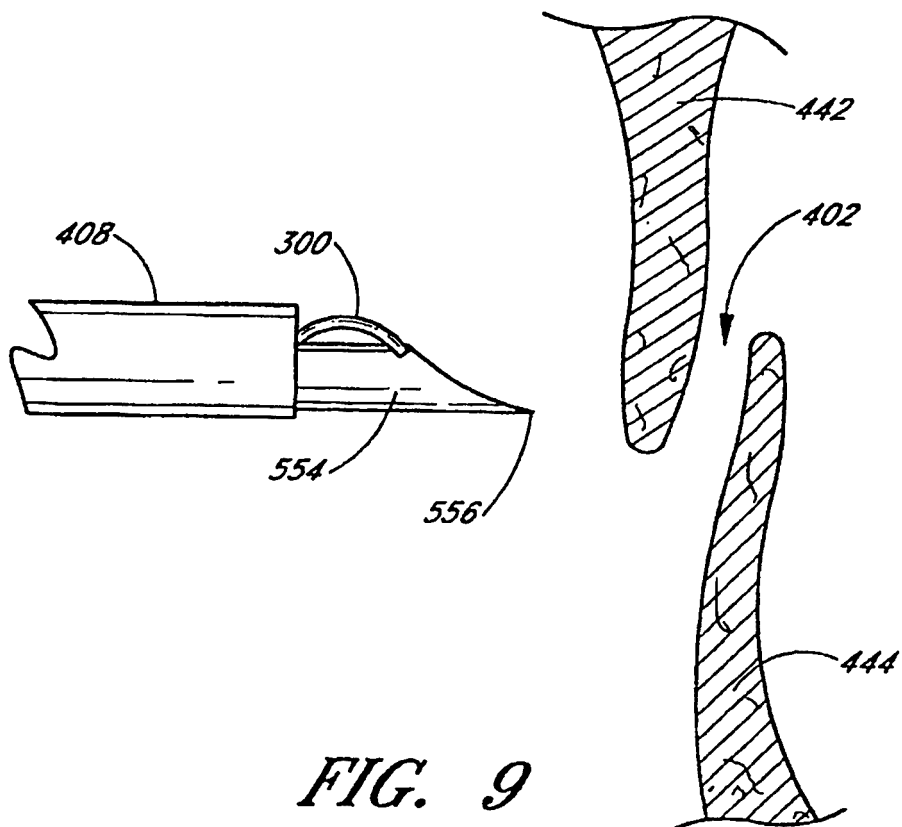
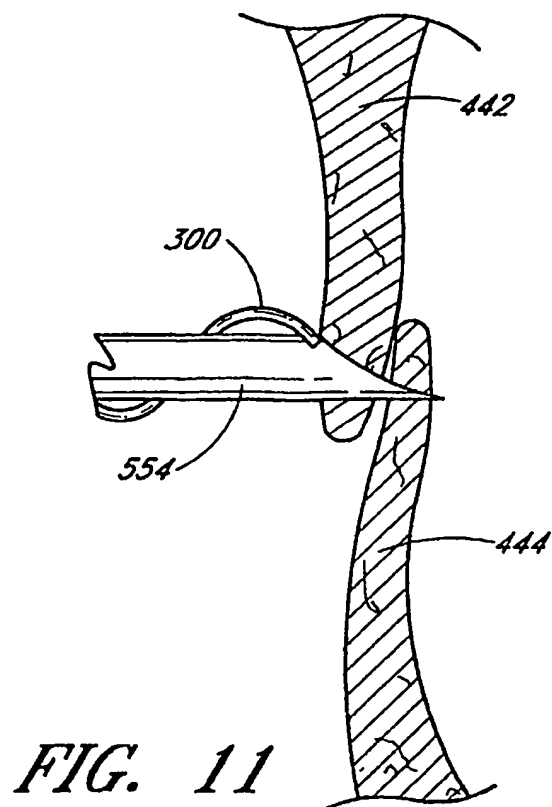
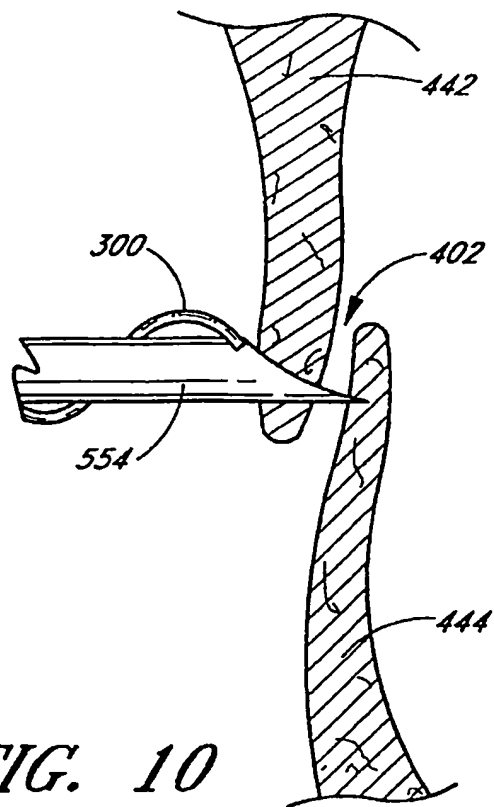


FIG. 9



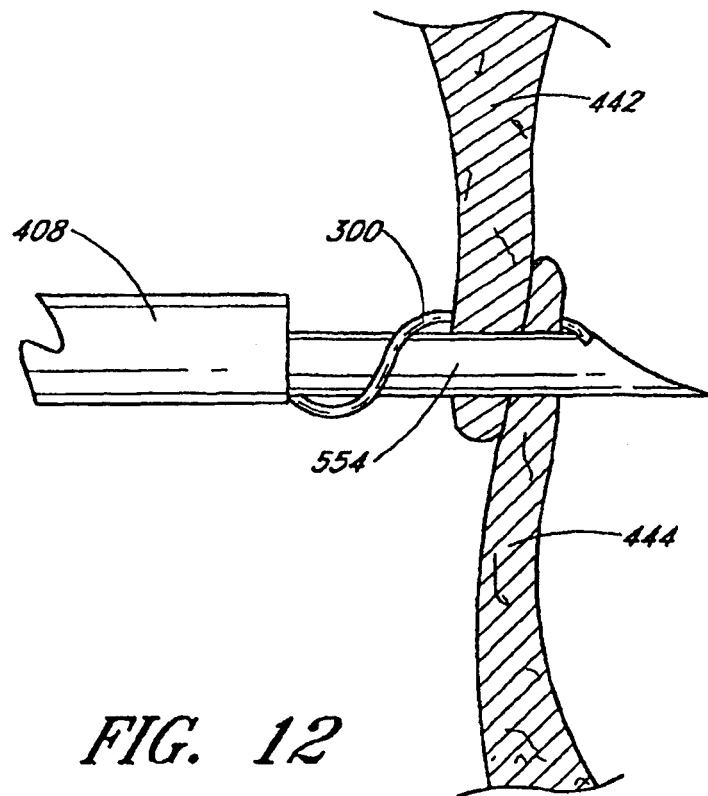


FIG. 12

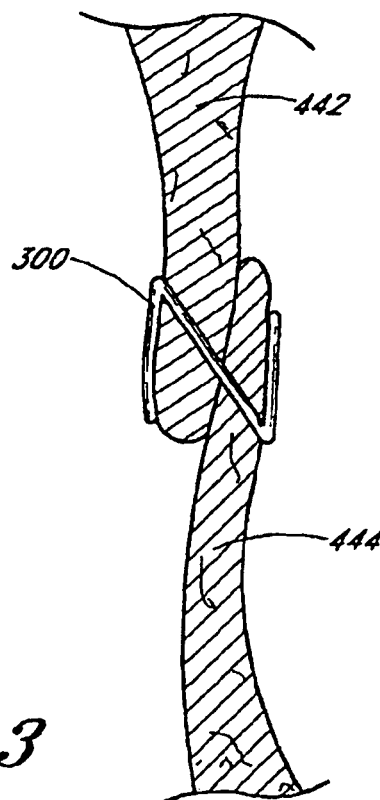


FIG. 13

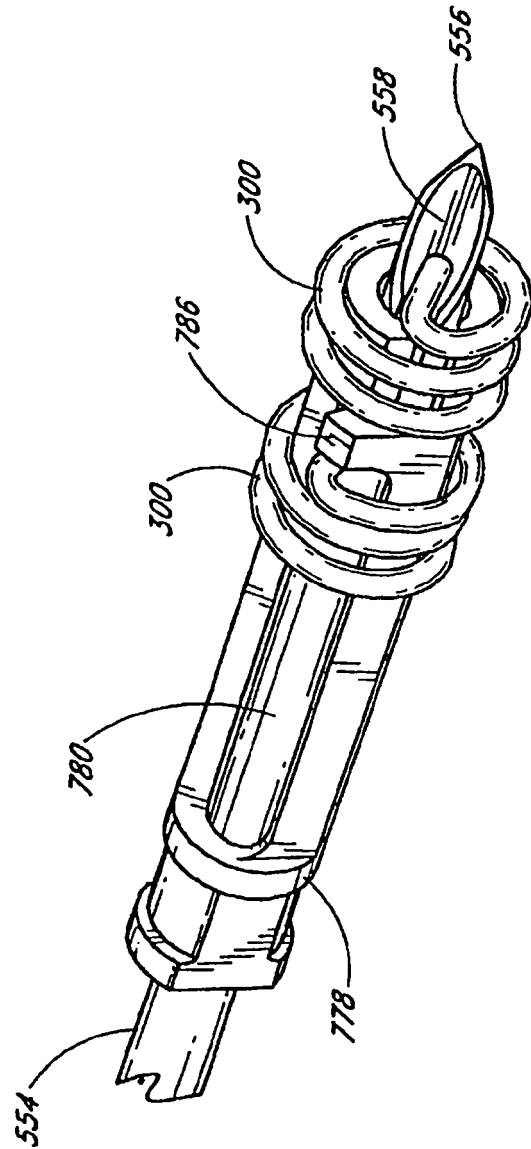


FIG. 14

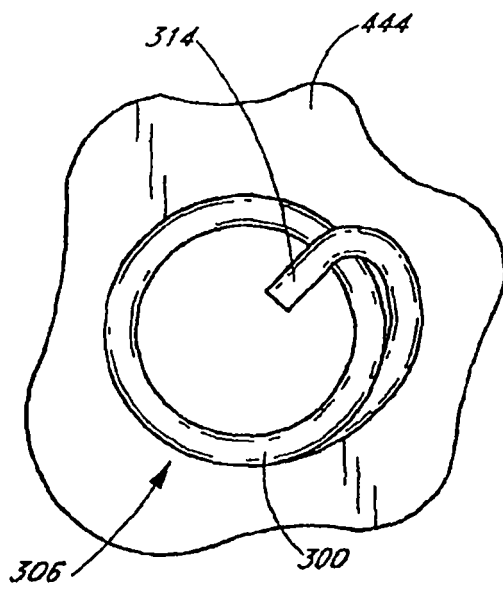


FIG. 15A

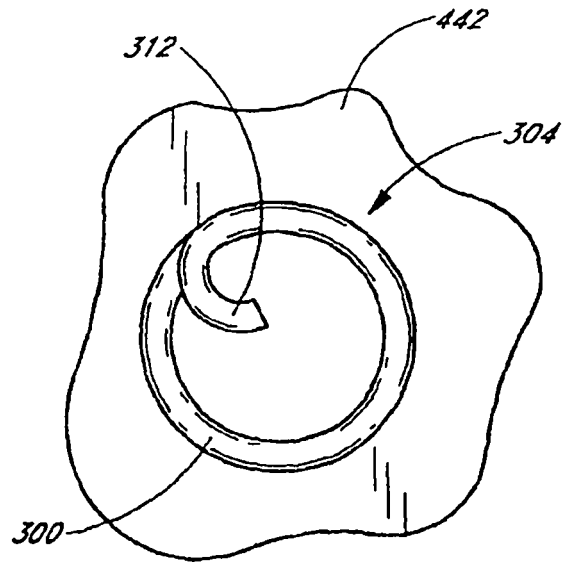


FIG. 15B

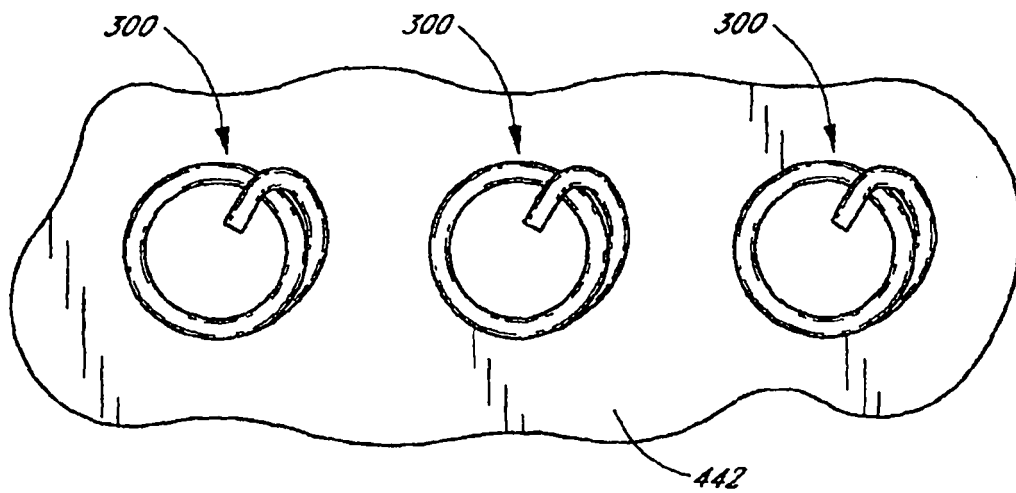


FIG. 16

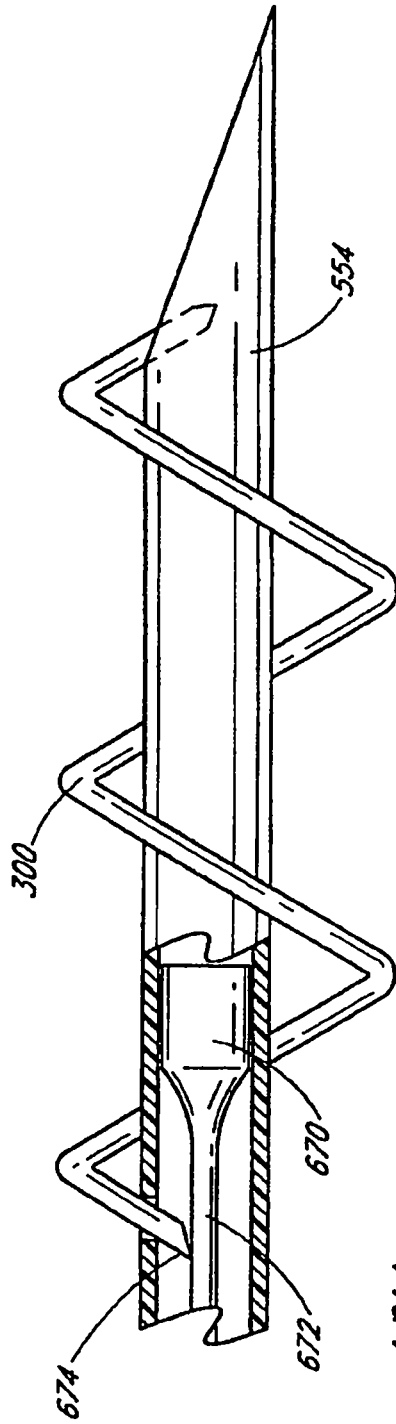


FIG. 17A

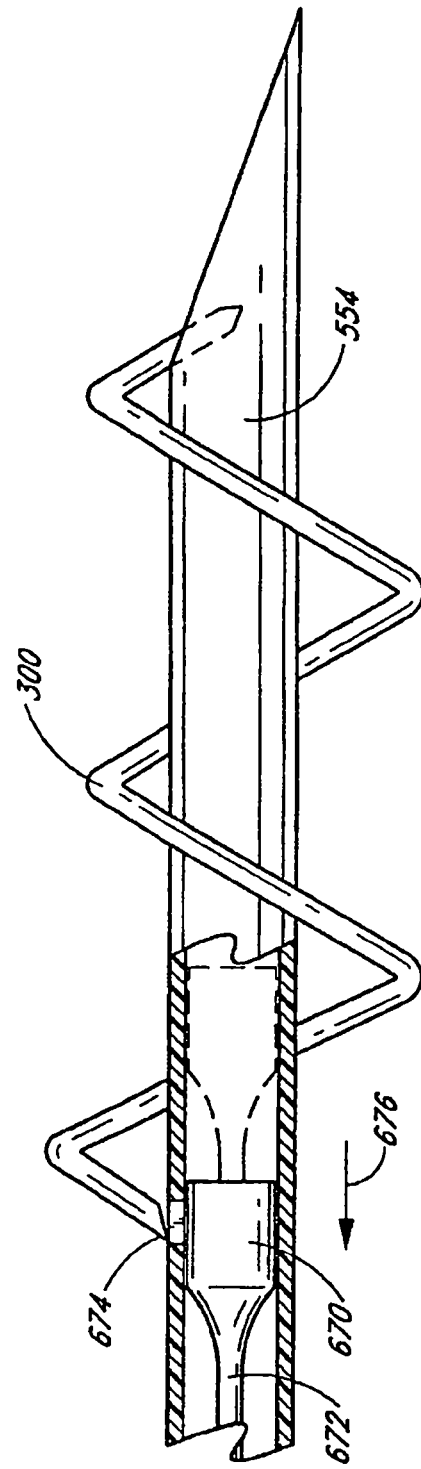


FIG. 17B

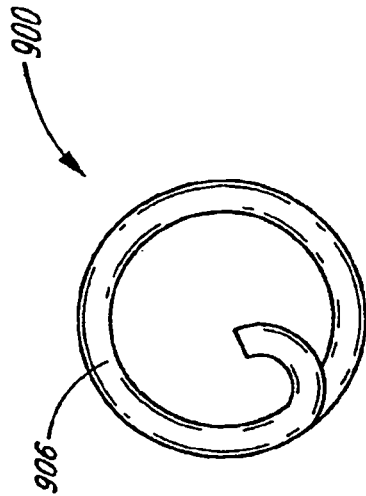


FIG. 19A

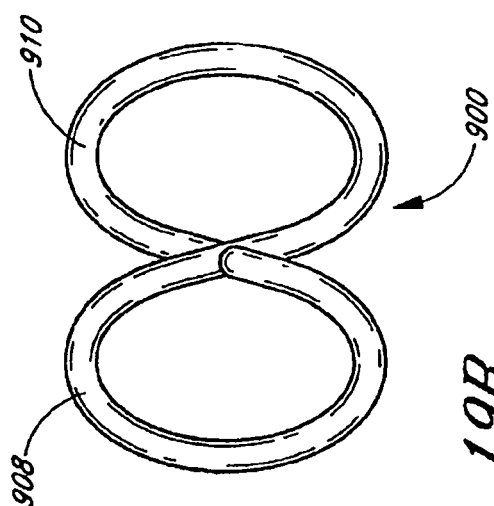


FIG. 19B

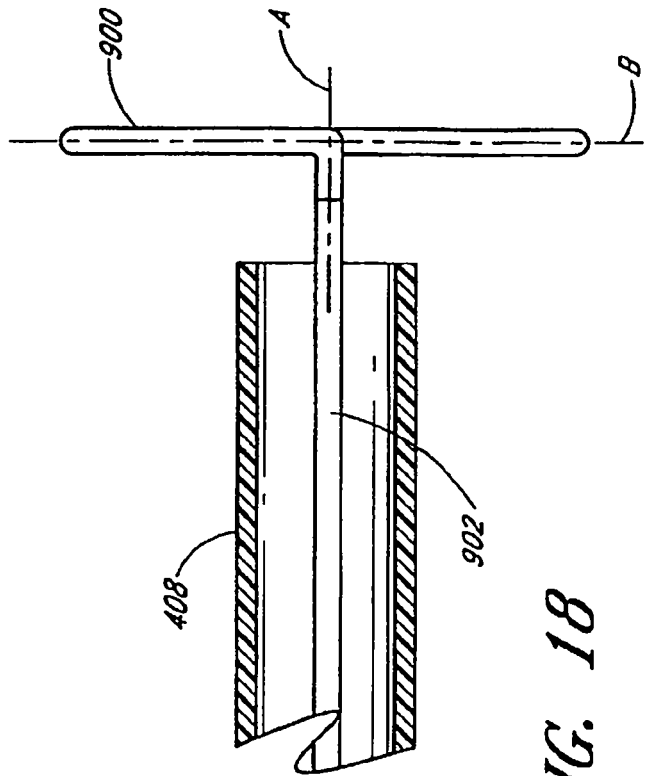


FIG. 18

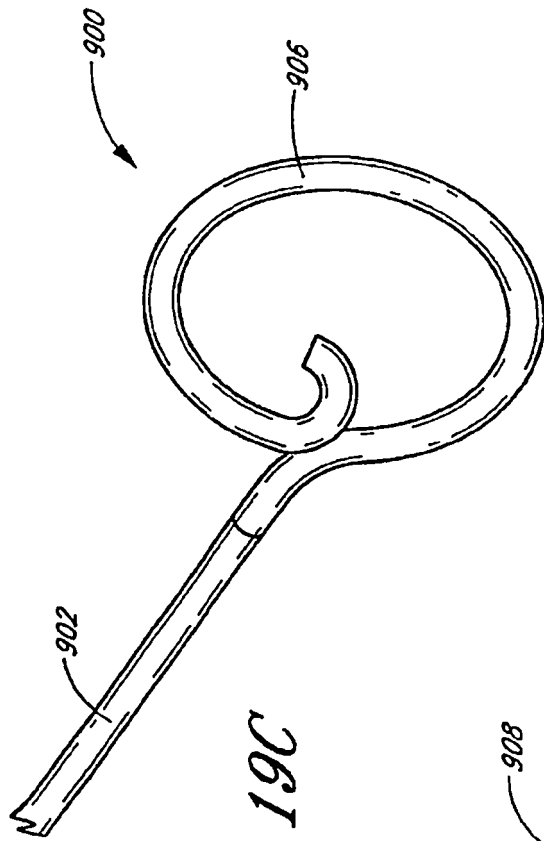


FIG. 19C

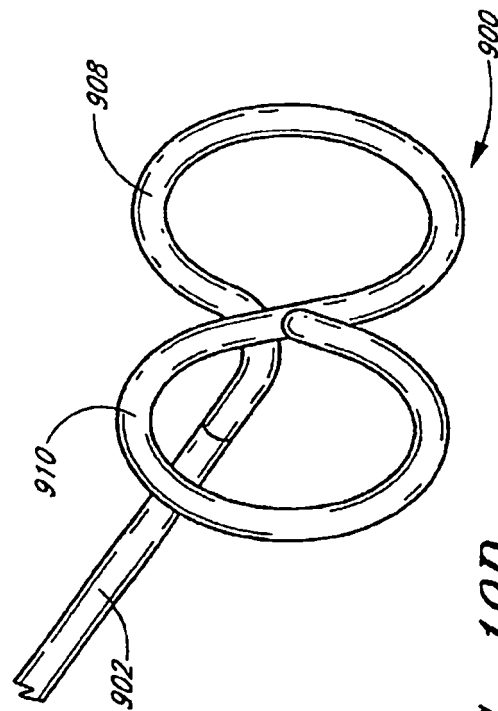


FIG. 19D

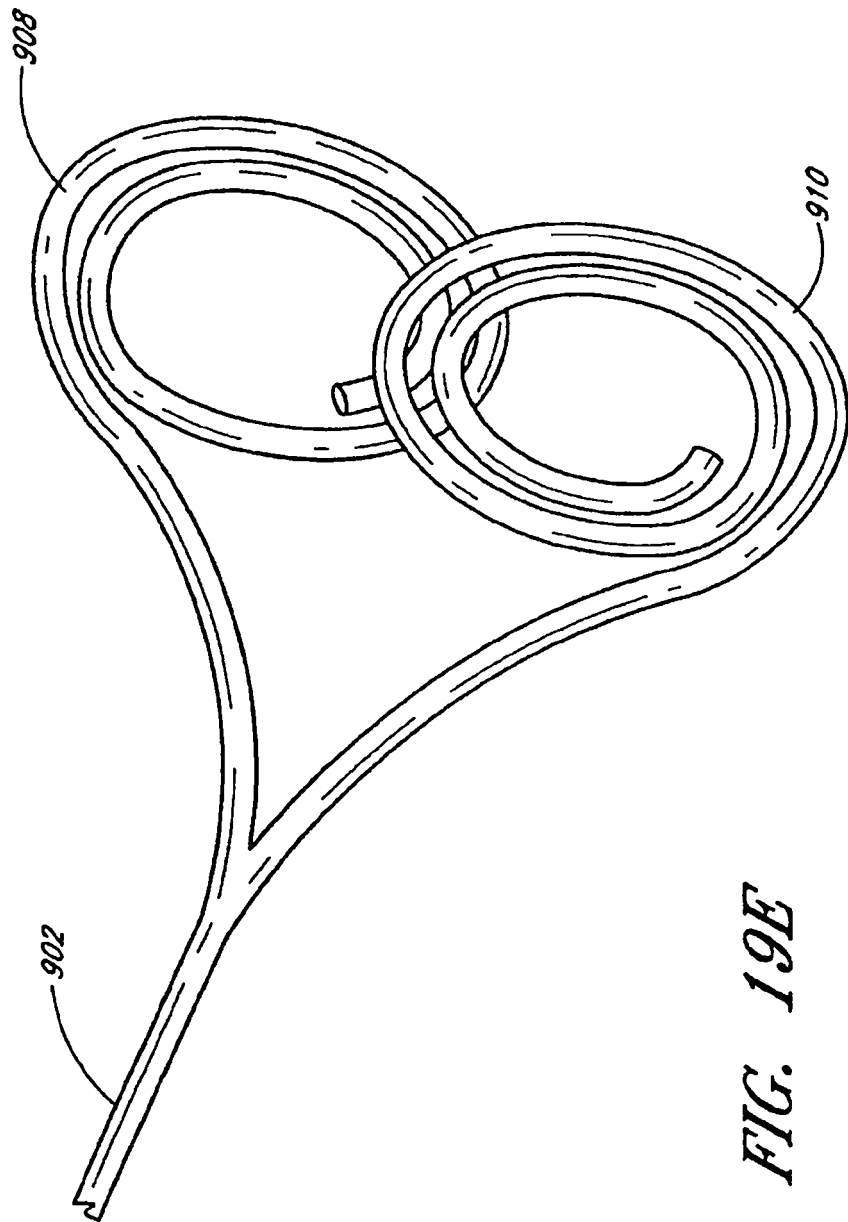


FIG. 19E

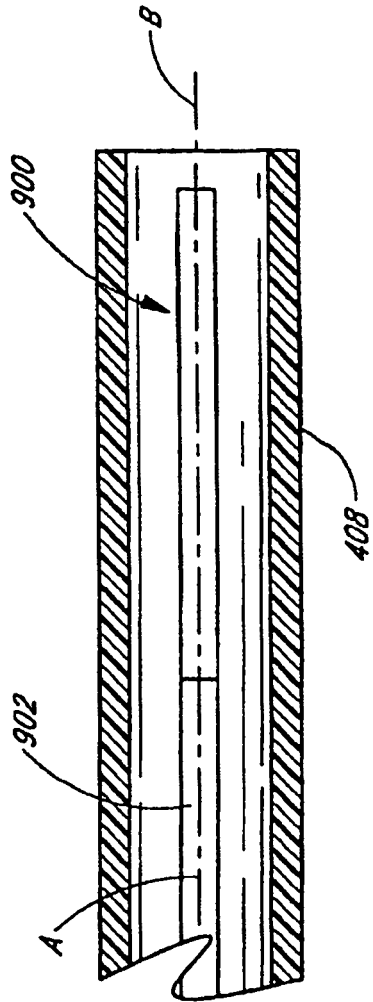


FIG. 20

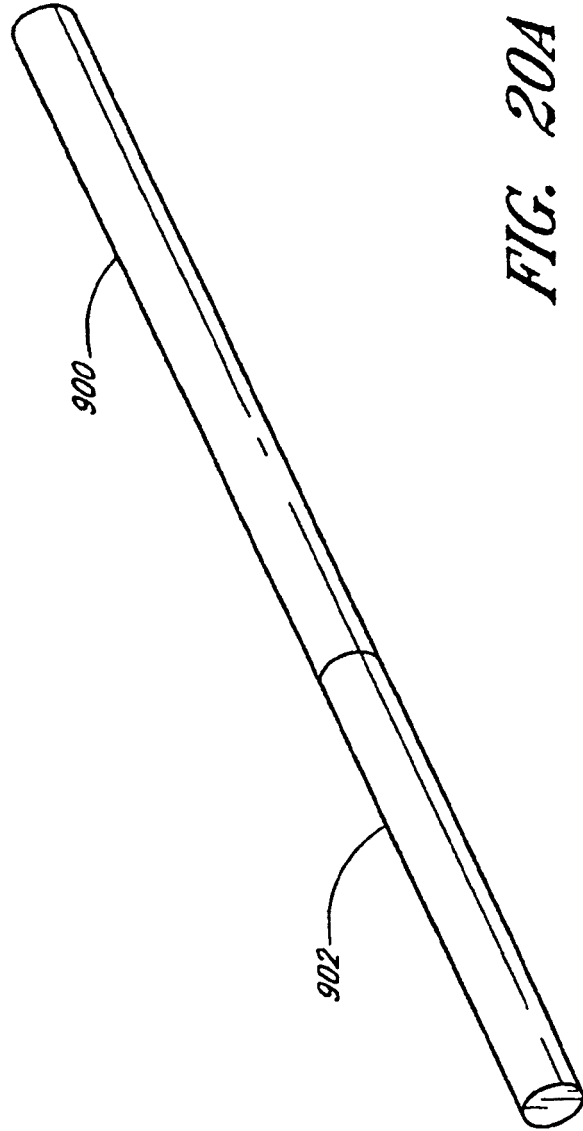


FIG. 20A

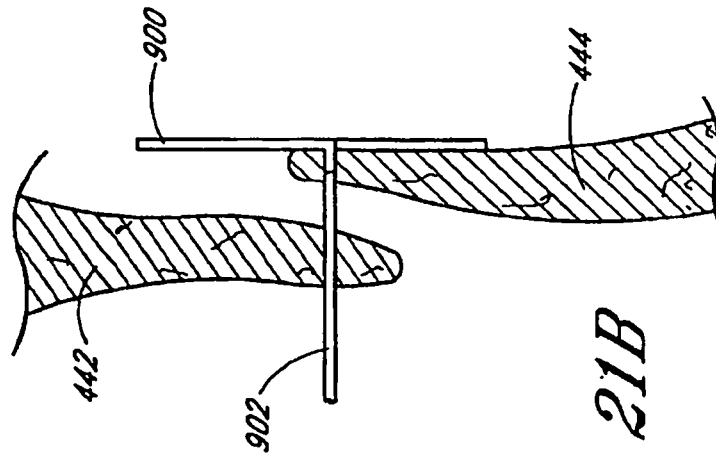


FIG. 21B

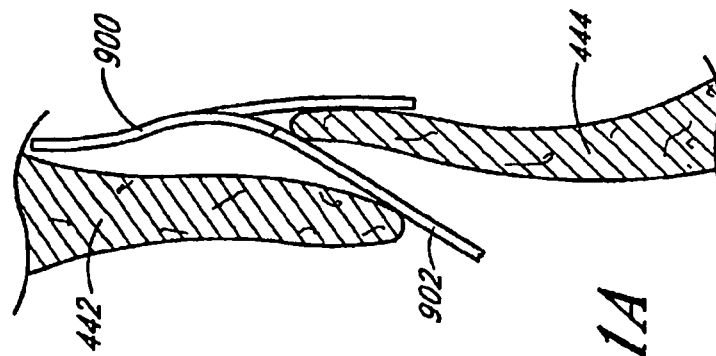
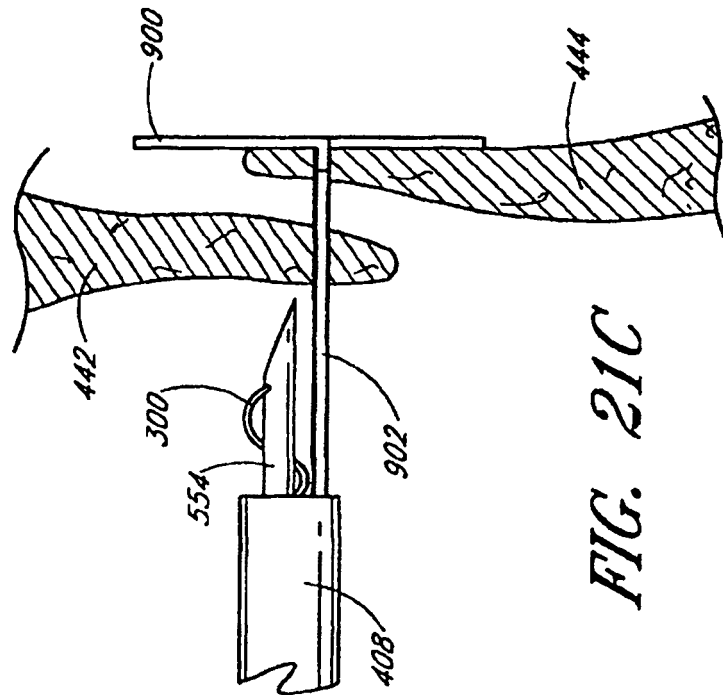
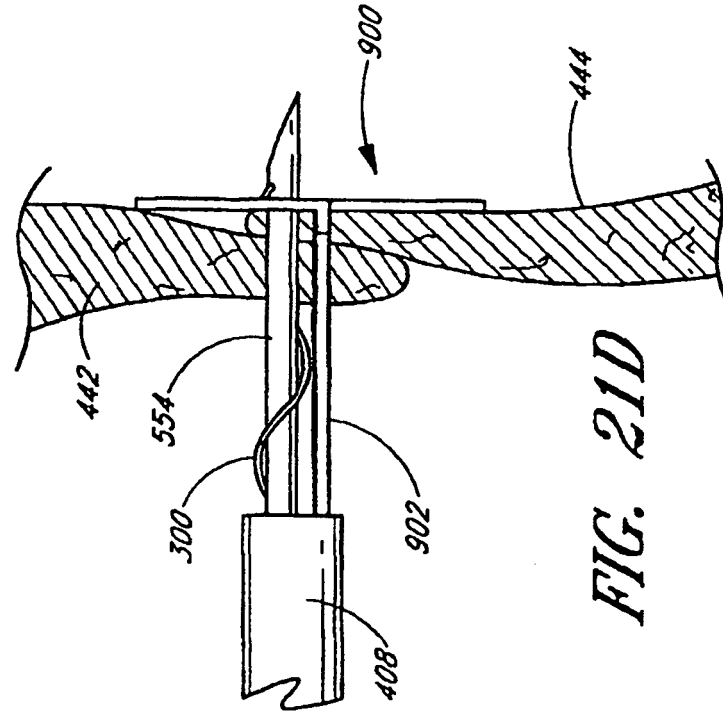


FIG. 21A



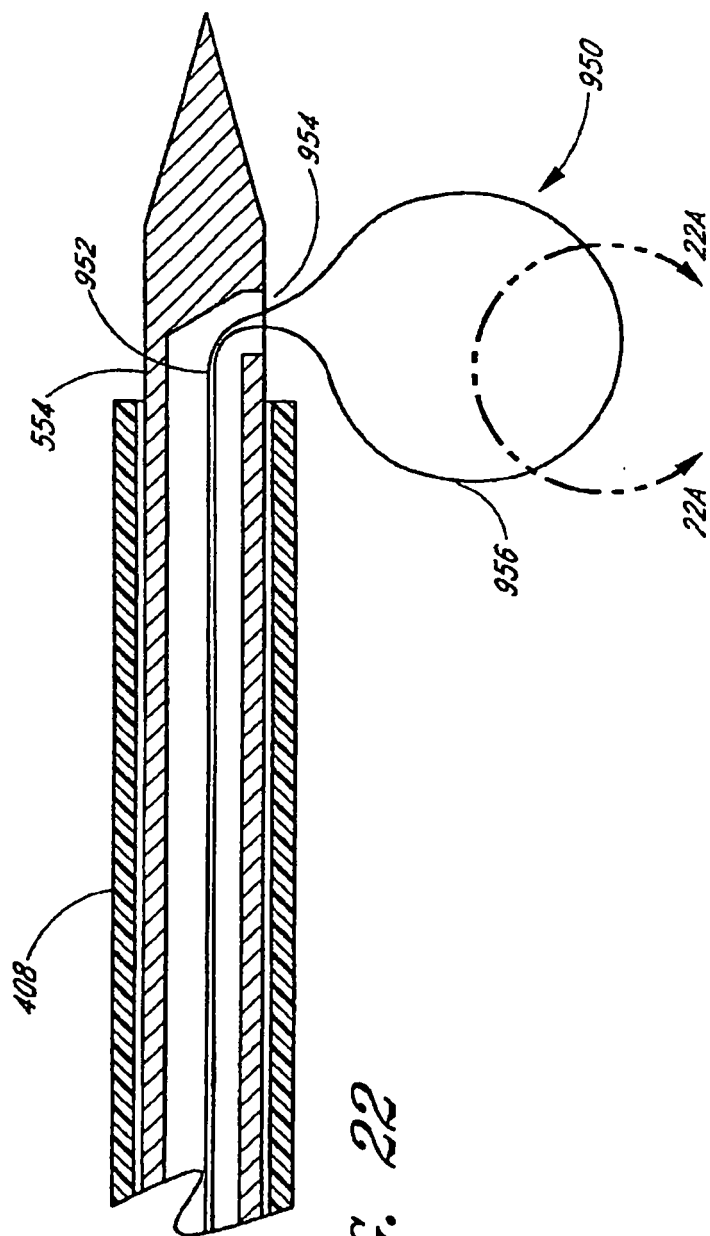


FIG. 22

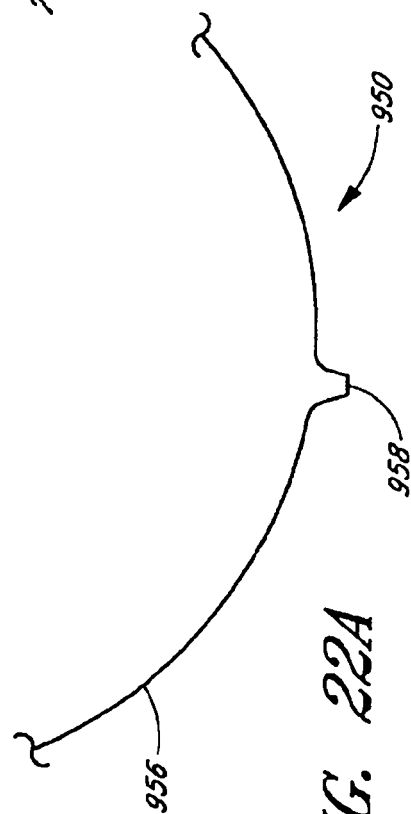


FIG. 22A

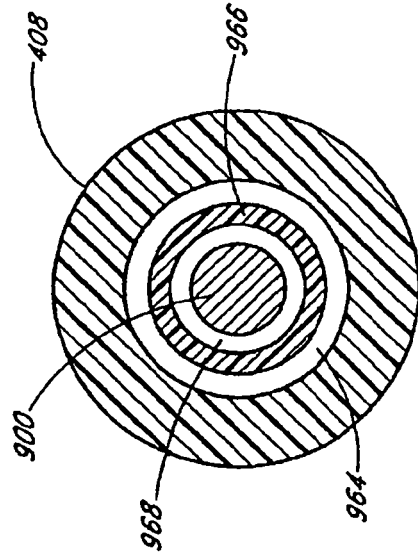


FIG. 23B

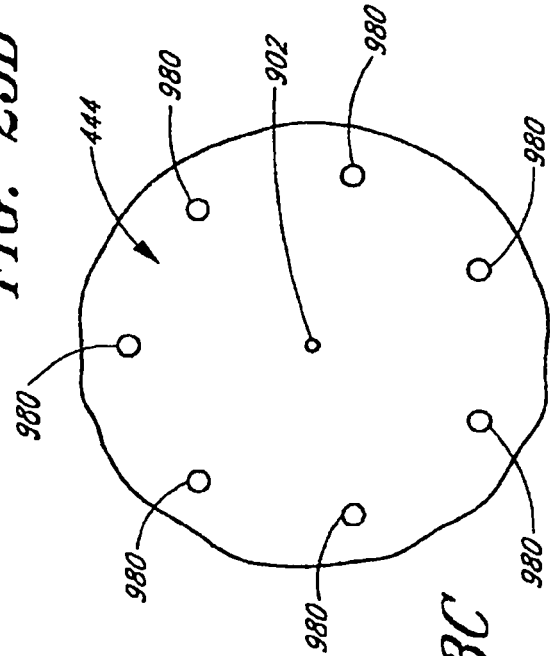


FIG. 23A

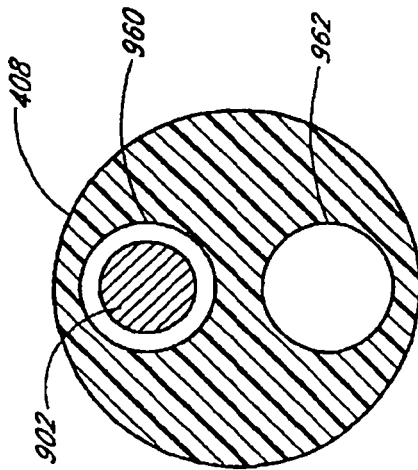


FIG. 23C

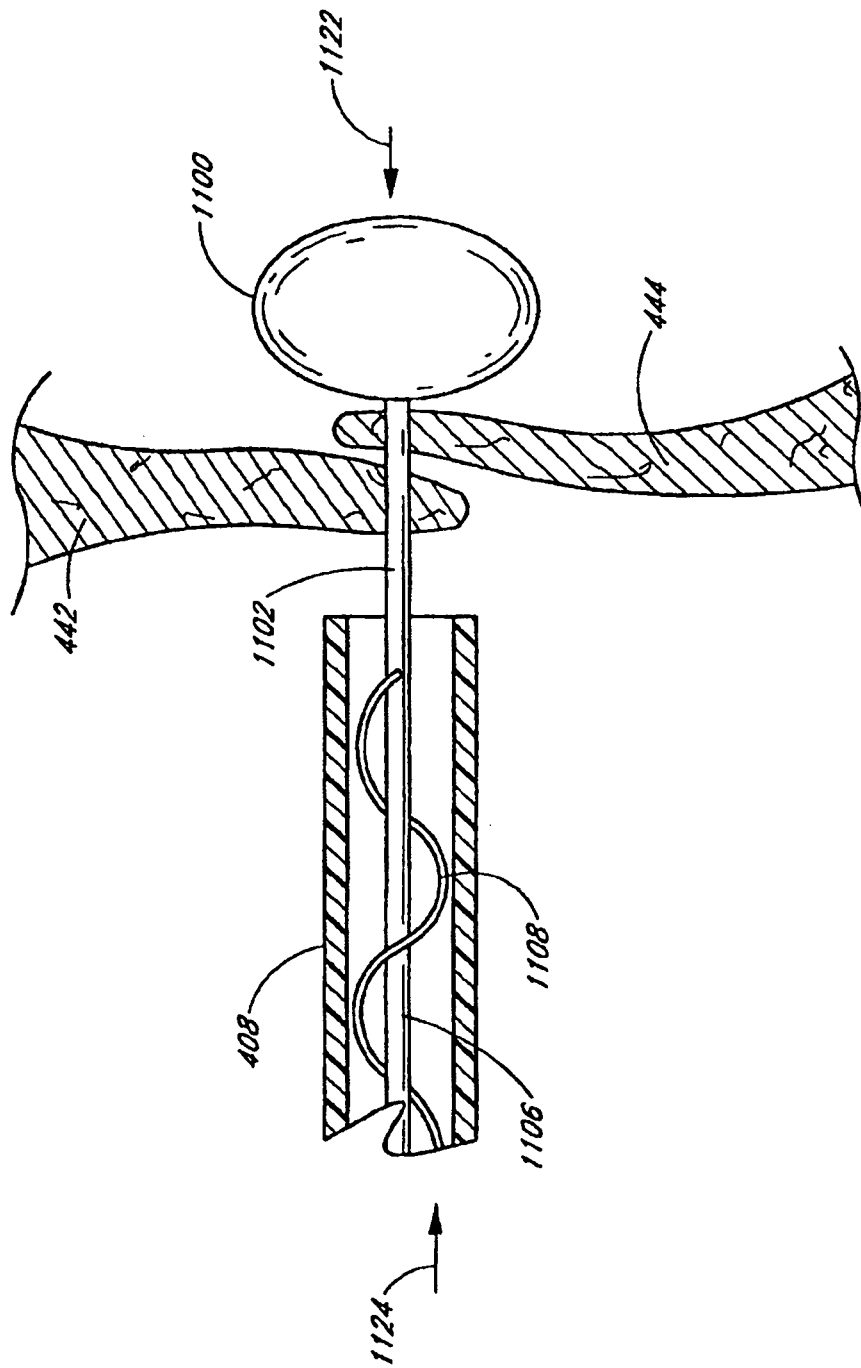


FIG. 24

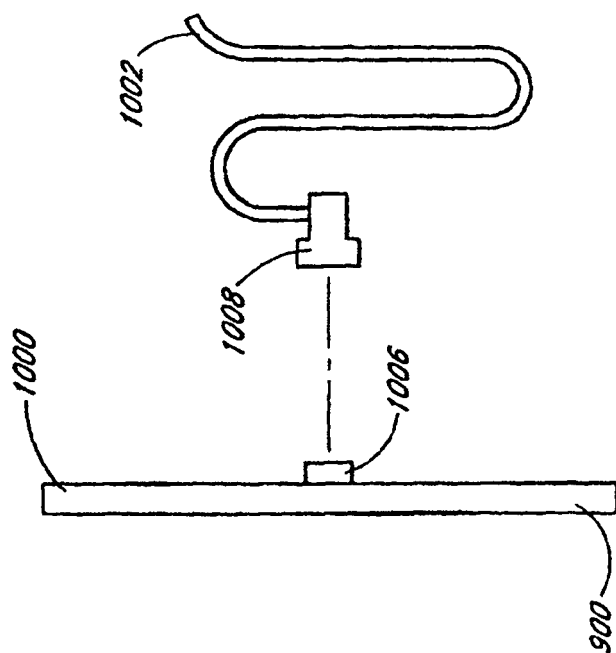


FIG. 25B

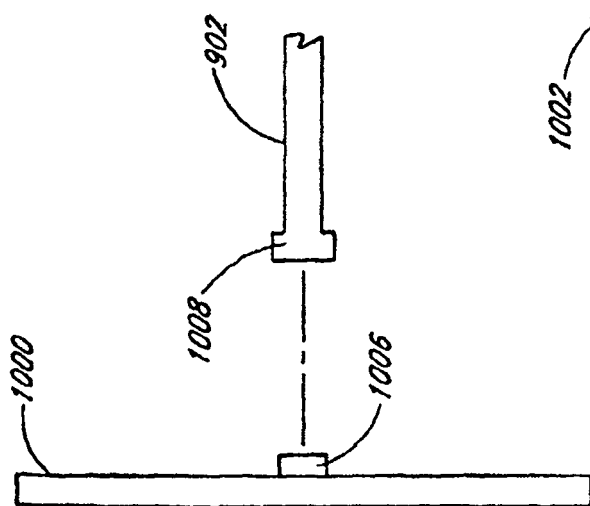


FIG. 25A

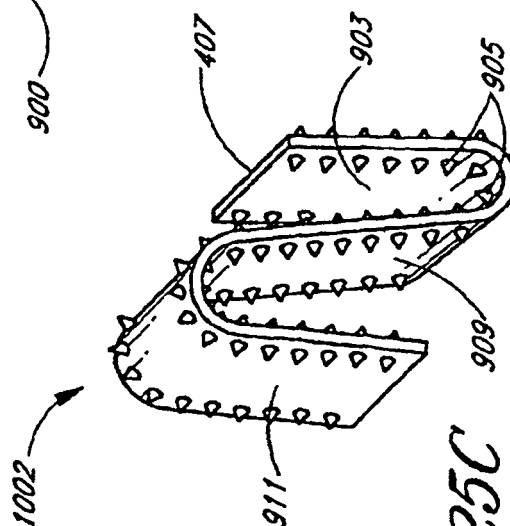


FIG. 25C

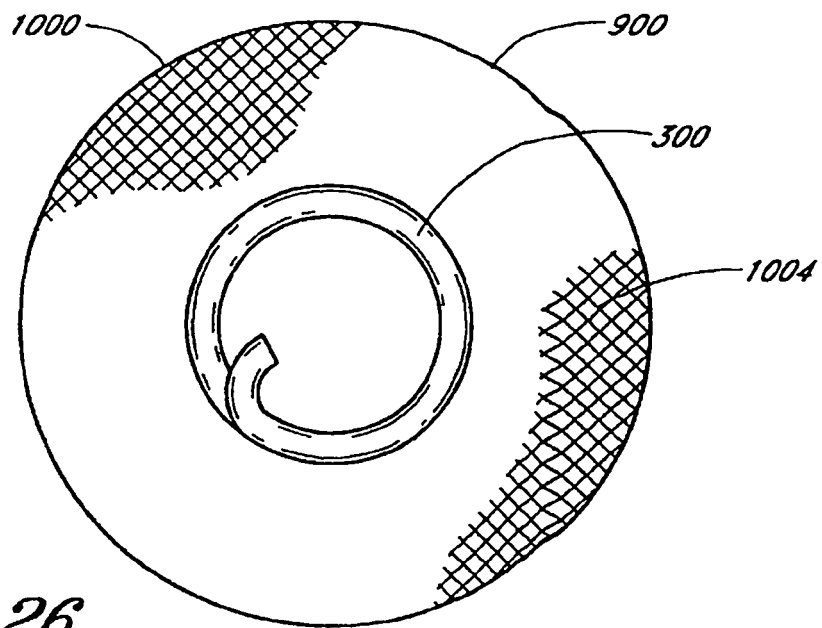


FIG. 26

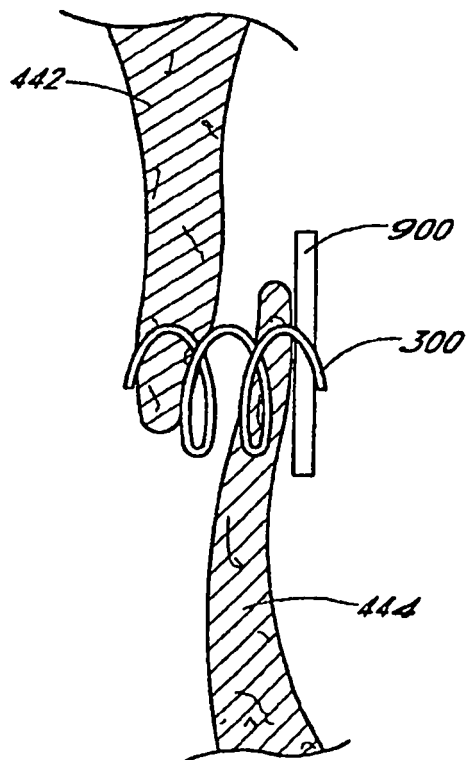


FIG. 27

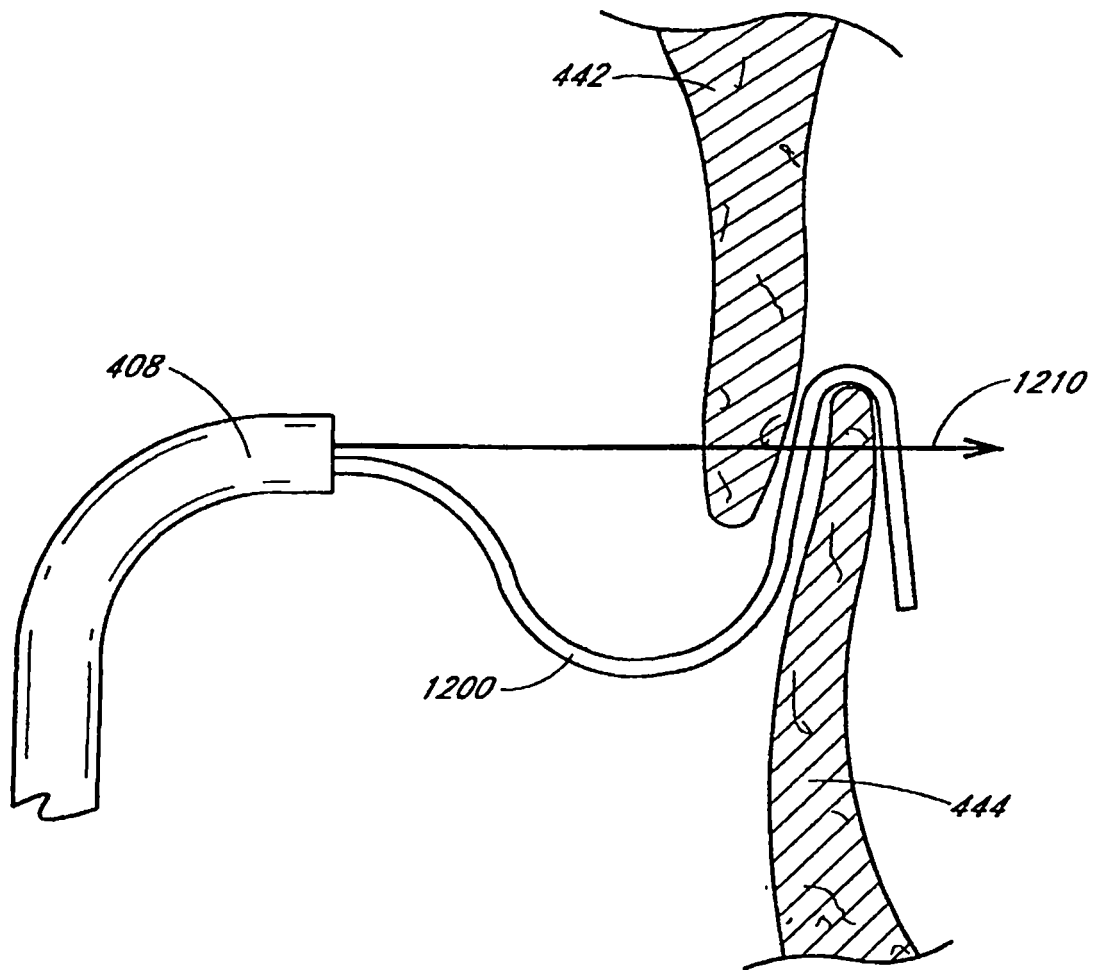


FIG. 28

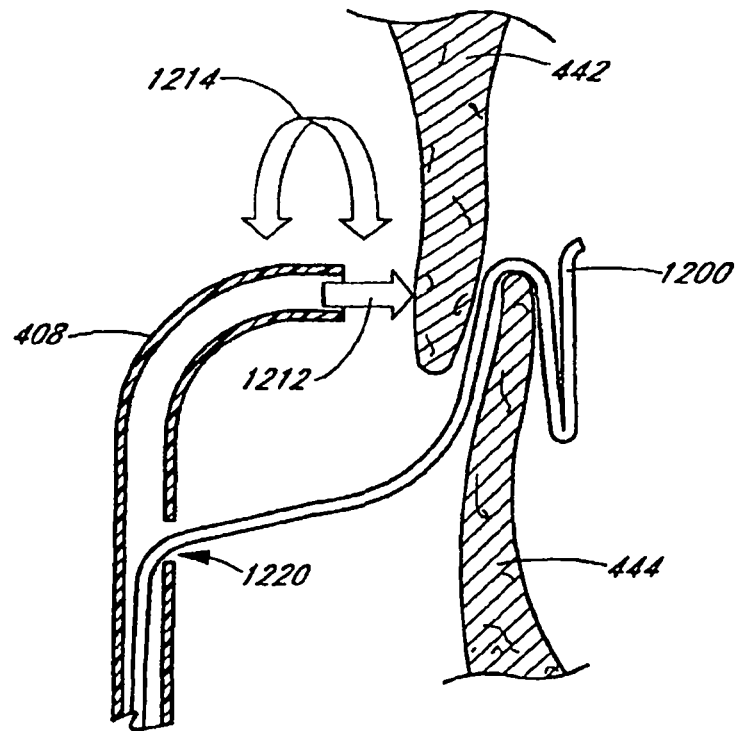


FIG. 29A

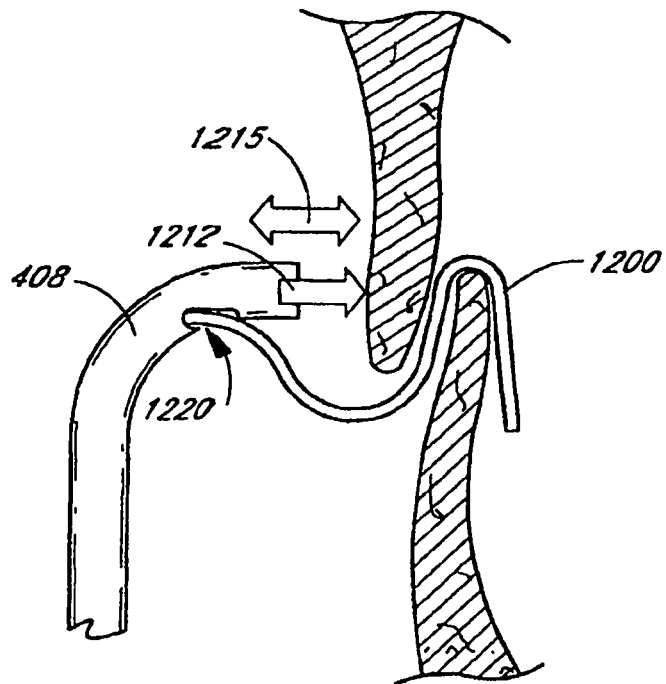


FIG. 29B

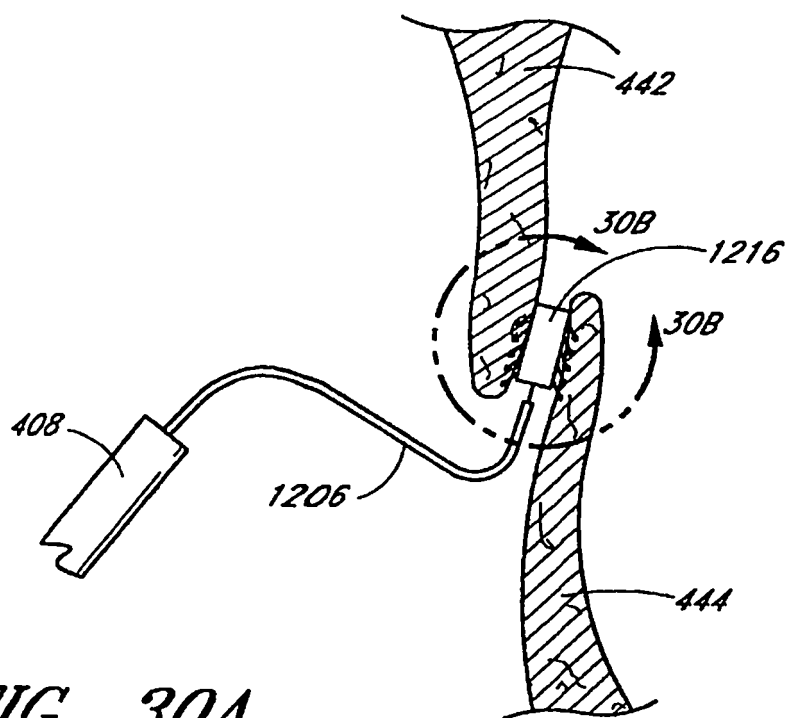


FIG. 30A

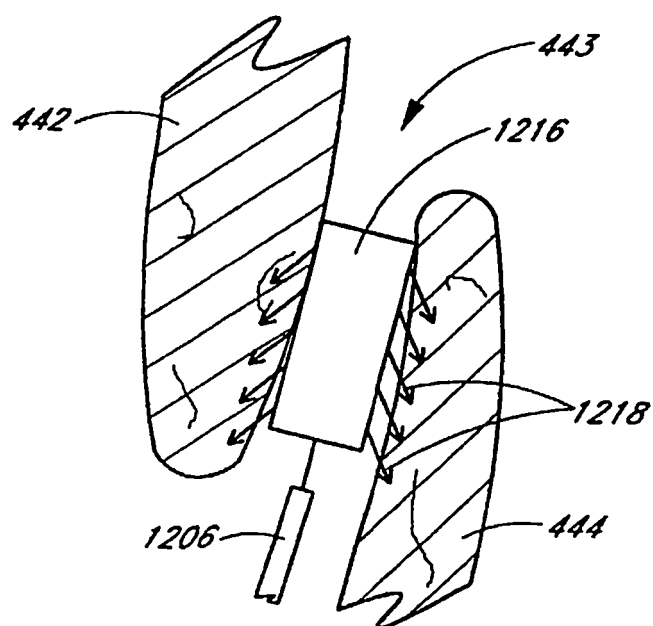


FIG. 30B