

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 478**

51 Int. Cl.:

A61L 27/14 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

A61M 25/01 (2006.01)

A61M 29/00 (2006.01)

A61B 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2011 PCT/US2011/065220**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12083051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 11848981 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 2651462**

54 Título: **Implante expandible y sistema de implante**

30 Prioridad:

16.12.2010 US 423920 P

16.12.2010 US 423926 P

14.12.2011 US 201113325906

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2021

73 Titular/es:

**LAWRENCE LIVERMORE NATIONAL SECURITY,
LLC (50.0%)
2300 First Street, Suite 204
Livermore, CA 94550, US y
TEXAS A&M UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WILSON, THOMAS;
SMALL, WARD, IV;
BENETT, WILLIAM, J.;
ORTEGA, JASON, M.;
MAITLAND, DUNCAN, J. y
HARTMAN, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 858 478 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

Implante expandible y sistema de implante

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD(ES) RELACIONADA(S)**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos nº 61/423,920 presentada el 16 de diciembre de 2010 y titulada "Aparato para la administración endovascular de un implante de aneurisma expandible". Esta solicitud también reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos nº 61/423,926 presentada el 16 de diciembre de 2010 y titulada "Implante de aneurisma expandible".

10 **CAMPO**
 Varias realizaciones de la invención se refieren al tratamiento de malformaciones anatómicas. La presente invención se refiere a un sistema implantable para llenar un vacío anatómico como se define en la reivindicación independiente 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

15 Algunos ejemplos de la divulgación se refieren a sistemas de suministro para implantes. Algunos otros ejemplos se refieren a agentes embólicos expandibles. Algunos ejemplos de la divulgación se refieren a la embolización endovascular de aneurismas usando un agente embólico expandible.

20 **ANTECEDENTES**

Los aneurismas cerebrales pueden desarrollarse cuando un área debilitada de un vaso sanguíneo (por ejemplo, un vaso sanguíneo dentro o alrededor del cerebro) sobresale hacia afuera. Si no se tratan, los aneurismas pueden romperse y provocar un accidente cerebrovascular hemorrágico, una de las principales causas de mortalidad y discapacidad a largo plazo. Tomando los aneurismas cerebrales, por ejemplo, existen varias modalidades que se usan para tratar los aneurismas cerebrales que incluyen: (1) pinzado quirúrgico tradicional y (2) embolización endovascular. El pinzado quirúrgico es un procedimiento traumático que implica craneotomía, retracción del cerebro para exponer el aneurisma y colocación de un clip de metal a través del cuello del aneurisma. La embolización endovascular es una técnica mínimamente invasiva en la que se administran agentes embólicos en el aneurisma a través de un catéter, bajo guía fluoroscópica (rayos X), para ocluir el aneurisma y promover la curación.

30 Con respecto a la embolización endovascular, la espiral desmontable Gugliemi (GDC) permite al cirujano desplegar una espiral de platino helicoidal en el aneurisma. Una vez en la posición adecuada, la espiral se separa del aparato de administración y se libera en el aneurisma. Es posible que se requieran múltiples espirales para llenar de manera efectiva el aneurisma e inducir la coagulación y el eventual sellado del aneurisma respecto al vaso principal. Tales espirales están sujetas a problemas con la recanalización y la curación insuficiente relacionada.

35 Aunque no son tan frecuentes como las espirales embólicas, los agentes embólicos líquidos que se solidifican dentro del aneurisma también están disponibles para uso clínico en casos raros. Sin embargo, tales agentes pueden ser difíciles de administrar con precisión en sitios específicos.

40 El documento de patente de EE.UU. US 2007/135907 describe un stent para tratar una anomalía física. El stent incluye una estructura de soporte esquelético para expandirse en la anomalía física y un material con memoria de forma acoplado a la estructura de soporte esquelético.

45 El documento de patente de EE.UU. US 2005/228417 describe dispositivos para eliminar una materia de la cavidad corporal de un paciente. Uno de tales dispositivos tiene un portador alargado que tiene una porción distal adaptada para moverse a través o dentro de la cavidad y una porción próxima. Un polímero expandible radialmente está unido circunferencialmente a la porción distal del portador y adaptado para entrar en la materia mientras está en una configuración comprimida y es capaz de pasar a una configuración expandida mientras está dentro de la materia para penetrar y engancharla desde dentro. También se describen métodos para eliminar una materia de una cavidad corporal y métodos de administración localizada de agentes terapéuticos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 Las características y ventajas de las realizaciones de la presente invención resultarán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas, la siguiente descripción detallada de una o más realizaciones de ejemplo y las figuras correspondientes, en las que:

60 La figura 1 incluye una realización para la embolización de un aneurisma con un aparato expandible administrado por vía endovascular.

La figura 2 incluye realizaciones de elementos de polímero con memoria de forma (SMP), esqueletos y SMPs monolíticos que cubren porciones largas de esqueletos.

La figura 3 incluye realizaciones en la etapa de preentrega comprimida y la etapa de post-entrega expandida sin comprimir.

65 La figura 4 incluye una realización con espaciadores ubicados entre elementos expandibles.

La figura 5 incluye una realización de portador calentado.

- La figura 6 incluye una realización con un mecanismo de administración de difusor de luz de fibra óptica.
 La figura 7 incluye una realización con un mecanismo de administración de difusor de luz de fibra óptica.
 La figura 8 incluye una realización flexible de un dispositivo SMP monolítico.
 La figura 9 incluye una realización flexible de un dispositivo SMP.
 5 La figura 10 incluye una realización flexible de un dispositivo SMP monolítico ahusado.
 La figura 11 incluye un proceso para la embolización de un aneurisma en una realización.
 La figura 12 incluye una realización que comprende un microcatéter, un collarín y una vaina.
 La figura 13 incluye las etapas de administración para la embolización de un aneurisma en una realización.
 La figura 14 incluye varias formas de realización de una vaina.
 10 La figura 15 incluye una realización que tiene un collarín de tope.
 La figura 16 incluye una realización para un método de reposicionamiento de un sistema de embolización mal colocado.
 La figura 17 incluye una realización con una vaina que incluye aberturas.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la siguiente descripción, se exponen numerosos detalles específicos, pero las realizaciones de la invención se pueden poner en práctica sin estos detalles específicos. Los circuitos, estructuras y técnicas bien conocidos no se han mostrado en detalle para evitar oscurecer la comprensión de esta descripción. "Una realización", "diversas realizaciones" y similares indican que la (s) realización (es) así descrita (s) puede (n) incluir propiedades, estructuras o características particulares, pero no cada realización incluye necesariamente las propiedades, estructuras o características particulares. Algunas realizaciones pueden tener algunas, todas o ninguna de las características descritas para otras realizaciones. "Primero", "segundo", "tercero" y similares describen un objeto común e indican diferentes ejemplos de objetos similares a los que se hace referencia. Tales adjetivos no implican que los objetos así descritos deban estar en una secuencia determinada, ya sea temporalmente, espacialmente, en clasificación o de cualquier otra manera. "Conectado" puede indicar que los elementos están en contacto físico o eléctrico directo entre sí y "acoplado" puede indicar que los elementos cooperan o interactúan entre sí, pero pueden o no estar en contacto físico o eléctrico directo. Además, aunque se pueden usar números similares o iguales para designar partes iguales o similares en figuras diferentes, hacerlo no significa que todas las figuras que incluyan números similares o iguales constituyan una única o misma realización.

20 Una realización de la invención incluye un implante expandible para embolizar (llenar) endovascularmente un vacío anatómico o una malformación, tal como un aneurisma. Una realización está compuesta por una cadena o secuencia de elementos enlazados de espuma de polímero expandible. Otra realización incluye una longitud alargada de espuma de polímero expandible acoplada a un esqueleto.

30 La espuma de polímero expandible puede comprender una espuma de polímero con memoria de forma (SMP) en algunas realizaciones. La espuma SMP puede comprimirse y conservar su forma comprimida estable (es decir, estado o configuración "secundaria"). El (los) elemento (s) de espuma expandible pueden comprimirse radialmente y / o extenderse / estirarse axialmente para su administración endovascular a través de un microcatéter. El SMP puede volver posteriormente a su forma expandida primaria predeterminada estable (es decir, estado o configuración "primaria") cuando se activa. La activación puede incluir exponer el SMP a un estímulo apropiado (por ejemplo, calor, electricidad, luz, energía electromagnética y similares). Esta capacidad de transformación puede basarse, al menos en parte, en la morfología del polímero del SMP. En una realización, la morfología comprende una fase de matriz que fija la forma (polímero amorfo o semicristalino) y una fase dispersada que memoriza la forma (reticulaciones físicas o químicas). La forma primaria se puede programar en el material durante el proceso de curado o procesamiento de fusión original de SMP. La forma secundaria temporal se puede obtener deformando el SMP mientras se calienta el SMP por encima de la temperatura de transición térmica característica (T_t) y luego enfriando el SMP para fijar la forma. En una realización, T_t puede ser la temperatura de transición vítrea (T_g) o la temperatura de fusión (T_m) dependiendo del sistema polimérico. La espuma de SMP expandida puede servir como un andamiaje localizado para la formación de coágulos de sangre, lo que favorece el proceso de curación de un aneurisma.

35 La figura 1 incluye una realización de la invención para la embolización de un aneurisma con un aparato expandible administrado por vía endovascular. En la figura 1 (a) el alambre guía 110 avanza hacia dentro del aneurisma 105. En la figura 1 (b) se hace avanzar el microcatéter 115 a lo largo del alambre guía 110 hacia dentro del aneurisma 105. En la figura 1 (c) el alambre guía se retira y ya no se muestra, dejando el catéter 115 ubicado en o cerca del aneurisma 105. En la figura 1 (d), el implante expandible, que comprende el esqueleto 120 y los elementos SMP 125, 126, 127, se administra desde el catéter 115 al aneurisma 105. La figura 1 (e) muestra una longitud adicional del esqueleto 120 y elementos SMP adicionales desplegados dentro del aneurisma 105. En la figura 1 (f), el esqueleto 120 se separa del alambre guía 111. Después de la figura 1 (f), el catéter 115 y el alambre guía 111 se retiran del paciente.

60 Como se usa en la presente memoria, "alambre guía" es un término general que connota un alambre o varilla que se usa para guiarse a sí mismo o a otros elementos a través de la vasculatura. El alambre guía 111 se puede

considerar como una varilla de empuje que se acopla al esqueleto 120 para guiar el esqueleto y los elementos SMP a través del catéter 115 y hacia dentro del aneurisma 105.

5 La figura 2 incluye varias realizaciones que incluyen sistemas SMP únicos y múltiples. La figura 2 (a) incluye un implante de aneurisma expandible que incluye múltiples elementos expandibles enlazados (por ejemplo, espuma SMP). Los elementos de espuma expandibles 201, 202, 203 (mostrados en forma expandida) están espaciados a lo largo de un único elemento portador 205 (por ejemplo, un esqueleto) que se extiende axialmente a través de todos los elementos de espuma expandibles. La figura 2 (b) enlaza los elementos SMP 210, 211, 212 (mostrados en forma expandida) entre sí a través de los elementos de enlace 215, 216. Ningún esqueleto único se extiende a través de todos los elementos de la figura 2 (b).

15 La figura 2 (c) (i) muestra cómo la estructura 220 en forma de cadena mantiene la flexibilidad a pesar de tener los elementos 225, 226, 227 en forma comprimida. Los elementos comprimidos 225, 226, 227 son rígidos y pueden presentar problemas al navegar por los giros y vueltas de la vasculatura del paciente (por ejemplo, vasculatura craneal pequeña). Sin embargo, los espacios 228, 229 y similares permiten que el sistema 220 se doble y se adapte a los giros y vueltas de la vasculatura del paciente, a pesar de la rigidez de la espuma SMP comprimida. La figura 2 (c) (ii) muestra los elementos 225, 226, 227 en forma expandida con el esqueleto y los elementos en sus estados primarios y desplegados en un paciente. El esqueleto puede incluir, por ejemplo, una aleación con memoria de forma (por ejemplo, Nitinol) que tiene estados primario y secundario.

20 Las figuras 2 (d) y 2 (e) muestran los esqueletos 230, 231 que son solo dos de las muchas configuraciones que los esqueletos pueden adoptar en sus estados primarios relajados. Los esqueletos 230, 231 pueden acoplarse a numerosos elementos más cortos (por ejemplo, la figura 2 (c)) o uno o más elementos más largos (por ejemplo, la figura 2 (f)). Por ejemplo, la figura 2 (f) muestra el acoplamiento 240 del esqueleto con el elemento 245 monolítico alargado (por ejemplo, de más de 5 cm de longitud). Dependiendo de la rigidez del esqueleto 240 y del elemento 245, el sistema 246 aún puede mantener el nivel requerido de rigidez que facilita el avance del elemento 245 a través de un catéter de despliegue mientras es lo suficientemente flexible como para navegar por los giros y vueltas de la vasculatura pequeña.

25 La figura 3 incluye varias realizaciones en la etapa de preadministración comprimida y la etapa de post-administración expandida sin comprimir. La figura 3 (a) muestra elementos de espuma expandibles 310, 311, 312 acoplados al esqueleto 306 y comprimidos radialmente (es decir, en estado secundario) para la administración endovascular a través del microcatéter 305. La figura 3 (b) muestra los elementos 310, 311 desplegados desde el catéter 305 y expandidos de regreso a su estado primario. La figura 3 (c) muestra una serie de elementos enlazados expandidos dentro de un aneurisma. La figura 3 (d) muestra una realización en la que tanto el SMP 321 monolítico único como el esqueleto 320 están expandidos ambos en sus respectivos estados primarios después de ser administrados en un aneurisma.

30 La figura 4 incluye una realización con espaciadores ubicados entre elementos expandibles. En la figura 4 (a) los elementos de espuma expandibles 401, 402, 403 (mostrados en forma expandida) están acoplados al elemento portador 410 (por ejemplo, un esqueleto) y separados entre sí por espaciadores de espiral de alambre 421, 422. Los espaciadores de espiral de alambre 421, 422 puede ser monolíticos con el elemento portador 410 (por ejemplo, los espaciadores de espiral de alambre 421, 422 y el elemento portador 410 pueden estar formados por un solo alambre o varilla que es recto en algunas secciones y está arrollado en otras). En otras realizaciones, los espaciadores de espiral de alambre 421, 422 pueden estar acoplados de manera suelta y no fija al elemento de soporte 410. En otras realizaciones, los espaciadores de espiral de alambre 421, 422 pueden estar acoplados de manera fija (por ejemplo, soldados) al elemento de soporte 410. La figura 4 (b) muestra el sistema de la figura 4 (a) incluido dentro del catéter 430 con elementos de espuma expandibles 401, 402, 403 mostrados en forma secundaria comprimida. Los espaciadores 421, 422 son coaxiales con el elemento de soporte 410. Como se ve en la figura 4 (b), el diámetro exterior de los espaciadores 421, 422 es igual al diámetro exterior comprimido de los elementos de espuma expandibles 401, 402, 403. El uso de tales espaciadores puede facilitar el empujar la cadena SMP a través de un catéter. En otras palabras, sin los espaciadores puede haber un apiñamiento entre los elementos SMP, lo que podría frustrar el avance de los elementos a través de la vasculatura del paciente.

35 La figura 5 incluye una realización de portador calentado. El elemento portador 503 calentado por resistencia incluye un alambre interior 505 y una espiral de alambre exterior 504 acoplados entre sí en el extremo distal 506 para completar un circuito electrónico. Los elementos de espuma expandibles 501, 502 se muestran en forma expandida. En esta realización, un elemento de empuje (no mostrado) que contiene dos conductores acopla una fuente de alimentación externa al portador 503. La corriente puede fluir desde la fuente de alimentación al portador 503 para provocar el calentamiento resistivo de los elementos 501, 502 para transformar así los elementos 501, 502 de sus estados secundarios a sus estados primarios.

40 La figura 6 incluye una realización con un difusor de luz de fibra óptica. El elemento portador 603 incluye un difusor de luz de fibra óptica 605 flexible interior y una bobina de alambre 604 exterior. El difusor de luz de fibra óptica 605 está acoplado a una fuente de luz externa, tal como un láser (no mostrado). La energía láser es absorbida por la

espiral de alambre 604 exterior, lo que da como resultado el calentamiento de la espiral 604, provocando que los elementos de espuma expandibles 601, 602 se expandan a sus estados primarios.

5 La figura 7 incluye una realización con un difusor de luz de fibra óptica flexible. El elemento portador incluye un difusor de luz de fibra óptica 705 flexible. El difusor de fibra óptica 705 está acoplado a una fuente de luz externa, tal como un láser (no mostrado). La energía del láser es absorbida por los elementos de espuma expandibles 701, 702, lo que da como resultado el calentamiento de las espumas, lo que hace que los elementos de espuma expandibles se expandan a sus estados primarios.

10 La figura 8 incluye una realización flexible para una configuración de espuma. En las figuras 8 (a) y 8 (b), el sistema 800 incluye el esqueleto 810, que está acoplado al alambre guía (por ejemplo, un alambre de empuje) 805. El esqueleto 810 incluye estados primario y secundario. Por ejemplo, el esqueleto se puede formar a partir de níquel-titanio (por ejemplo, Nitinol). La figura 8 (a) muestra el esqueleto 810 en su estado secundario y la figura 8 (b) muestra el esqueleto 810 en su estado primario. El SMP 811 monolítico (formado por una sola pieza de espuma) cubre la mayor parte (> 50%) del esqueleto 810. El SMP 811 incluye estados primario y secundario, primera y segunda porciones 802, 803 y una primera articulación 822 ubicada entre la primera y la segunda porciones.

20 En una primera configuración, como se muestra en la figura 8 (a), el esqueleto 810 está acoplado al alambre de empuje 805. El SMP 811 y el esqueleto 810 están, ambos, en sus respectivos estados secundarios. En esta configuración, el sistema 800 está configurado para ser avanzado a través de la vasculatura. Por ejemplo, la primera y la segunda porciones 802, 803 son generalmente colineales entre sí así como con las porciones 801, 804. Las articulaciones 821, 822, 823 están generalmente cerradas. Sin embargo, las articulaciones 821, 822, 823 permiten flexibilidad a medida que el sistema 800 navega a través de curvas en la vasculatura.

25 En una segunda configuración, como se muestra en la figura 8 (b), el esqueleto 810 está desacoplado del alambre de empuje (no mostrado), y el SMP 811 monolítico y el esqueleto 810 están, ambos, en sus respectivos estados primarios y configurados para ser incluidos ambos en un aneurisma. (Solo se muestra una parte del SMP, y una versión más larga puede parecerse más a la figura 2 (f)). Por ejemplo, el SMP 811 se expande para llenar, parcial o totalmente, un vacío como un aneurisma. El esqueleto 810 puede transformarse de su estado secundario (principalmente recto o desarrollado) a su estado secundario (arrollado en una hélice o espiral como se muestra en las figuras 2 (d), (e) y (f)). Como se ve en la figura 8 (b), la primera y la segunda porciones 802, 803 no son colineales entre sí basándose en que la primera porción 802 pivota alrededor de la primera articulación 822 con respecto a la segunda porción 803. Además, la porción 804 es pivotada alrededor de la articulación 823 y la porción 801 es pivotada alrededor de la articulación 821.

35 Las articulaciones 821, 822, 823 pueden incluir ranuras, lo que se utiliza ampliamente en la presente memoria para incluir, por ejemplo, una abertura, corte, rebanada, compresión, muesca, hendidura, rotura, escisión, fisura y / o ranura. Como se ve en la figura 8 (a), la ranura 822 incluye un eje largo 825 que es generalmente perpendicular a un eje largo del esqueleto 810 (que recorre la longitud del esqueleto 810). Además, la ranura 822 se extiende menos de 360 grados alrededor del esqueleto 810. En la figura 8 (a) la ranura 822 se extiende aproximadamente 320 grados alrededor del esqueleto, pero otras realizaciones pueden extenderse, por ejemplo, 50, 100, 150, 200, 250, 300 grados y similares. En una realización, las ranuras pueden extenderse 360 grados completos alrededor del esqueleto 810 pero no extenderse desde la superficie exterior de SMP 811 hasta el esqueleto 810, manteniendo así el 811 monolítico con porciones 801, 802, 803, 804 no completamente escindidas entre sí.

45 Como se muestra en la figura 8 (a), la ranura 821 está incluida en una superficie exterior superior del SMP 811 y la ranura 822 está distal a la ranura 821 y está incluida en una superficie exterior inferior del SMP 811 pero no en la superficie exterior superior del SMP monolítico. Por tanto, las ranuras están escalonadas para permitir flexibilidad mientras se mantiene el SMP 811 como monolítico (considerando que las ranuras 821, 822, 823 no escinden completamente las partes 801, 802, 803, 804 unas de las otras).

50 En una realización, el SMP 811 tiene más de 5 cm de longitud y es el único SMP acoplado al esqueleto 810. En otras realizaciones, el único SMP acoplado al esqueleto puede ser más largo o más corto e incluir longitudes de, por ejemplo, 3, 4, 6, 7, 8, 9 cm y similares.

55 Además, en una realización, el SMP en el estado secundario tiene un módulo que es mayor que el módulo del SMP en el estado primario. Por ejemplo, el SMP es más rígido cuando se empuja a través de un catéter y hacia el interior del cuerpo, pero más blando y flexible cuando se despliega en un aneurisma y se empuja contra las paredes delicadas del aneurisma.

60 En la figura 8 (a), en sus estados secundarios, todas las porciones 801, 802, 803 y 804 están a ras entre sí. Esto puede facilitar el avance suave del SMP 811 dentro de un catéter, ya que no hay bordes expuestos para engancharse en los diversos obstáculos que pueden encontrarse durante el despliegue. Como se muestra en la figura 8 (a), la porción 801 incluye una cara distal (es decir, la cara distal formada por la ranura 821) que es

complementaria y está enrasada con la cara proximal de la porción 802 (es decir, la cara proximal formada por la ranura 821).

5 Sin embargo, en la figura 8 (b), las porciones no están todas completamente enrasadas entre sí debido al pivotamiento (por ejemplo, la ranura 821 está abierta parcialmente). Esto puede exponer un área de superficie adicional (por ejemplo, las superficies internas de la ranura 821) al flujo sanguíneo para facilitar la coagulación y la curación del aneurisma.

10 En un ejemplo, el SMP 811 se adhiere de forma fija al esqueleto 810 cuando ambos están en sus estados primarios y están implantados en un paciente. Por ejemplo, un adhesivo puede acoplar el SMP 811 al esqueleto 810 (posiblemente, aplicado en una capa delgada sobre el esqueleto 810). Tales adhesivos incluyen, por ejemplo, epóxido, uretano, acrilato, metacrilato, acrilato de uretano y similares. Las opciones incluyen adhesivos que funcionan o mediante adhesión mecánica y / o adhesión química (por ejemplo, fuerzas de acoplamiento covalentes, iónicas, polares o de Van der Waals). Por ejemplo, un adhesivo de uretano puede ser útil debido a su capacidad para unirse químicamente tanto al SMP 811 como al esqueleto 810 (que incluye una superficie metálica según la invención). En una realización de acuerdo con la invención, el adhesivo podría ser el propio SMP 811, de modo que el SMP se adhiera de forma fija directamente al esqueleto 810. Por ejemplo, un SMP de uretano puede adherirse directamente al esqueleto 810 sin necesidad de una capa adhesiva que acople el SMP 811 al esqueleto 810. En otras palabras, el uretano de un SMP de uretano puede proporcionar un acoplamiento al esqueleto sin una capa adhesiva adicional porque el uretano "húmedo" funciona como un adhesivo. En otra realización, el SMP 811 incluye un adhesivo termoplástico de SMP obtenido calentando el esqueleto 810 hasta el punto de fusión del SMP 811, de modo que el SMP 811 humedece el esqueleto 810 y desarrolla una unión directa entre el SMP 811 y el esqueleto 810. En una realización, el adherir una espuma de polímero curada (por ejemplo, el SMP que se utilizará para embolizar el aneurisma) a un esqueleto se puede hacer con un SMP líquido termoendurecible. El termoendurecible puede ser del mismo tipo de espuma que la espuma embolizante. Por lo tanto, una primera capa de SMP se adhiere al esqueleto y luego otra capa de SMP se adhiere al primer SMP. La primera capa (el termoendurecible) podría ser ligeramente diferente (por ejemplo, una Tg diferente) de la segunda capa de SMP y podría tener aditivos que beneficien la aplicación (por ejemplo, partículas radiopacas como tungsteno).

20 En un ejemplo que no forma parte de la presente invención, el esqueleto 810 puede estar suficientemente unido o fijado al SMP 811 mediante fricción mecánica. La base de la fuerza de fricción es la fricción entre el SMP 811 y el material del esqueleto 810 y la tensión normal aplicada por el material previamente estirado (tal como un SMP estirado axialmente en su estado secundario). Las realizaciones de SMP anteriores que se adhieren de forma fija directamente al esqueleto 810 (cuando ambos están en sus estados primarios cuando se implantan en un paciente) contrastan, por ejemplo, con los hidrogeles que no son adhesivos (especialmente no cuando están "húmedos" como es el caso cuando se implantan en un paciente).

30 Las figuras 10 (a) y (b) incluyen realizaciones similares a la figura 8 en que el SMP 850 es monolítico y comprende las porciones 861, 862, 863; ninguna de las cuales está completamente separada una de la otra. Las articulaciones 852, 853 permiten que las porciones 861, 862, 863 pivoten unas con respecto a las otras. El pivotamiento puede facilitarse considerando que la porción 862 incluye una cara que se estrecha desde una porción proximal relativamente más delgada 854 a una porción distal relativamente más gruesa 855. El estrechamiento puede facilitar la capacidad de retraer la espuma 850 de vuelta hacia un catéter si, por ejemplo, el SMP 850 es colocado correctamente en un aneurisma pero luego se coloca incorrectamente fuera del aneurisma. Si el SMP 850 ya ha comenzado a expandirse, las porciones ahusadas facilitan la retracción del SMP de vuelta hacia el interior del catéter.

40 La figura 11 incluye el proceso 1100. El bloque 1105 proporciona un sistema que comprende un esqueleto (el esqueleto está acoplado a un alambre de empuje e incluye estados primario y secundario) y un catéter. Un SMP, que cubre la mayor parte del esqueleto, se puede desplegar dentro del catéter. El SMP puede ser un SMP monolítico que incluye: (a) estados primario y secundario, (b) primera y segunda porciones, y (c) una primera articulación ubicada entre la primera y segunda porciones.

50 El bloque 1110 incluye hacer avanzar el sistema a través de la vasculatura de un paciente, usando un alambre de empuje que está acoplado al esqueleto. Por ejemplo, el catéter se puede colocar en el aneurisma y luego se hace avanzar el esqueleto / SMP a través del catéter. Mientras se hace esto, el SMP monolítico y el esqueleto están ambos en sus respectivos estados secundarios y la primera y la segunda porciones son generalmente colineales entre sí.

60 El bloque 1115 incluye desplegar la primera articulación desde el catéter y hacia dentro del paciente. El bloque 1120 incluye retirar la primera articulación desplegada del paciente y volver a introducirla en el catéter. El bloque 1120 puede ser necesario si el SMP se descoloca. Varias configuraciones, tales como la configuración de las figuras 8, 9, 10, pueden facilitar la capacidad de retirar las secciones articuladas de vuelta al catéter.

65 El bloque 1125 incluye ubicar el SMP monolítico y el esqueleto, ambos en sus respectivos estados primarios, en un

aneurisma, siendo la primera y la segunda porciones no colineales entre sí basándose en que la primera porción pivota alrededor de la articulación con respecto a la segunda porción.

5 La figura 9 incluye una realización que tiene un SMP flexible. Específicamente, el esqueleto 834 incluye estados primario y secundario. Las porciones del SMP 831, 832 cubren colectivamente la mayor parte del esqueleto. Las porciones 831, 832 incluyen, cada una, estados primario y secundario. La articulación 833 está ubicada entre las porciones 831, 832. En una primera configuración (figura 9 (a)), las porciones 831, 832 y el esqueleto 834 están todos en sus respectivos estados secundarios y configurados para ser avanzados a través de la vasculatura. En una segunda configuración (figura 9 (b)), las porciones 831, 832 y el esqueleto 834 están todos en sus respectivos estados primarios y configurados para que todos sean incluidos en un aneurisma. En la segunda configuración, la porción 831 pivota alrededor de la articulación 833, con respecto a la porción 832, cuando las porciones 831, 832 y el esqueleto 834 están todos en sus respectivos estados primarios. Al menos parte de la porción 831 está enrasada contra al menos parte de la porción 832 cuando está en la primera configuración. En la figura 9 (a), las porciones 831, 832 están completamente enrasadas entre sí. Que esta cara de la porción 831 esté a ras con la cara de la porción 832 puede facilitar el despliegue de las porciones del SMP a través de un catéter o vaina. Esto también puede facilitar la extracción de la porción del SMP 831, 832 de vuelta al catéter o vaina si las partes se colocan mal (por ejemplo, en una arteria madre).

20 La figura 9 (a) solo muestra dos porciones, pero ciertamente se pueden incluir más porciones y más articulaciones. En una realización, las porciones 831 y 832 están completamente escindidas entre sí. Sin embargo, en otra realización, las partes 831, 832 no están completamente escindidas entre sí y, en cambio, son parte de un único SMP monolítico. Tal realización puede incluir un corte profundo para formar la articulación 833. El corte puede ser profundo pero no rodear el esqueleto 834 en 360 grados y / o puede no extenderse hasta el esqueleto 834. Una o ambas porciones 831, 832 pueden estar acopladas de manera fija al esqueleto 834. Sin embargo, una o ambas porciones 831, 832 pueden estar acopladas de manera no fija (por ejemplo, acopladas de manera deslizante) al esqueleto 834.

30 Una realización incluye un sistema que comprende un esqueleto que incluye estados primario y secundario; y un SMP monolítico que cubre la mayor parte del esqueleto. El SMP incluye primera y segunda porciones. El SMP hace pivotar la primera parte alrededor de la segunda parte cuando el SMP monolítico y el esqueleto están ambos en sus respectivos estados primarios y también cuando el SMP monolítico y el esqueleto están ambos en sus respectivos estados secundarios. Por tanto, en una realización, el esqueleto y el SMP pueden incluir una rigidez configurada para permitir flexibilidad y pivotamiento cuando atraviesa la vasculatura del paciente. Sin embargo, la rigidez puede ser aún tal que cuando el esqueleto y el SMP están en sus estados primarios (por ejemplo, cuando se despliegan en un aneurisma y se expanden) las porciones del SMP pueden pivotar entre sí a medida que el esqueleto toma su forma (por ejemplo, forma helicoidal) y / o los elementos se expanden. En tal situación, el SMP puede no incluir necesariamente articulaciones como las que se encuentran en las figuras 8, 9 y 10. En cambio, el SMP puede, por ejemplo, tener la forma de un cilindro sólido simple que corre a lo largo de la mayor parte del esqueleto. El esqueleto puede estar centrado dentro del cilindro. La figura 2 (f) incluye un ejemplo de un SMP sin articulaciones que cubre una mayoría (> 50%) de un esqueleto.

45 Los elementos de espuma SMP descritos en la presente memoria pueden ser cilíndricos, elipsoidales, esféricos, en forma de diamante u otra en su forma expandida. Los elementos de espuma expandibles pueden ser idénticos o pueden tener diferentes formas, tamaños y / o espaciamientos dentro de un único dispositivo. Por ejemplo, diferentes porciones de un único SMP pueden tener diferentes formas (como las porciones 861 y 862 de la figura 10 (a)). Esto también se aplica a dispositivos con varias espumas diferentes en un único dispositivo (por ejemplo, la figura 2 (a)).

50 Como se mostró anteriormente, un dispositivo puede contener cualquier número de elementos de espuma (figura 2 (c)), incluido un solo elemento de espuma a lo largo de toda la longitud (o la mayor parte de la longitud) del elemento portador (figura 2 (f)). La forma del elemento de espuma único puede modelarse para retener la flexibilidad en el estado comprimido al tiempo que permite la retracción de vuelta al microcatéter después de la expansión. Este modelado puede incluir el uso de articulaciones como se describe en relación con las figuras 8-10. Otro ejemplo de modelado es incluir diamantes de espuma alternados. En una longitud determinada del SMP puede haber dos diamantes en lados opuestos. Las secciones contiguas, tanto proximal como distal (a segmentos no terminales) tienen dos diamantes rotados 90 grados con los puntos axiales de los diamantes superponiéndose. Puede aplicarse un patrón similar en el caso de múltiples elementos de espuma.

60 Algunas realizaciones pueden evitar o limitar cambios bruscos axialmente en el diámetro / materiales a lo largo de la longitud del dispositivo que podrían engancharse en el borde del microcatéter durante la retracción (por ejemplo, la figura 10).

65 En una realización, los elementos de espuma expandibles están espaciados a lo largo de un único elemento portador que se extiende axialmente a través de todos los elementos de espuma expandibles. El elemento portador puede estar compuesto por un filamento de alambre (por ejemplo, Nitinol), una espiral de alambre arrollado similar a

5 una GDC o una combinación de ambos. Alternativamente, el elemento portador puede ser una hebra de polímero y específicamente puede ser un SMP. El elemento portador puede asumir una forma enderezada durante la administración endovascular a través de un microcatéter. El elemento portador puede asumir una forma helicoidal o tridimensional compleja cuando se administra fuera del microcatéter y dentro del aneurisma. Los elementos de espuma expandibles se pueden unir al elemento portador para mantener su separación. Los espacios entre los elementos de espuma expandibles pueden estar ocupados por elementos espaciadores flexibles cilíndricos que tienen el mismo diámetro exterior que los elementos de espuma en su forma comprimida. Los elementos espaciadores flexibles pueden ser espirales de alambre (véase anteriormente), espuma SMP u otro material flexible. En otra realización, el elemento portador puede consistir en secciones alternas rectas y arrolladas con los elementos de espuma expandibles colocados sobre las secciones rectas y sirviendo las secciones arrolladas como espaciadores (Véase la figura 4).

15 La espuma expandida en diversas realizaciones actúa como un andamio para la formación de coágulos dentro de la estructura SMP de celda abierta. La naturaleza de andamio de la espuma puede trabajar con la respuesta de curación del cuerpo para coagular inicialmente, endotelizar el cuello del aneurisma y, finalmente, remodelar el coágulo con matriz extracelular (incluido el colágeno). A lo largo de este proceso de curación, el andamio SMP estabiliza el aneurisma tratado y permite que ocurra el proceso de curación natural. Por el contrario, las espirales metálicas brindan un soporte mínimo al gran volumen de coágulo que las rodea (los coágulos generalmente constituyen el 60-90% del volumen total del aneurisma) y los hidrogeles bloquean la coagulación y la curación normal con su estructura de poros pequeños. La naturaleza de andamio de las espumas es beneficiosa para la curación de aneurismas.

20 La espuma SMP puede expandirse espontáneamente al ser administrada en el aneurisma (por ejemplo, $T_g \leq$ temperatura corporal) o puede requerir una fuente de energía externa para lograr la expansión (por ejemplo, calentamiento por láser, calentamiento resistivo, descarga de fluido calentado, calentamiento inductivo y similares). Si se usa una fuente de energía externa, el dispositivo puede retraerse de vuelta hacia dentro del microcatéter si es necesario antes de la expansión. En una realización, el elemento portador sirve como un calentador resistivo al hacer pasar una corriente a través del elemento portador (Véase la figura 5).

25 En una realización, todo o parte del elemento portador está compuesto de material magnético y se calienta inductivamente por un campo magnético externo. En una realización, los elementos de espuma expandibles se dopan con partículas magnéticas y se calientan inductivamente mediante un campo magnético externo. En una realización, se coloca un difusor de luz de fibra óptica flexible dentro del elemento portador (por ejemplo, las figuras 6, 7); el elemento portador absorbe la luz láser y se calienta, lo que a su vez calienta los elementos de espuma expandibles. En una realización, los elementos de espuma expandibles están dopados con tinte o partículas absorbedoras de láser y un difusor de luz de fibra óptica flexible sirve como elemento portador (figuras 6, 7); los elementos de espuma expandibles dopados absorben la luz láser y se calientan.

30 En el caso de un elemento portador calentado compuesto por una hebra de polímero, la hebra de polímero puede doparse con partículas conductoras (por ejemplo, carbono, metálicas, etc.) distribuidas para formar un camino de corriente para el calentamiento resistivo de la hebra de polímero. Alternativamente, la hebra de polímero puede doparse con partículas magnéticas para calentamiento inductivo o tinte / partículas absorbedoras de láser para calentamiento por láser.

35 Puede usarse una membrana degradable para encapsular / retener los elementos de espuma comprimidos durante la administración endovascular, facilitando el transporte a través del microcatéter y la retracción de vuelta al microcatéter si la colocación en el aneurisma no es satisfactoria. La membrana puede estar compuesta por un polímero soluble / degradable en agua o en sangre, un polímero degradable térmicamente o un material degradable de otro modo. La degradación térmica se puede lograr de forma espontánea a la temperatura corporal o a una temperatura más alta mediante un flujo de fluido calentado u otro mecanismo de calentamiento (por ejemplo, calentamiento por láser, calentamiento resistivo, calentamiento electromagnético o calentamiento inductivo). La membrana puede aplicarse sobre los elementos de espuma expandibles comprimidos mediante recubrimiento por inmersión u otros medios adecuados, o la membrana puede tener una forma tubular en la que se puede insertar el dispositivo comprimido. Pueden incorporarse agentes bioactivos (por ejemplo, coagulantes) en cualquier parte de un dispositivo, incluidos los elementos de espuma expandibles, el elemento portador o los elementos de enlace, o la membrana de restricción degradable, para mejorar la respuesta de curación.

40 Se ha discutido mucho anteriormente sobre varios dispositivos de llenado de malformaciones (por ejemplo, espuma SMP) que se implantan en un paciente. La discusión ahora gira hacia dispositivos y sistemas para implantar dispositivos de llenado de malformaciones (por ejemplo, dispositivos SMP).

45 Una realización proporciona un sistema para la administración endovascular de un implante expandible para embolizar un aneurisma. La figura 12 incluye una realización que comprende un microcatéter 1220, un collarín reductor de luz 1225 acoplado a la punta distal del microcatéter 1220, un elemento de empuje flexible 1205 acoplado

de manera separable a un implante expandible (por ejemplo, espuma SMP) y una vaina tubular flexible 1215 dentro de la cual el implante comprimido y el elemento de empuje están precargados.

5 Al precargar el implante SMP dentro de la vaina, la vaina puede deslizarse más fácilmente dentro del microcatéter (junto con el SMP dentro de la vaina) de lo que sería el caso si la espuma SMP fuera forzada a deslizarse a lo largo del interior del microcatéter (es decir, sin amortiguador de vaina entre la espuma y el microcatéter estacionario que ya se ha colocado en el aneurisma antes de introducir el implante en el paciente). Deslizar la espuma SMP a lo largo del interior del catéter puede ser difícil considerando la fricción entre el microcatéter y la espuma SMP. Por tanto, la funda tubular flexible facilita el transporte del implante expandible comprimido a través del microcatéter. En una realización, al hacer avanzar la vaina tubular flexible fuera del microcatéter con el implante expandible todavía dentro de la vaina, la vaina tubular flexible proporciona la capacidad de evaluar la estabilidad de la posición del microcatéter antes del despliegue del implante expandible, el cual potencialmente no puede ser retraído una vez desplegado. Si el microcatéter se mueve fuera de la posición adecuada mientras la vaina tubular flexible (con el implante expandible comprimido aún dentro) es avanzada más allá de la punta distal del microcatéter, la vaina se puede retraer para permitir la reubicación del microcatéter. Además, la vaina tubular flexible puede usarse para sujetar el implante expandible comprimido. En los sistemas convencionales, el implante comprimido está restringido únicamente por el propio microcatéter.

20 Utilizando técnicas de intervención fluoroscópicas estándar, la punta distal del microcatéter se coloca en el cuello del aneurisma. La vaina tubular flexible 1215 (que contiene el elemento de empuje flexible 1205 y un implante expandible) se pasa a través del microcatéter hasta que es detenida por el collarín reductor de luz 1225. El elemento de empuje flexible 1205 se hace avanzar entonces distalmente hasta que el implante expandible emerge de la vaina tubular flexible 1215 y se administra en el aneurisma. Finalmente, el implante expandible se separa del elemento de empuje flexible 1205 utilizando medios adecuados (eléctricos, mecánicos, ópticos y similares) acoplados al sistema.

25 La figura 13 incluye etapas de administración para una realización de la invención. La figura 13 (a) incluye el elemento de empuje 1305 que empuja el implante 1306 junto con (es decir, simultáneamente) la vaina 1315, todo dentro del microcatéter 1320. El implante expandible 1306 está contenido dentro de la vaina tubular flexible 1315. La figura 13 (b) muestra el collarín 1325 que bloquea la vaina 1315 mientras el implante 1306 continúa siendo empujado por el elemento de empuje 1305. El implante 1306 se representa moviéndose mientras la vaina 1315 está estacionaria. En otras palabras, el elemento de empuje 1305 y la vaina tubular flexible 1315 son avanzados a través del microcatéter 1320 hasta que la vaina es detenida por el collarín reductor de luz 1325. El elemento de empuje continúa avanzando haciendo que el implante expandible emerja de la vaina y del microcatéter. La figura 13 (c) muestra el elemento de empuje 1305 cerca del extremo distal del catéter 1320, con el implante 1306 desplegado desde el catéter 1320 y desacoplado del elemento de empuje 1305.

40 Volviendo a la figura 12, el accesorio de sujeción manual 1211 (por ejemplo, un accesorio de compresión de junta tórica) se incluye en el extremo proximal del microcatéter 1220 para fijar la posición de la vaina tubular flexible interior 1215. Un segundo accesorio de sujeción manual 1210 está incorporado en el extremo proximal de la vaina tubular flexible 1215 para fijar la posición del elemento de empuje interior 1205. Los accesorios de sujeción se pueden abrir para permitir el movimiento de los componentes interiores según sea necesario.

45 Por tanto, la figura 12 proporciona un aparato para la administración endovascular de un implante expandible en un aneurisma. El collarín reductor de luz en la punta distal del microcatéter detiene la vaina tubular flexible, en la que el elemento de empuje y el implante expandible están precargados, mientras que permite que el implante expandible salga del microcatéter. El dispositivo de sujeción en el extremo proximal del microcatéter puede usarse para fijar la posición de la vaina tubular flexible. El dispositivo de sujeción en el extremo proximal de la vaina tubular flexible puede usarse para fijar la posición del elemento de empuje.

50 En una realización, uno o más marcadores radiopacos (por ejemplo, bandas de platino) se incorporan en la porción distal del microcatéter 1220 para facilitar la navegación bajo fluoroscopia. El collarín reductor de luz 1225 puede servir como uno de los marcadores. El elemento de empuje 1205 puede ser completamente radiopaco para permitir la visualización fluoroscópica de su posición. La vaina tubular flexible 1215 no puede ser 100% radiopaca para que no oscurezca al elemento de empuje. El (los) propio (s) elemento (s) de espuma expandible (s) puede (n) ser radiopaco (s) incorporando elementos radiopacos (atómicamente o como partículas) en un polímero usado para la espuma durante el proceso de formulación de la espuma. El esqueleto y / o los elementos de enlace (véase la figura 2 (b)) también pueden ser radiopacos.

60 Como se indicó anteriormente y como se indica en la figura 13, un propósito de la vaina tubular flexible 1315 es permitir la precarga del implante expandible comprimido 1306 dentro de la vaina 1315. Esto elimina la necesidad de pasar el implante expandible comprimido 1306 a través de toda la longitud del microcatéter 1320 con ningún amortiguador entre la espuma 1306 y el catéter 1320. Debido a que, en una realización, el implante expandible comprimido 1306 está precargado en el extremo distal de la vaina tubular flexible 1315, su despliegue en el aneurisma sólo requiere empujarlo (con respecto a la vaina 1315) una distancia relativamente corta (por ejemplo, la longitud del implante expandible comprimido).

Además, con respecto a la figura 13, el collarín reductor de luz 1325 puede servir para evitar (1) que la vaina tubular flexible 1315 salga del microcatéter 1320, y (2) el estiramiento axial de la vaina tubular flexible 1315 a medida que se avanza el elemento de empuje 1305 para administrar el implante expandible 1306.

5 La figura 14 incluye varios ejemplos de vaina. La vaina tubular flexible 1415 puede incluir una espiral de alambre redondo metálico 1416, una espiral de alambre de cinta metálica (plana) 1417 y similares.

10 En un ejemplo, una vaina tubular flexible puede estar compuesta por múltiples secciones, cada sección disminuyendo en rigidez de proximal a distal. Por ejemplo, una vaina de dos secciones puede estar compuesta por un tubo de metal sólido proximal y una espiral de alambre de cinta metálica distal. Se puede aplicar un recubrimiento delgado de polímero sobre el metal para inhibir el estiramiento axial (es decir, longitudinalmente) de la espiral. Como otro ejemplo, la vaina puede incluir una porción intermedia ubicada en el centro entre una porción de extremo proximal de la vaina y la porción de extremo distal de la vaina, y la porción de extremo distal de la vaina puede ser más flexible que la porción intermedia de la vaina.

15 La figura 15 incluye un ejemplo que tiene un collarín de tope. En la figura 15 (a), la vaina tubular flexible se ha avanzado parcialmente. En la figura 15 (b), la vaina tubular flexible ha alcanzado el máximo avance. El collarín de tope puede mitigar la posible incapacidad para recuperar el implante expandible después de que haya emergido de la vaina tubular flexible. Se coloca un collarín de tope en la vaina tubular flexible de modo que la vaina pueda avanzar una distancia fija antes o más allá de la punta distal del microcatéter. Por ejemplo, el collarín de tope 1525 está ubicado en el exterior del extremo proximal de la vaina tubular flexible 1515 de manera que la vaina 1515 no puede avanzar más allá de la punta distal del microcatéter 1520 (véase la figura 15 (b)). Si la vaina tubular flexible 1515 se construye de manera que no sea susceptible / no muy susceptible al estiramiento axial (por ejemplo, una espiral de alambre metálico recubierta de polímero), la necesidad de un collarín reductor de luz 1325 (como se muestra en la figura 13) puede disminuir. De manera similar, se puede colocar un collarín de tope en el elemento de empuje 1505 de manera que el punto de desprendimiento entre el elemento de empuje 1505 y un implante expandible esté cerca del extremo distal de la vaina tubular flexible 1515 después de que el implante expandible se coloque en la luz del aneurisma.

20 Por tanto, en un ejemplo, se puede utilizar un collarín de tope sobre una vaina tubular flexible en lugar de un collarín reductor de luz en la punta distal del microcatéter. El collarín reductor de luz, el collarín de tope o combinaciones de los mismos pueden impedir todos que el avance de la vaina se extienda más allá (total o parcialmente) de la punta distal del microcatéter.

25 La figura 16 incluye un ejemplo para reposicionar un sistema mal colocado. Como se mencionó anteriormente con respecto a la figura 12, la vaina permite reposicionar un sistema mal colocado. A lo largo de estas líneas, las figuras 16 (a) - (c) representan la ubicación del alambre guía 1601 y luego el microcatéter 1620 dentro de un aneurisma. La vaina tubular flexible 1615 y su contenido (por ejemplo, un implante expandible y un elemento de empuje flexible acoplado de manera separable) se hacen avanzar a través del microcatéter 1620. Más específicamente, en la figura 16 (a), el alambre guía se hace avanzar hacia el interior del aneurisma; en la figura 16 (b) el microcatéter se hace avanzar a lo largo del alambre guía hacia el interior del aneurisma; y, en la figura 16 (c), se retira el alambre guía. En la figura 16 (d), el microcatéter 1620 se mueve fuera del cuello del aneurisma durante el avance de la vaina tubular flexible 1615, y la vaina 1615 se hace avanzar erróneamente hacia la arteria madre en lugar de hacia la luz del aneurisma. Por ejemplo, la vaina tubular flexible (que contiene el implante expandible) se pasa a través del microcatéter y se hace avanzar incorrectamente hacia el interior del vaso principal en lugar del aneurisma debido a la inestabilidad del microcatéter.

30 Para remediar la situación, la vaina 1615 y su contenido se retraen de vuelta al microcatéter 1620 y se retiran completamente del catéter 1620. Luego, se vuelve a insertar el alambre guía 1601 y se vuelve a colocar en el aneurisma, seguido por el reposicionamiento del catéter 1620 a lo largo del alambre guía en el aneurisma (figuras 16 (e) y (f)). Se retira el alambre guía y se pasa la vaina tubular flexible 1615 (que contiene el implante expandible) a través del microcatéter y se hace avanzar adecuadamente hacia dentro del aneurisma (figura 16 (g)). En la figura 16 (h) se despliegan uno o más elementos embolizantes (por ejemplo, SMPs) y el acoplamiento del esqueleto / varilla de empuje se escinde en la figura 16 (i) (es decir, el implante expandible (por ejemplo, el esqueleto) se separa del elemento de empuje (por ejemplo, la varilla de empuje) y se retira el resto del aparato).

35 Por lo tanto, si el microcatéter se mueve fuera del cuello del aneurisma después de que la vaina tubular flexible se haya avanzado ligeramente en la luz del aneurisma, y la vaina todavía está dentro de la luz del aneurisma, el microcatéter se puede volver a colocar en el cuello del aneurisma si es necesario, utilizando la vaina que sobresale como un alambre guía. Si la posición del microcatéter es estable después de un ligero avance de la vaina tubular flexible en la luz del aneurisma, el elemento de empuje flexible se puede hacer avanzar, entonces, distalmente hasta que el implante expandible emerja de la vaina tubular flexible y se administre en el aneurisma. A continuación, el implante expandible se separa del elemento de empuje flexible. En la realización de la figura 16, la vaina tubular

flexible está construida de tal manera que no es susceptible de estiramiento axial (por ejemplo, una espiral de alambre de metal recubierta de polímero).

5 La figura 17 incluye una realización con una vaina que incluye aberturas. La vaina tubular flexible 1715 puede contener dos o más ranuras axiales (por ejemplo, 1718, 1719) que se extienden desde la punta distal de la vaina hasta algún punto más proximal de la vaina. Las ranuras 1718, 1719 permiten que la vaina 1715 tenga miembros 1716, 1717 que se expanden cuando se hacen avanzar más allá del extremo distal del microcatéter. Esta expansión reduce la fricción entre el implante expandible 1706 y la vaina 1715 cuando el implante es empujado fuera de la funda. Como otro ejemplo, la vaina puede incluir una abertura, en la punta distal de la vaina, a través de la cual se despliega el implante no expandido. La vaina también puede incluir una o más aberturas en las paredes laterales, colindantes con la abertura en la punta distal de la vaina, formando una o más ramas que se expanden después del despliegue desde el microcatéter. La inclusión de una única abertura en la pared lateral puede aún permitir una expansión suficiente para acomodar la recuperación de la espuma (expandida o no expandida) de vuelta al interior de la vaina. En una realización, la espuma, entonces, se puede volver a retirar al interior del catéter.

10 En una realización, la vaina tubular flexible puede estar compuesta por un material degradable que es soluble en agua y / o sangre, sensible al pH y similares. El elemento de empuje puede comprender un mecanismo de desprendimiento para escindir o cortar la vaina después de que se empuja al interior del aneurisma. La vaina puede degradarse en minutos permitiendo que el implante expandible se despliegue por completo.

15 En una realización, existe un elemento de fijación entre el elemento de empuje y el implante expandible. El elemento de fijación se puede utilizar para retirar o recuperar un implante expandible administrado parcialmente. El elemento de fijación se puede calentar mediante energía aplicada (por ejemplo, energía óptica o eléctrica) para inducir el desprendimiento del implante expandible. La energía aplicada también se puede usar para expandir el implante expandible antes del desprendimiento a discreción del operador (por ejemplo, en el caso de que el implante expandible requiera energía externa para inducir la expansión).

20 Una realización del elemento de fijación incluye una sección de polímero dopada con partículas conductoras. Las partículas conductoras se pueden calentar selectivamente para calentar el elemento de fijación utilizando, por ejemplo, corriente eléctrica suministrada a través de alambres dentro del elemento de empuje. Si solo se desea el desprendimiento del implante expandible, las partículas dopantes (por ejemplo, partículas de carbono y / o metálicas) se distribuyen por todo el elemento de fijación. Si se desea la expansión y el desprendimiento combinados del implante expandible, las partículas dopantes pueden localizarse para hacer trayectorias conductoras entre los alambres del elemento de empuje y los alambres (y / o polímero dopado para ser conductor) en el implante expandible.

25 De nuevo con respecto a la figura 13, una realización incluye un sistema que comprende un implante no expandido que tiene un diámetro exterior máximo (D1); una vaina hueca flexible, que incluye un diámetro exterior máximo (D3), con el implante no expandido precargado en una porción de extremo distal de la vaina; un microcatéter hueco flexible que incluye un cuerpo que tiene un diámetro interior máximo (D4); y un collarín, acoplado al microcatéter, que tiene un diámetro interior máximo (D2). El diámetro interior máximo del cuerpo del microcatéter (D4) es mayor que el diámetro exterior máximo de la vaina (D3). El diámetro exterior máximo de la vaina (D3) es mayor que el diámetro interior máximo del collarín (D2). El diámetro interior máximo del collarín (D2) es mayor que el diámetro exterior máximo del implante no expandido (D1). Basándose, al menos en parte, en D1, D2, D3, D4, la vaina y el implante no expandido precargado pueden avanzar simultáneamente dentro del microcatéter. El avance de la vaina finalmente se detiene mediante el collarín. Además, el implante no expandido puede avanzar más allá del collarín y la vaina detenida y hacia dentro de un paciente.

30 En una realización, la vaina se puede estirar a lo largo de su eje longitudinal. Sin embargo, el collarín puede bloquear el avance de la vaina y reducir el estiramiento axial de la vaina al desplegar el implante no expandido desde la vaina.

35 En una realización, la vaina, cuando se despliega desde el microcatéter, (a) evita que el implante no expandido se expanda, y (b) permite que el implante no expandido, ubicado dentro de la vaina, se retraiga de vuelta al interior del microcatéter después de haber sido desplegado desde el microcatéter.

40 En una realización, el diámetro exterior máximo de la vaina se encuentra proximal a la porción de extremo distal de la funda. En tal caso, se puede permitir a las porciones distales de la vaina pasado (o distal) el collarín. El diámetro máximo situado más proximalmente de la vaina puede finalmente ser detenido por el collarín, pero no hasta que la porción distal de la vaina se haya extendido más allá del collarín y más allá de la punta del microcatéter.

45 En una realización, el microcatéter y el collarín son monolíticos uno con el otro (por ejemplo, formados a partir de un solo molde). Hacerlo así puede ayudar a asegurar que el collarín no se separe del catéter cuando el implante (por ejemplo, la espuma) sea empujado hacia fuera del catéter y hacia dentro del paciente. Además, el collarín puede

incluir una abertura circular desde la que se despliega el implante no expandido. Sin embargo, son posibles otras formas (por ejemplo, ovular).

- 5 Además, en una realización, el implante no expandido se precarga cerca de la porción de extremo distal de la vaina antes de que la vaina se despliegue en el microcatéter. Esto puede acortar la distancia en la que puede ser necesario empujar el implante mientras la vaina está estacionaria. En otras palabras, si la resistencia basada en la espuma es alta, entonces, el despliegue de la espuma se facilita acortando la distancia que debe recorrer la espuma (mientras empuja contra las paredes laterales de la vaina) mientras la vaina está estacionaria.
- 10 En una realización, el implante no expandido comprende un SMP que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) inferior a 37,8 grados Celsius (100 grados Fahrenheit). Tal SMP puede expandirse a su forma primaria según la temperatura corporal.
- 15 Una realización incluye un SMP que cubre la mayor parte del esqueleto y tiene más de 5 cm de longitud. Sin embargo, otras longitudes que incluyen 3, 4, 6, 7, 8, 9 cm y similares se incluyen en otras realizaciones.
- 20 En una realización, un retenedor (que detiene el avance de la vaina) se puede ubicar proximal a la punta proximal del microcatéter cuando el implante avanza más allá de la punta distal de la vaina detenida y hacia dentro de un paciente. Tal retenedor puede ser un collarín ubicado próximo al extremo distal de un catéter. El retenedor puede ser similar al collarín 1325, las abrazaderas 1210 y 1211, el collarín 1525 y similares.
- 25 Una realización incluye una vaina que (a) evita que el implante se expanda y / o (b) permite que el implante, mientras está ubicado dentro de la vaina, se retraiga de vuelta hacia el interior del catéter después de haber sido desplegado desde el catéter.
- Una realización incluye una vaina que está configurada de modo que, cuando se despliega desde el catéter, la vaina permite que el implante ya expandido se retraiga de vuelta al interior de la vaina, se comprima dentro de la vaina y luego se retraiga de vuelta al interior del catéter.
- 30 La presente divulgación también incluye un método que comprende: proporcionar un implante expandible, una vaina hueca flexible, un catéter hueco flexible y un retenedor acoplado al catéter. Un usuario puede insertar el catéter, la vaina y el implante en un paciente y luego (a) hacer avanzar simultáneamente la vaina y el implante dentro del catéter hasta que el retenedor detenga la vaina; y (b) hacer avanzar el implante más allá del retenedor, fuera de la vaina y hacia dentro del paciente. En una realización, el avance simultáneo se favorece cargando el implante en la
- 35 vaina antes de insertar la vaina en el paciente.
- Una realización puede permitir (después de hacer avanzar el implante en el paciente y expandir el implante desplegado) el retraer simultáneamente el implante expandido y la vaina de vuelta al catéter. Puede facilitarse basándose en el módulo del implante expandido (es decir, la rigidez del implante expandido puede ser tal que pueda retirarse al interior de la vaina y / o del catéter). El método puede permitir además comprimir el implante expandido dentro de la vaina basándose en la retracción de la vaina de vuelta hacia el interior del catéter.
- 40 En una realización, el microcatéter puede incluir un diámetro interior de aproximadamente 0,483 mm y el SMP puede incluir una expansión de volumen de 80x. Un aneurisma de 10 mm de diámetro puede requerir más de una sola pieza de espuma. Como se describió anteriormente, se describen varias realizaciones que incluyen uno o más elementos de expansión. Una de tales realizaciones incluye una espuma SMP formada sobre un esqueleto de alambre con una forma 3D. Dependiendo de la geometría 3D del esqueleto de alambre, una espuma SMP puede llenar adecuadamente el aneurisma con un solo despliegue. Sin embargo, en otras realizaciones, se puede aplicar un método de "muñeca rusa" que requiere múltiples (por ejemplo, 2, 3 o más) despliegues usando dispositivos con geometrías 3D sucesivamente más pequeñas. Además, en una realización, uno puede desplegar inicialmente una espiral de "entramado" 3D estándar seguida de cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria. Además, cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria puede servir como una estructura de entramado seguida del despliegue de espirales (por ejemplo, GDCs).
- 45 En una realización, el microcatéter puede incluir un diámetro interior de aproximadamente 0,483 mm y el SMP puede incluir una expansión de volumen de 80x. Un aneurisma de 10 mm de diámetro puede requerir más de una sola pieza de espuma. Como se describió anteriormente, se describen varias realizaciones que incluyen uno o más elementos de expansión. Una de tales realizaciones incluye una espuma SMP formada sobre un esqueleto de alambre con una forma 3D. Dependiendo de la geometría 3D del esqueleto de alambre, una espuma SMP puede llenar adecuadamente el aneurisma con un solo despliegue. Sin embargo, en otras realizaciones, se puede aplicar un método de "muñeca rusa" que requiere múltiples (por ejemplo, 2, 3 o más) despliegues usando dispositivos con geometrías 3D sucesivamente más pequeñas. Además, en una realización, uno puede desplegar inicialmente una espiral de "entramado" 3D estándar seguida de cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria. Además, cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria puede servir como una estructura de entramado seguida del despliegue de espirales (por ejemplo, GDCs).
- 50 En una realización, el microcatéter puede incluir un diámetro interior de aproximadamente 0,483 mm y el SMP puede incluir una expansión de volumen de 80x. Un aneurisma de 10 mm de diámetro puede requerir más de una sola pieza de espuma. Como se describió anteriormente, se describen varias realizaciones que incluyen uno o más elementos de expansión. Una de tales realizaciones incluye una espuma SMP formada sobre un esqueleto de alambre con una forma 3D. Dependiendo de la geometría 3D del esqueleto de alambre, una espuma SMP puede llenar adecuadamente el aneurisma con un solo despliegue. Sin embargo, en otras realizaciones, se puede aplicar un método de "muñeca rusa" que requiere múltiples (por ejemplo, 2, 3 o más) despliegues usando dispositivos con geometrías 3D sucesivamente más pequeñas. Además, en una realización, uno puede desplegar inicialmente una espiral de "entramado" 3D estándar seguida de cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria. Además, cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria puede servir como una estructura de entramado seguida del despliegue de espirales (por ejemplo, GDCs).
- 55 Una realización incluye una espuma SMP sobre un esqueleto de alambre (por ejemplo, Nitinol, platino) que se administra en un vacío anatómico (por ejemplo, aneurisma). Por ejemplo, un esqueleto de alambre (0,050 mm de diámetro) revestido con polímero (para unir con espuma) con forma o estado primario 3D (por ejemplo, aproximadamente 10-20 cm de largo en forma recta). La realización puede incluir una espuma SMP con una expansión de volumen de 80x (por ejemplo, una expansión radial de aproximadamente 9x con un diámetro
- 60 expandido de aproximadamente 4,5 mm); expansión a temperatura corporal; secciones cilíndricas (por ejemplo, cada una de aproximadamente 1 a 5 mm de largo) unidas al esqueleto de alambre. Las secciones proporcionarían flexibilidad en forma colapsada. Puede haber un diámetro exterior comprimido de aproximadamente 0,33 mm y un diámetro expandido de aproximadamente 2,9 mm. Otras realizaciones incluyen capacidades de expansión variables tales como, por ejemplo, 20x, 40x, 60x (diámetro expandido de aproximadamente 3,9 mm), 100x y similares. Las realizaciones pueden incluir SMPs con T_g variable, tales como 37, 39, 41, 43 grados Celsius.
- 65 Una realización incluye una espuma SMP sobre un esqueleto de alambre (por ejemplo, Nitinol, platino) que se administra en un vacío anatómico (por ejemplo, aneurisma). Por ejemplo, un esqueleto de alambre (0,050 mm de diámetro) revestido con polímero (para unir con espuma) con forma o estado primario 3D (por ejemplo, aproximadamente 10-20 cm de largo en forma recta). La realización puede incluir una espuma SMP con una expansión de volumen de 80x (por ejemplo, una expansión radial de aproximadamente 9x con un diámetro expandido de aproximadamente 4,5 mm); expansión a temperatura corporal; secciones cilíndricas (por ejemplo, cada una de aproximadamente 1 a 5 mm de largo) unidas al esqueleto de alambre. Las secciones proporcionarían flexibilidad en forma colapsada. Puede haber un diámetro exterior comprimido de aproximadamente 0,33 mm y un diámetro expandido de aproximadamente 2,9 mm. Otras realizaciones incluyen capacidades de expansión variables tales como, por ejemplo, 20x, 40x, 60x (diámetro expandido de aproximadamente 3,9 mm), 100x y similares. Las realizaciones pueden incluir SMPs con T_g variable, tales como 37, 39, 41, 43 grados Celsius.

- 5 Una realización puede incluir un microcatéter con un tope distal autocentrante. El catéter puede tener las siguientes dimensiones: 2,0 F; 0,667 mm de diámetro exterior; 0,483 mm de diámetro interior. Un tope distal (por ejemplo, el collarín de la figura 13) detiene el avance de la vaina cuando se empuja la espuma hacia fuera. El borde distal del collarín se puede redondear para facilitar la retracción de la espuma expandida de vuelta a la vaina antes de separar la espuma del sistema de despliegue.
- 10 Una realización puede incluir una vaina que confina la espuma comprimida para su transporte a través de un microcatéter. Esta vaina puede incluir una espiral de alambre redondo o cinta flexible (alambre aplanado), un tubo de teflón y similares que tengan dimensiones tales como, por ejemplo, 0,433 mm de diámetro exterior y 0,333 mm de diámetro interior.
- 15 Una realización puede incluir un empujador para transportar espuma envainada a través de un microcatéter y empujar la espuma comprimida fuera de la vaina. Puede usarse un alambre guía flexible (es decir, una varilla de empuje) y puede incluir un diámetro $\leq 0,333$ mm (que se puede empujar a través de la funda) que tiene una transición escalonada (por ejemplo, collarín o banda de la figura 13) para evitar empujar demasiado. El empujador también puede incluir un mecanismo para anclar temporalmente la vaina al empujador hasta que la vaina alcance el tope distal (por ejemplo, acanaladuras en el empujador para aceptar dientes redondeados sobre la superficie interior proximal de la vaina). Esto se puede utilizar si el conjunto alambre-espuma no está unido al empujador.
- 20 Una realización puede usar un mecanismo de desprendimiento (por ejemplo, eléctrico) en la unión entre el empujador y el conjunto alambre-espuma.
- 25 Una realización puede utilizar un alambre guía que sirve como empujador. El alambre guía puede ser similar a los alambres guía de uso común. Sin embargo, en otra realización, uno de tales alambres guía puede incluir un extremo distal flexible, que una vez retirado, puede servir como empujador. La vaina de confinamiento puede dimensionarse de acuerdo con el diámetro del empujador. Es posible que no se incluya un mecanismo de desprendimiento en todas las realizaciones (es decir, es posible que el esqueleto de alambre no esté unido al empujador).
- 30 En una realización, la espuma se puede comprimir alrededor del esqueleto de alambre sin estar unida al esqueleto. Como resultado, es posible que la espuma no esté acoplada fijamente al esqueleto (por ejemplo, la espuma puede ser capaz deslizarse a lo largo del esqueleto) o puede estar acoplada fijamente al esqueleto (por ejemplo, es posible que la espuma no pueda deslizarse a lo largo del esqueleto debido, por ejemplo, a la fricción entre la espuma y el esqueleto). En tales escenarios, la necesidad de revestir el alambre o sintetizar la espuma alrededor del alambre puede ser innecesaria. Se pueden ensartar varios cilindros de espuma a mano sobre el alambre desnudo.
- 35 Las realizaciones no se limitan a aneurismas cerebrales o incluso, de hecho, a aneurismas. Por ejemplo, se pueden usar realizaciones como implantes para rellenar vacíos anatómicos (por ejemplo, foramen oval y similares). Las realizaciones no se limitan a los SMPs sino que pueden utilizar otros sistemas de llenado de vacíos, tales como otros sistemas de embolización expandibles.
- 40 Si bien la presente invención se ha descrito con respecto a un número limitado de realizaciones, los expertos en la técnica apreciarán numerosas modificaciones y variaciones de la misma. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran todas las modificaciones y variaciones porque caen dentro del verdadero alcance de esta presente invención.
- 45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema implantable para llenar un vacío anatómico, comprendiendo el sistema:
- 10 un esqueleto de alambre (834, 864, 230, 231, 240, 306) que tiene formas 3D primaria y secundaria; y una espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) que cubre la mayor parte del esqueleto (834, 864, 230, 231, 240, 306, 421), teniendo la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) formas primaria y secundaria e incluye porciones de polímero con memoria de forma primera (831, 861) y segunda (832, 862);
- 15 en donde la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) pivota la primera porción (831, 861) alrededor de la segunda porción (832, 862) cuando la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) y el esqueleto (834, 864, 230, 231, 240, 306, 421) están ambos en su respectiva forma o conformación 3D primaria y también cuando la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) y el esqueleto (834, 864, 230, 231, 240, 306, 421) están ambos en su respectiva forma o conformación 3D secundaria;
- 20 en donde un adhesivo acopla la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) al esqueleto (834, 864, 230, 231, 240, 306, 421); adhiriéndose el adhesivo al esqueleto (834, 864, 230, 231, 240, 306, 421) y adhiriéndose la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) al adhesivo;
- caracterizado por que** el esqueleto de alambre incluye una superficie de metal y **por que** el adhesivo incluye un polímero con memoria de forma adicional.
- 25 2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) en la forma secundaria tiene un segundo módulo y en la forma primaria tiene un primer módulo, siendo el segundo módulo mayor que el primer módulo.
- 30 3. El sistema de la reivindicación 2, en donde la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) tiene una longitud mayor de 5 cm.
4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el polímero con memoria de forma adicional incluye una composición química idéntica a la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403).
- 35 5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el polímero con memoria de forma adicional incluye un polímero con memoria de forma termoendurecible.
6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el adhesivo incluye uretano.
- 40 7. El sistema de la reivindicación 1, en donde la espuma de polímero con memoria de forma (836, 850, 245, 226, 227, 310, 311, 402, 403) se incluye en una primera capa y el polímero con memoria de forma adicional se incluye en una segunda capa.

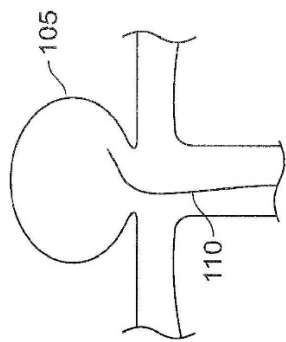


Fig. 1A

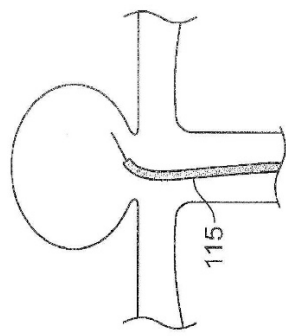


Fig. 1B

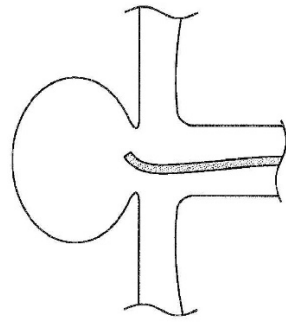


Fig. 1C

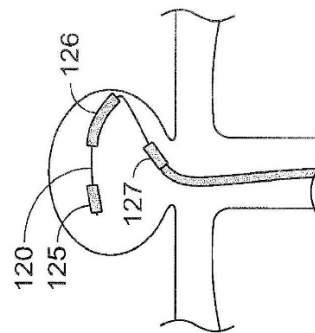


Fig. 1D

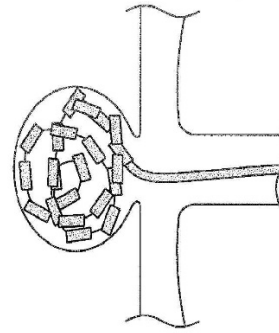


Fig. 1E

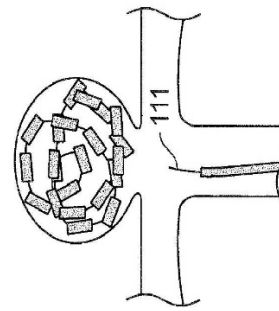


Fig. 1F

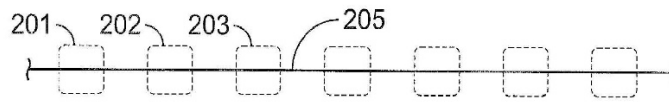


Fig. 2A

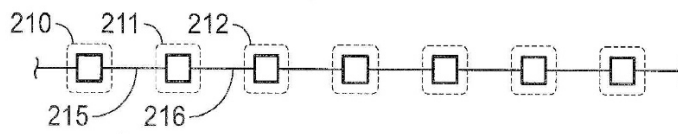


Fig. 2B

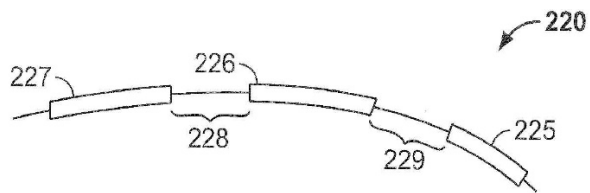


Fig. 2C-1

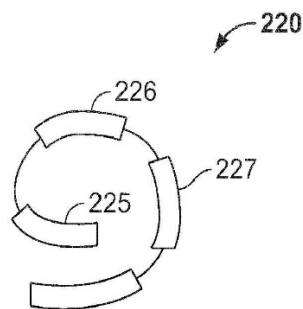


Fig. 2C-2

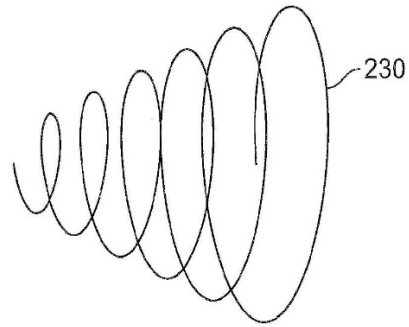


Fig. 2D

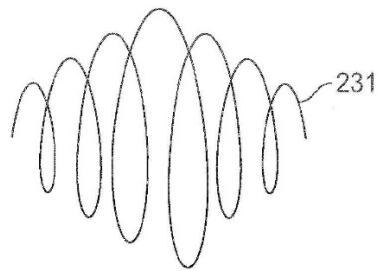


Fig. 2E

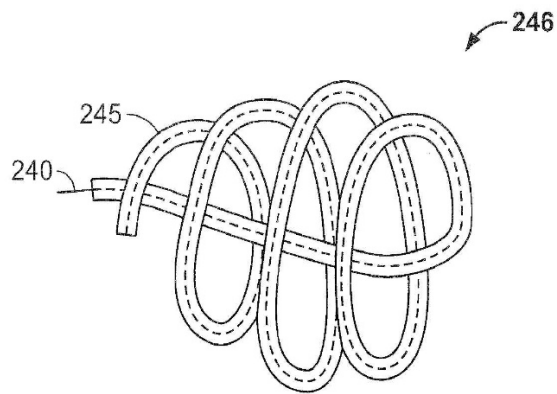


Fig. 2F



Fig. 3A



Fig. 3B

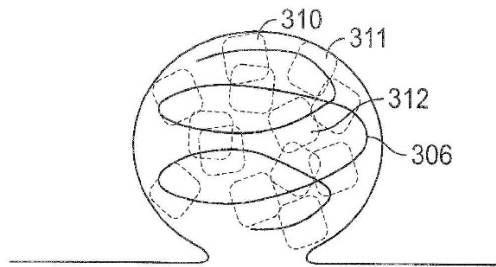


Fig. 3C

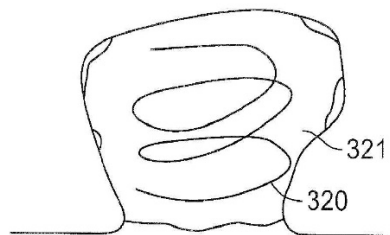


Fig. 3D

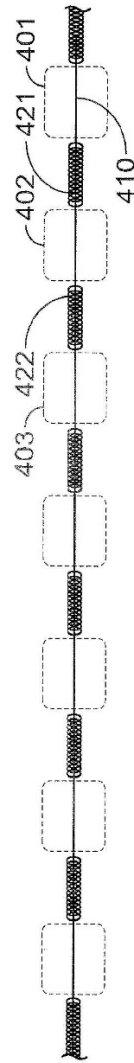


Fig. 4A

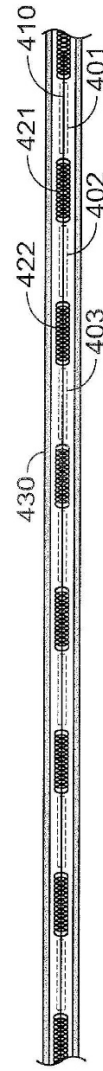


Fig. 4B

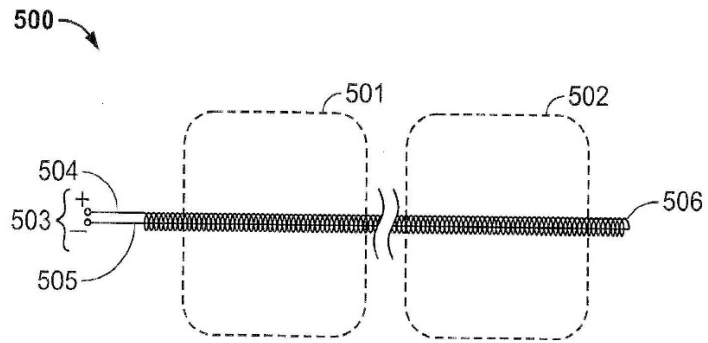


Fig. 5

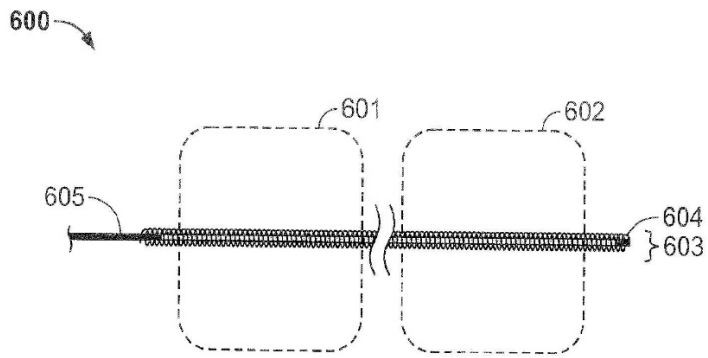


Fig. 6

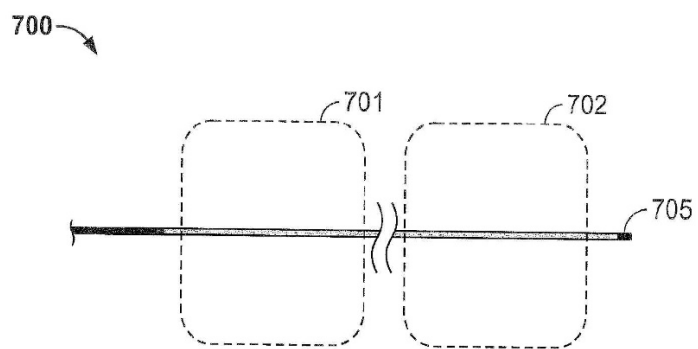


Fig. 7

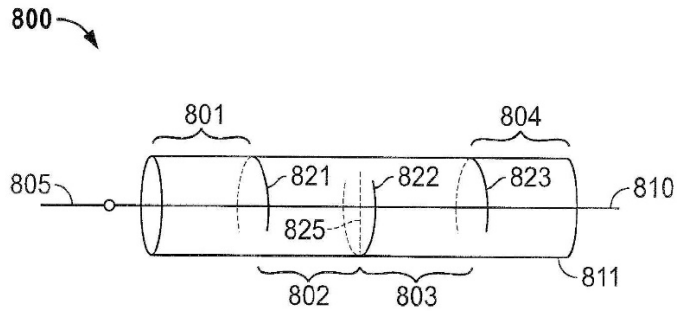


Fig. 8A

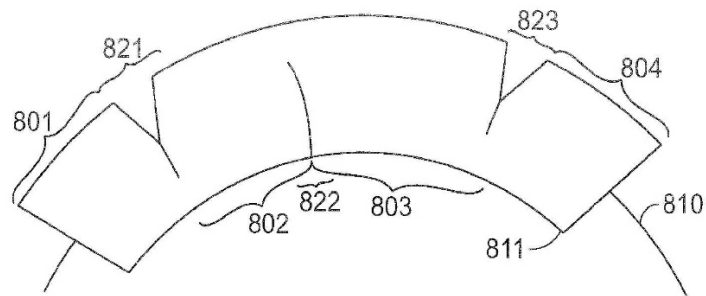


Fig. 8B

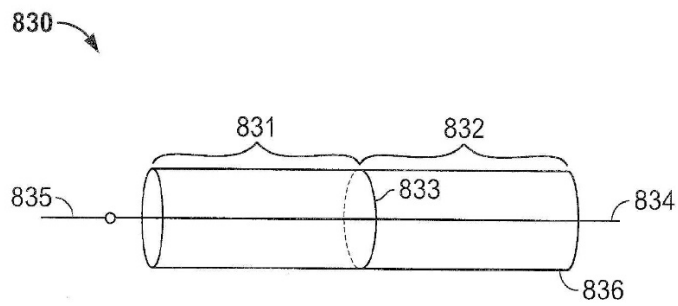


Fig. 9A

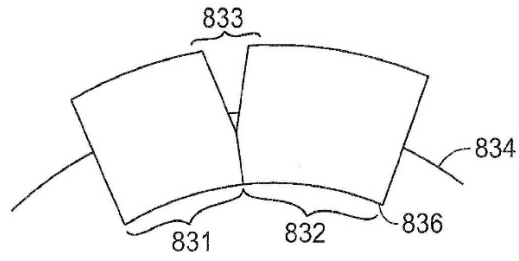


Fig. 9B

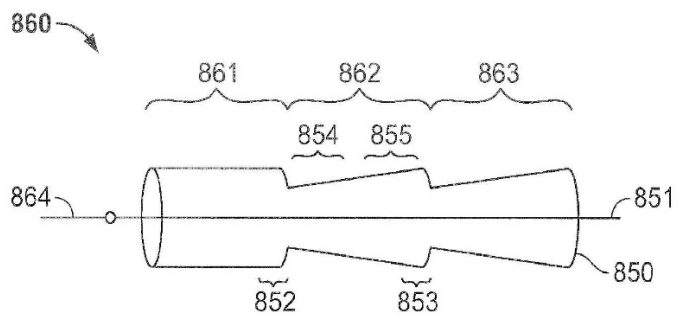


Fig. 10A

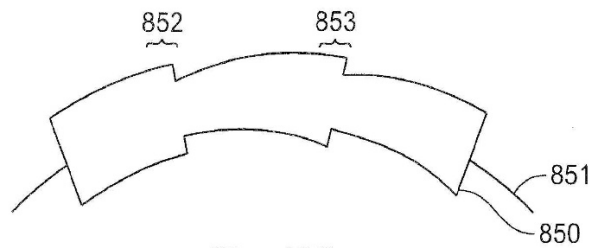


Fig. 10B

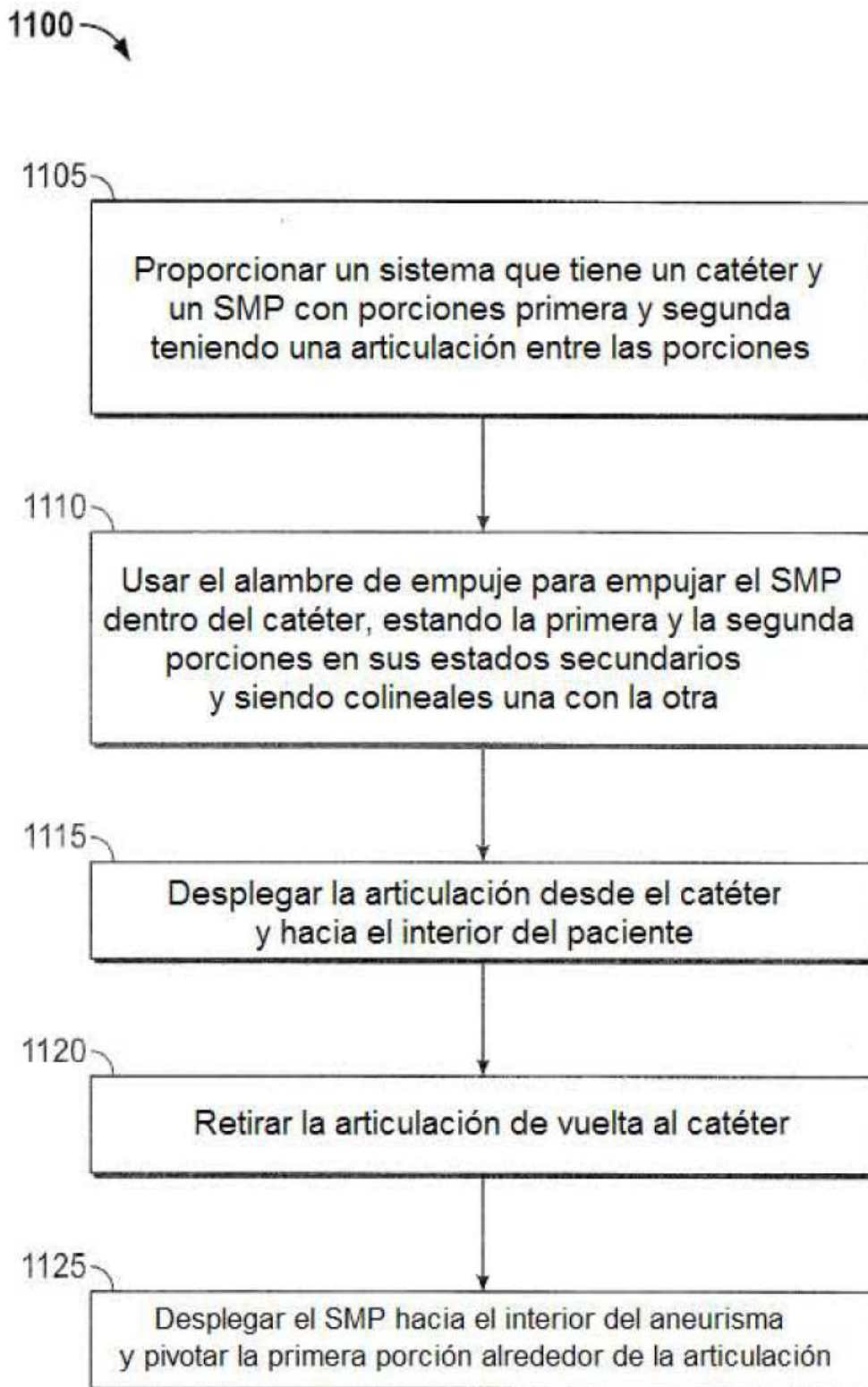


Fig. 11

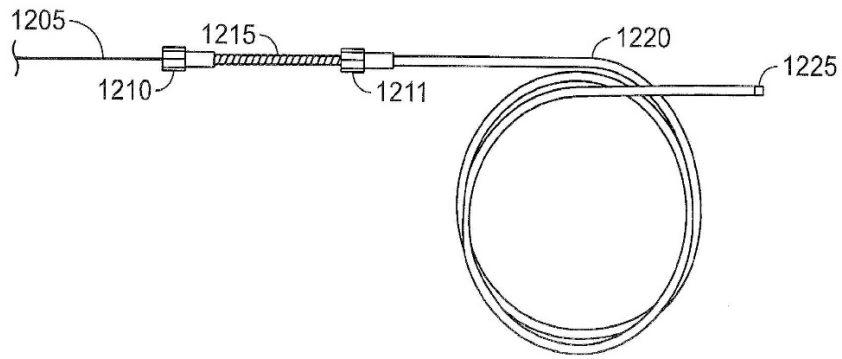


Fig. 12A

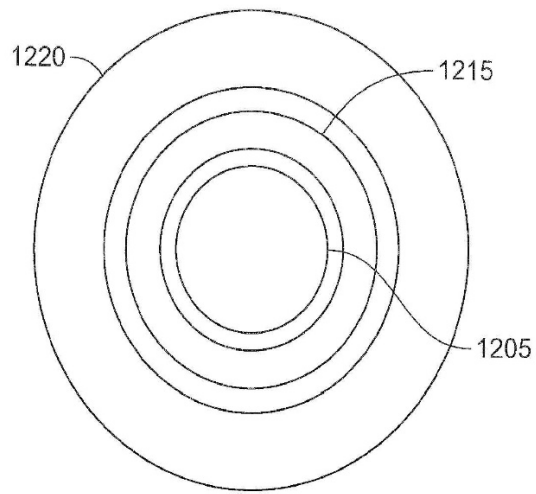


Fig. 12B

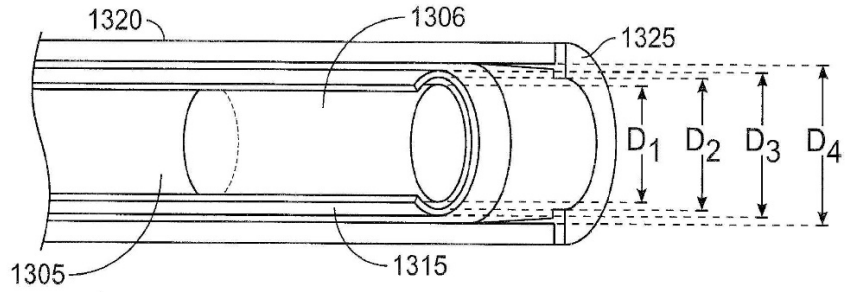


Fig. 13A

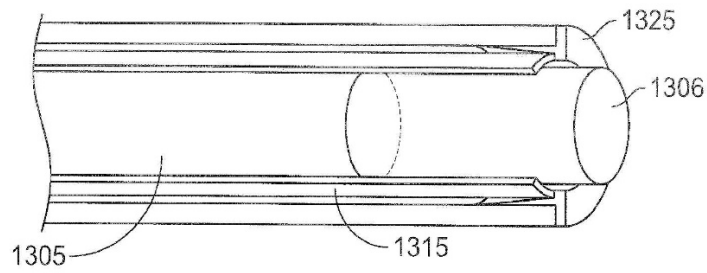


Fig. 13B

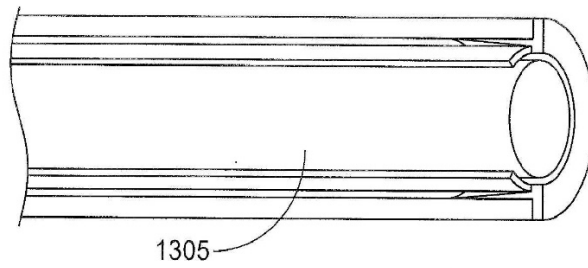


Fig. 13C

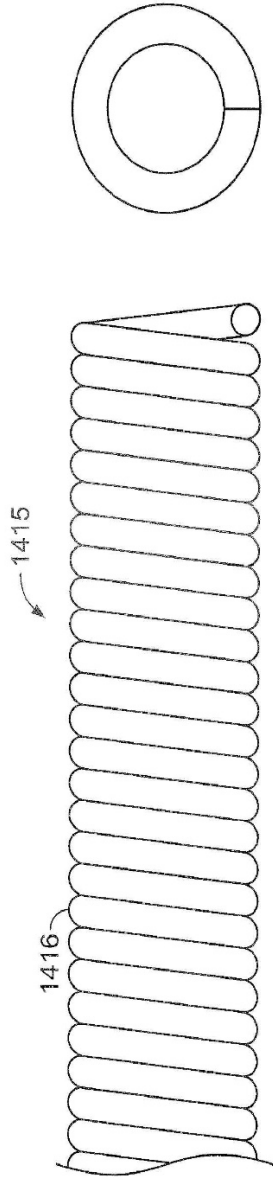


Fig. 14A

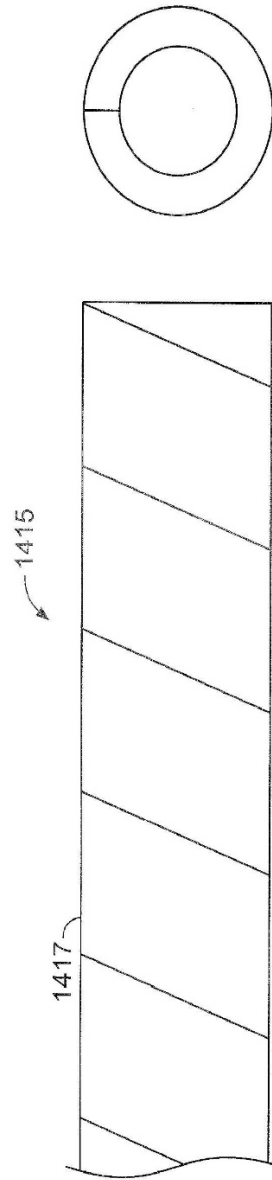


Fig. 14B

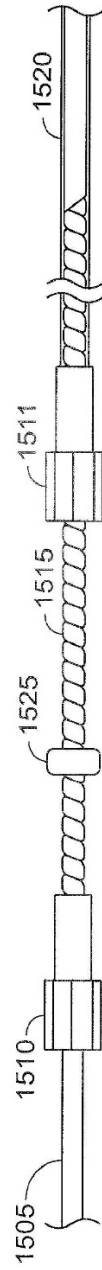


Fig. 15A

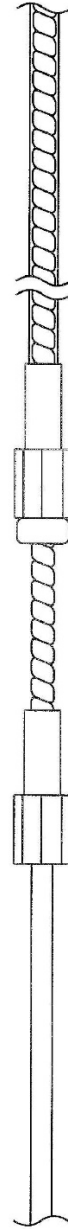


Fig. 15B

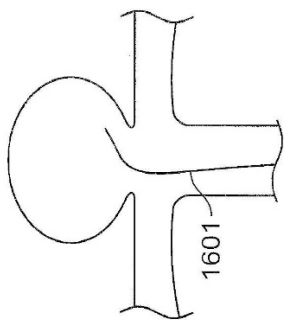


Fig. 16A

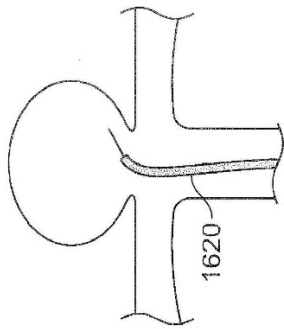


Fig. 16B

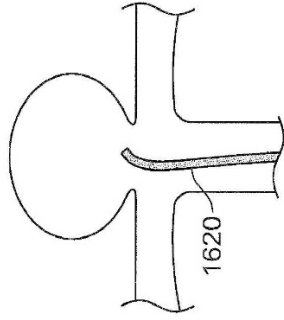


Fig. 16C

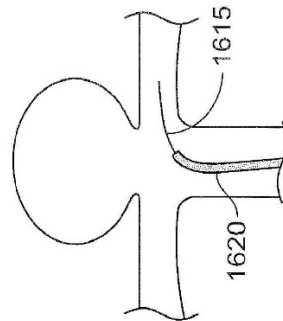


Fig. 16D

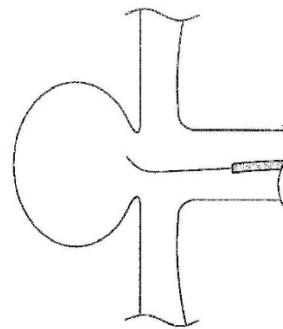


Fig. 16E

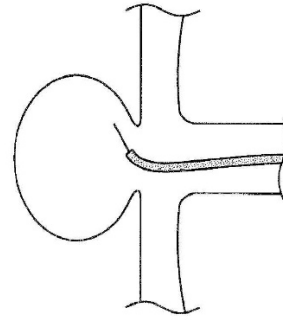


Fig. 16F

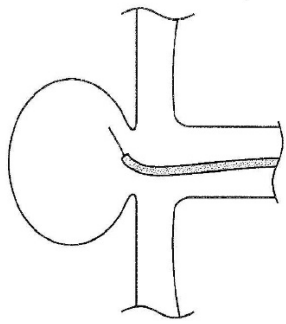


Fig. 16G

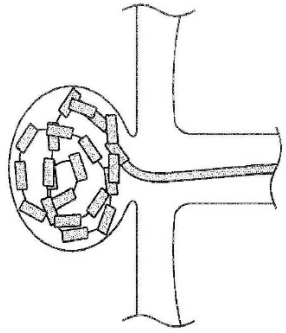


Fig. 16H

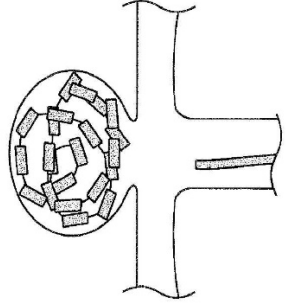


Fig. 16I

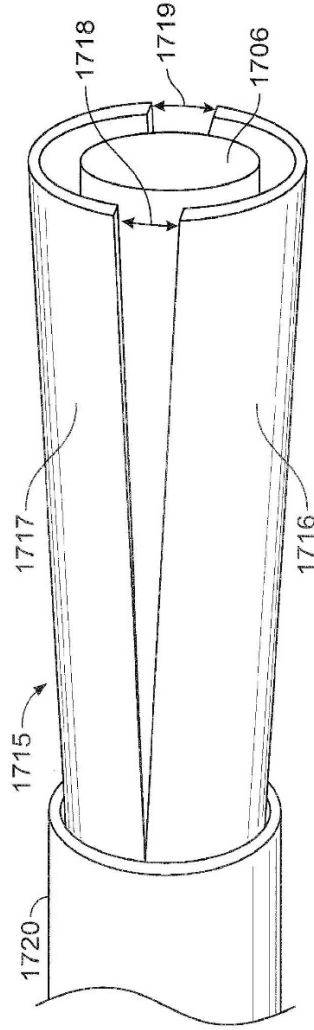


Fig. 17