



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 270 492**

⑤1 Int. Cl.:
A61F 2/06 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **98201480 .5**

⑧6 Fecha de presentación : **06.05.1998**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **0876803**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.1998**

⑤4 Título: **Extensor TMR y sistema de aplicación.**

③0 Prioridad: **08.05.1997 US 45991 P**
08.05.1997 US 45992 P
08.05.1997 US 46003 P
08.05.1997 US 46866 P
29.01.1998 US 73309 P

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

⑦3 Titular/es: **C.R. Bard, Inc.**
730 Central Avenue
Murray Hill, New Jersey 07974, US

⑦2 Inventor/es: **Gambale, Richard E.**

⑦4 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte-Enrique**

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

Extensor TMR y sistema de aplicación.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un extensor según el preámbulo de la reivindicación 1. Tal extensor puede ser colocado en el tejido para proporcionar una canalización patente para la revascularización del tejido. La invención también se refiere a un sistema de aplicación del extensor en el lugar destinado a ello en un paciente.

Antecedentes de la invención

El concepto de revascularización del miocardio mediante la creación de canales en el músculo del corazón para permitir que la sangre fluya directamente del ventrículo izquierdo ha ido ganando cada vez mayor aceptación en los últimos años. Se ha conocido que crear canales parcialmente en el miocardio permite a la sangre del ventrículo alcanzar senoidales dentro del músculo. El restablecimiento del flujo sanguíneo, revascularización, a tejido inactivo o en hibernación puede restablecer la función de bombeo normal del músculo, si el tejido ha quedado viable a pesar de la anterior privación de sangre. La revascularización del miocardio mediante la creación de pasos en el tejido a través de los cuales la sangre puede fluir se ha hecho conocida como Revascularización Transmiocárdica (TMR).

Los primeros investigadores, hace más de treinta años, informaron de los resultados prometedores de la revascularización del miocardio perforando el músculo para crear múltiples canales para el flujo sanguíneo. (Sen, P.K. *et al.*, "Transmyocardial Acupuncture - A New Approach to Myocardial Revascularization", *Revista de Cirugía Torácica y Cardiovascular*, Vol. 50, No. 2, Agosto 1965, pp. 181-189). Aunque otros han informado de los grados variables de éxito con distintos métodos de perforar el miocardio para restablecer el flujo sanguíneo al músculo, muchos han afrontado problemas comunes tales como el cierre de los canales creados. Los investigadores han indicado varias técnicas de perforación del tejido muscular para evitar el cierre. Estas técnicas incluyen perforar con un tubo hipodérmico con cable de punta afilada sólido y extender físicamente el canal después de su formación. Según se informa, muchos de estos métodos además producen trauma y desgarro del tejido conduciendo finalmente al cierre del canal.

Un método alternativo de creación de canales que evita potencialmente el problema de cierre implica el uso de tecnología láser. Los investigadores han informado sobre el éxito de mantener canales patentes en el miocardio formando los canales con la energía térmica de un láser. (Mirhoseini, M. *et al.*, "Revascularization of the Heart by Laser", *Revista de Microcirugía*, Vol. 2, No. 4, Junio 1981, pp. 253-260). Se decía que el láser formaba canales en el tejido que eran limpios y hechos sin causar desgarros ni trauma, sugiriendo que no se producía cicatrización y los canales tendían menos a experimentar el cierre producido por la regeneración.

Todos los enfoques mencionados arriba para la TMR suponen el acceso quirúrgico al corazón. Aunque se ha publicado algún reconocimiento de la conveniencia de realizar la TMR en un procedimiento de cateterización, no parece que haya evidencias de que tales procedimientos hayan sido puestos en práctica.

Por ejemplo, la Patente U.S. No. 5,429,144 (Wilk) expone insertar un extensor expandible dentro de un canal previamente formado creado dentro del miocardio para crear flujo sanguíneo en el tejido del ventrículo izquierdo. Las patentes 5,380,316 y 5,389,096 de Aita revelan otro enfoque de un sistema basado en un catéter para la TMR.

Un documento bajo las provisiones del Art. 54(3) EPC, WO 97/44071, expone una bomba intraventricular que se coloca en un extremo distal de un catéter, que es introducido en el ventrículo izquierdo del corazón. La bomba intraventricular consta de tubos que giran radialmente hacia afuera y sobresalen de una boca de conexión después de que la bomba haya sido empujada fuera del catéter. Las puntas de los tubos perforan el endocardio y miocardio y quedan introducidas en el miocardio. Así, los tubos quedan anclados al miocardio de manera que puedan actuar para inyectar sangre en la pared del miocardio desde el ventrículo.

Resumen de la invención

El extensor de TMR según la reivindicación 1 y sistema de aplicación asociado según la reivindicación 19 de la presente invención proporcionan un mecanismo simplificado para crear canales de revascularización en el miocardio implantando extensores autoperforantes en el tejido isquémico. La invención consta de un extensor autoperforante aplicado en el miocardio para estimular el flujo sanguíneo directamente al tejido del ventrículo izquierdo.

Dado que los extensores son autoperforantes, no es necesario formar un canal separado en el tejido antes de la colocación del extensor. Los extensores son rígidos y no es necesaria la expansión desde un diámetro de aplicación reducido a un diámetro superior para el implante en un canal previamente formado. Más bien, una punta distal afilada permite a cada extensor perforar el tejido e introducirse cuando es empujado en el miocardio. Los extensores pueden tener una longitud que corresponda con una profundidad de penetración aproximadamente igual a los tres cuartos del espesor del miocardio. Se puede incluir un reborde en el extremo proximal del extensor que agarre la superficie del miocardio para asegurar que el extensor no se introduzca demasiado profundamente en el tejido.

Se evita la migración hacia afuera de los extensores después de la inserción por unas puntas de presa que enganchan el tejido formadas en su superficie externa. Las puntas de presa sobresalen hacia afuera en un ángulo agudo a la superficie lateral del extensor y están dirigidas de forma proximal. En consecuencia las puntas de presa no agarran tejido durante el movimiento distal del extensor en el miocardio, sino que se agarran en el tejido si hay un movimiento proximal del extensor fuera del tejido.

El interior hueco de los extensores introducidos provee un paso a través del cual la sangre puede pasar desde el ventrículo al tejido. La sangre que entra por el extensor desde su extremo proximal, abierto al ventrículo, se perfunde en el tejido circundante por los agujeros formados a través de la pared lateral y/o extremo distal del extensor. Se puede mejorar la capacidad de perfusión perforando canales que se extiendan radialmente a través de puertos laterales aumentados del extensor implantado usando un cable de punta afilada introducido a través de la abertura proximal del extensor.

De forma alternativa, el extensor puede ser formado como un muelle flexible enrollado helicoidalmente. Se pueden usar varios materiales y secciones transversales para la tira del muelle que es envuelta en una forma helicoidal. La forma global del extensor enrollado puede ser variada, aunque al menos una porción del extensor debería estar estrechada hacia el extremo distal para formar una punta puntiaguda que facilite la penetración en el miocardio.

Se impide la migración hacia afuera del extensor enrollado después de la introducción configurando el extensor para que tenga protuberancias que se enganchen al tejido en su superficie externa. Como la tira usada para formar el extensor enrollado es envuelta alrededor de un mandril, ésta puede ser sesgada de forma no paralela al eje longitudinal del extensor para crear un borde aumentado en cada espira. Las espirales del extensor forman una superficie externa en dientes de sierra en el extensor. El mandril sobre el cual se enrolla la tira puede ser configurado con una superficie de espiral acanalada para mantener cada espira con la configuración inclinada. De forma alternativa, la tira puede ser puesta en tensión durante su enrollado sobre un mandril para hacer que los bordes de las espiras se curven hacia afuera y sobresalgan del cuerpo del extensor. Alternativamente, se puede arrollar una tira de sección transversal trapezoidal alrededor de un mandril recto de modo que la superficie de cada espira del muelle resultante tenga un borde elevado. En estas formas de realización, la superficie de cada espira es configurada para sobresalir hacia afuera en un ángulo con respecto al eje longitudinal del extensor. Cada espira tiene un borde elevado que sobresale hacia afuera oblicuo en dirección proximal. En consecuencia, los bordes elevados de las espiras del extensor no se agarran en el tejido durante el movimiento distal del extensor en el miocardio, sino que se agarran en el tejido para resistir al movimiento proximal del extensor fuera del miocardio. Algunas formas de realización del extensor arrollado en espiral pueden ser suficientemente flexibles para requerir soporte de un dispositivo de aplicación perforante situado en el interior del extensor durante el implante en el miocardio.

Preferiblemente, los extensores de TMR son aplicados al corazón por vía transluminal por un catéter de aplicación, evitando la necesidad de cirugía. Los extensores en punta pueden ser configurados para encajar uno dentro de otro mutuamente para la contención en serie dentro del catéter de aplicación, permitiendo así la aplicación de extensores en múltiples ubicaciones en el miocardio con una cateterización. El catéter de aplicación puede ser guiado al ventrículo izquierdo siguiendo el surco de un cable guía con punta de presa introducido previamente anclado en el miocardio. Después de alcanzar el ventrículo, la punta distal del catéter puede ser dirigida a puntos diferentes en la superficie del miocardio para aplicar los distintos extensores sobre un área de tejido isquémico. La fuerza de empuje necesaria para eyectar los extensores del extremo distal del catéter de aplicación y en el miocardio puede ser ejercida a través de un cable de empuje que se desliza a través del catéter. Un mecanismo de retención para evitar la eyección involuntaria de los extensores del catéter puede incluir un forro que tenga dedos elásticos que sobresalgan hacia el interior para retener el extensor ante ligeras fuerzas

moderadas. La aplicación de fuerza de aplicación empuja al primero de los extensores apilados fuera de los dedos elásticos y en el tejido.

Es un objeto de la presente invención proveer un extensor insertable en tejido tal como el miocardio del corazón que esté configurado para mantener una vía para la sangre directamente en el tejido para la revascularización.

Es otro objeto de la invención proveer un extensor insertable en tejido que sea autopercutor y resista la migración después de la inserción.

Es otro objeto de esta invención proveer un sistema de aplicación del extensor capaz de llevar un único extensor o múltiples extensores al miocardio de un paciente por vía percutánea y transluminal.

Es aún otro objeto de esta invención proveer un sistema de aplicación del extensor capaz de suministrar una fuerza de empuje suficiente para insertar el extensor en el miocardio.

Breve descripción de los dibujos

Se deducirán mejor los objetos anteriores y otros objetos y ventajas de la invención de la descripción adicional siguiente, con referencia a los dibujos esquemáticos anexos donde:

Fig. 1 es una ilustración esquemática en sección del ventrículo izquierdo del corazón humano con diferentes extensores de la presente invención implantados en el tejido del miocardio;

Fig. 2A es una vista lateral de un extensor de TMR moldeado que tiene un decrecimiento diamétrico sólo en el extremo distal;

Fig. 2B es una vista lateral de un extensor de TMR moldeado que tiene un decrecimiento diamétrico completo a lo largo de su longitud;

Fig. 2C es una vista lateral de un extensor de TMR moldeado que tiene un decrecimiento diamétrico completo y curvatura del cuerpo a lo largo de su longitud;

Fig. 2D es una sección transversal longitudinal esquemática de una porción de la pared lateral de un extensor moldeado;

Fig. 3 es una vista lateral de un extensor de TMR moldeado que tiene un decrecimiento diamétrico completo a lo largo de su longitud y un puerto lateral aumentado;

Fig. 3A es una sección transversal longitudinal del extensor de TMR moldeado con pasos internos para los puertos laterales que es implantado en el tejido del miocardio;

Fig. 3B es una sección transversal longitudinal del extensor de TMR moldeado con un cable de perforación insertado a través de los canales internos y en el tejido del miocardio;

Fig. 3C es una sección transversal longitudinal del extensor de TMR moldeado después de haber creado los canales de flujo adicional por el cable de perforación;

Fig. 4A es una vista desde arriba de una hoja plana perforada configurada para ser enrollada para formar un extensor de TMR;

Fig. 4B es una vista lateral de un extensor de TMR formado por el enrollado de una hoja plana perforada;

Fig. 4C es una vista en sección de la hoja plana perforada tomada a lo largo de la línea 4C-4C de la Fig. 4A;

Fig. 4D es una vista lateral de una forma de realización alternativa del extensor de TMR enrollado con un puerto lateral aumentado;

Fig. 5A es vista lateral del extensor de TMR auto-perforante formado de una tira de metal arrollada;

Fig. 5B es una sección transversal longitudinal del extensor de TMR autopercutor formado de una tira de metal arrollada;

Fig. 6A es vista lateral del extensor de TMR con espiras sesgadas;

Fig. 6B es una sección transversal longitudinal del extensor de TMR a modo de muelle con espiras sesgadas;

Fig. 6C es una vista lateral de una sección del extensor de TMR arrollado sobre un mandril;

Fig. 7A es una vista lateral de la sección transversal de un extensor de TMR con un decrecimiento diamétrico distal,

Fig. 7B es una vista lateral de la sección transversal de un extensor de TMR con un decrecimiento diamétrico completo,

Fig. 7C es una vista lateral de la sección transversal de un extensor de TMR con una sección central de mayor diámetro y un decrecimiento diamétrico distal

Fig. 7D es una vista transversal de un extensor de TMR que tiene un decrecimiento diamétrico completo curvado.

Fig. 8A es una vista lateral de un extensor de TMR a modo de muelle formado de una tira con una sección transversal trapezoidal;

Fig. 8B es una sección transversal longitudinal de un extensor de TMR a modo de muelle en espiral formado de una tira con una sección transversal trapezoidal;

Fig. 8C es una vista transversal detallada de diferentes espirales de un extensor de TMR formado de una tira que tiene una sección transversal trapezoidal;

Fig. 9A es una vista lateral de la sección transversal de diferentes espiras sesgadas de un extensor de TMR;

Fig. 9B es una vista lateral de un extensor de TMR a modo de muelle en espiral;

Fig. 9C es una vista lateral de un extensor de TMR a modo de muelle en espiral colocado en un dispositivo de aplicación perforante;

Fig. 9D es una vista frontal de un extensor de TMR arrollado colocado en un dispositivo de aplicación perforante;

Fig. 10 es un diagrama del cable guía con punta de presa siendo aplicado al ventrículo izquierdo del corazón a través de un catéter guía;

Fig. 11A es una vista transversal longitudinal del catéter de aplicación para extensores de TMR;

Fig. 11B es una vista transversal axial del catéter de aplicación tomada a lo largo de la línea A-A de la Fig. 11A;

Fig. 12A es una sección transversal longitudinal de la punta distal del catéter de aplicación llevando varios extensores TMR;

Fig. 12B es una vista transversal longitudinal del catéter de aplicación aplicando extensores de TMR en el miocardio;

Fig. 12C es una vista transversal longitudinal del catéter de aplicación después de haber aplicado un extensor de TMR en el miocardio;

Fig. 13 es una vista transversal longitudinal del catéter de aplicación aplicando un extensor de TMR con canales de flujo en el miocardio;

Figs. 14A-14D ilustran las fases de aplicación de varios extensores de TMR en un área de tejido del miocardio en el ventrículo izquierdo.

Descripción de las formas de realización ilustrativas

La Fig. 1 muestra, en sección esquemática, el ventrículo izquierdo 2 de un corazón humano 1. Los extensores TMR 8 de la presente invención son implantados a través de la superficie endocárdica 6 en el tejido del miocardio 4 para proporcionar vías para que la sangre fluya directamente del ventrículo al tejido para la revascularización. La sangre que fluye del ventrículo a través del extensor hueco 8 se perfunde en el tejido que circunda el extensor. La perfusión de sangre revitaliza el tejido isquémico, si ese tejido ha quedado viable a pesar de la anterior privación de sangre.

En una forma de realización preferida, el extensor de TMR 8 es formado cilíndrica o cónicamente con un interior hueco 17 para el flujo sanguíneo y un extremo distal puntiagudo para perforar e introducirse en el tejido del miocardio. La Fig. 2A muestra un extensor de TMR preferido 12 que está moldeado con un cuerpo 14 que es recto con un decrecimiento diamétrico distal 26 y agujeros de perfusión 16. De forma alternativa, un extensor moldeado 20 puede tener un cuerpo 14 que sea recto con decrecimiento diamétrico completo como se muestra en la Fig. 2B. Una tercera variación de un extensor moldeado 24 puede tener un cuerpo 14 que sea cónico y tenga una ligera curvatura a lo largo de su eje longitudinal con un decrecimiento diamétrico completo, similar a un cañón, como se muestra en la Fig. 2C. Un reborde 18 localizado en el extremo proximal de los extensores queda al ras de la superficie endocárdica del miocardio tras el implante para controlar la profundidad de la inserción del extensor. Aunque se muestre en las figuras como cerradas, la punta puntiaguda distal 15 puede estar abierta para proporcionar otro agujero de perfusión a través del extensor.

La forma cónica de los extensores mostrados en las figs. 2A-2C es significativa porque permite que múltiples extensores encajen uno dentro de otro, un extremo distal dispuesto dentro del extremo proximal del siguiente. El extremo puntiagudo de cada extensor puede residir parcialmente dentro del interior abierto de forma cónica 17 del siguiente extensor para permitir la aplicación de múltiples extensores a través de una funda o catéter. Adicionalmente, la configuración puntiaguda del extensor permite la penetración en el tejido del miocardio, sin formación previa de un canal en el tejido.

El extensor de TMR moldeado es preferiblemente formado de un material plástico como polietileno de alta densidad (HDPE). La longitud del extensor puede ser aproximadamente 1,0 centímetros y está destinado a corresponder a una profundidad de penetración de aproximadamente el 75% del espesor del miocardio. El diámetro externo máximo del cuerpo del extensor estrechado está en el orden de ,060"- ,070" (0,1524-0,1778 centímetros). El diámetro de la parte del reborde 18, del orden de ,080"- ,100" (0,2032-0,254 centímetros), es más grande que la porción del cuerpo para agarrar la superficie endocárdica del miocardio y evitar que el extensor sea introducido demasiado profundamente. La fuerza requerida para introducir los extensores en el miocardio está en el orden de 0.2 libras (0.89 Newton).

Unas aristas circunferenciales 27 formadas a lo largo de la longitud de los extensores moldeados sirven como pequeñas puntas de presa dirigidas de forma proximal 28. En la Fig. 2D se muestra una sección

transversal detallada de la pared lateral del extensor moldeado de las Figs. 2A-2C. Las puntas de presa sobresalen hacia afuera en una dirección proximal, en un ángulo agudo a la superficie lateral 29 del extensor de modo que no impida la introducción. No obstante, la orientación de las puntas de presa hace que éstas agarren el tejido circundante para evitar que el extensor migre en una dirección proximal fuera del miocardio después del implante. Los agujeros para la perfusión 16 pueden estar formados por todo el cuerpo 14 del extensor para permitir que el flujo sanguíneo entre en el interior 17 de un extensor implantado en el ventrículo, para fluir radialmente hacia afuera al tejido del miocardio. Los agujeros para la perfusión son del orden de ,004"- ,010" (0,01016-0,0254 centímetros) de diámetro y pueden atravesar la pared lateral del extensor en un ángulo, como se muestra en la Fig. 2D, o pueden ser perpendiculares al eje longitudinal del extensor. El número de agujeros puede ser variado pero se cree que se mejora el flujo sanguíneo aumentando su cantidad. También se podrían utilizar otras forma de conductos de salida de perfusión, como ranuras o espacios.

La Fig. 3 muestra un extensor de TMR moldeado preferido 20 que tiene un cuerpo 14 que es recto con un decrecimiento diamétrico completo, y que tiene agujeros para la perfusión 16 y un puerto lateral aumentado 42 para aumentar el flujo sanguíneo fuera del extensor. Se puede mejorar adicionalmente el flujo sanguíneo de los extensores al miocardio perforando canales en el tejido circundante del extensor implantado. Las Figs. 3A a 3C, son vistas longitudinales de la sección transversal de extensores moldeados implantados 20 con canales de direccionamiento 43 uniendo los puertos laterales aumentados 42 al extremo proximal abierto 11 del extensor. Un tubo o cable 48 de perforación es guiado de forma distal a través del catéter de aplicación 46, en los canales de direccionamiento 43 que dirigen la punta de perforación a los puertos laterales aumentados 42 para penetrar en el miocardio 4 (Fig 3B). El cable de perforación sería introducido a través del extensor inmediatamente después del implante mientras aún está alineado con el catéter de aplicación.

Como se representa en la Fig. 3C, el tubo de perforación crea canales radiales 49 en el miocardio que se extienden desde los puertos laterales 42. La creación de los canales radiales 49 forma un paso definido continuo para la sangre al miocardio 4 del ventrículo 2 por medio de los canales de direccionamiento 43 y los puertos laterales 42 del extensor. Se cree que el paso definido extendido por los canales radiales 49 promueve un mayor flujo sanguíneo en el miocardio.

Otra forma de realización del extensor de TMR 31 tiene un cuerpo formado cilíndrica o cónicamente 37 con un interior hueco 39 para el flujo sanguíneo y un extremo distal puntiagudo 40 para perforar e introducirse en el tejido del miocardio. El extensor de TMR es fabricado enrollando una hoja metálica perforada 30, mostrada en la Fig. 4A, en un extensor estrechado de forma tubular 31 mostrado en la Fig. 4B. La hoja metálica 30 puede ser de un material como acero inoxidable 304 con un espesor del orden de ,0005"- ,003" (0,00127-0,00762 centímetros). El extensor también puede ser formado por una hoja de material plástico adecuado como HDPE. Las perforaciones 32 puede ser grabadas o troqueladas en la hoja mientras está en una configuración plana. Las perforaciones 32 son

conformadas de manera que tengan una punta de presa triangular 34. Después de la formación de las perforaciones 32, la forma de punta de presa triangular 34 puede ser doblada fuera del plano de la hoja metálica como se muestra por la vista en sección mostrada en la Fig. 4C. Las formas triangulares dobladas 34 sirven para localizar el extensor implantado como puntas de presa sobresalientes. Las perforaciones 32 sirven como conductos de salida para la perfusión a través de los cuales sangre puede fluir fuera del extensor. La Fig. 4D muestra un extensor de TMR enrollado implantado 31 que tiene un puerto lateral aumentado 42 para aumentar el flujo sanguíneo en el tejido del miocardio 4.

Unos ojales 36 y presillas de cierre 38 son formados en los bordes de la hoja plana para proporcionar un mecanismo de retención de la hoja enrollada en una configuración tubular. Como se muestra en la Fig. 4B, una vez la hoja es enrollada, la presilla de cierre 38 se engancha en los ojales 36, cerrándola en posición bajo la fuerza de la expansión elástica de la hoja laminada. La longitud del extensor es aproximadamente 1,0 centímetro, el diámetro externo máximo está en el orden de ,060"- ,070" (0,1524-0,1778 centímetros) y el diámetro de la parte del reborde 18 es del orden de ,80"- ,100" (0,2032-0,254 centímetros). La forma tubular estrechada del extensor provee una abertura proximal 33, a través de la cual la sangre entra del ventrículo, y una abertura 35 en el extremo distal de perforación 40 para proporcionar una salida de la perfusión adicional en el tejido. Un reborde 41 en el extremo proximal del extensor puede ayudar a mantener la profundidad del extensor en el miocardio de manera que la abertura proximal 33 esté en comunicación de fluido con el ventrículo izquierdo.

Las puntas de presa elevadas 34 sobresalen hacia afuera del extensor tubular en un ángulo agudo con respecto al eje del extensor, estando dirigidas hacia el extremo proximal del extensor. La orientación angular de las puntas de presa 34 permite la inserción del extensor en el tejido (en la dirección distal) pero impide la migración del extensor de nuevo fuera del tejido en la dirección proximal, pues las puntas de presa se enganchan en el tejido.

En otra forma de realización, un extensor de TMR 66 consta de un cuerpo 67 formado por una tira plana helicoidalmente enrollada 68 como se muestra en la Fig. 5A. La tira es formada en una forma cónica arrollándola alrededor de un mandril estrechado (no mostrado) para producir deformación plástica. La tira 68 es arrollada con un diámetro en aumento según se va extendiendo en dirección proximal, proporcionando al extensor una forma generalmente cónica y un interior hueco 78. Un material adecuado para la tira es acero inoxidable 304 o 316 con un espesor de aproximadamente ,003" (0,00762 centímetros) y un ancho de aproximadamente ,005"- ,015" (0,0127-0,0381 centímetros).

Como se ve mejor en la Fig. 5B, el extremo distal 71 de la tira es unido a la junta 70 por adhesión, soldadura fuerte o soldadura a un mandril central 74 que se extiende parcialmente a través del interior del extensor. Se puede utilizar un mandril de acero inoxidable con un diámetro de aproximadamente ,012" (0,03048 centímetros). La punta distal 76 del mandril es afilada para proveer al extensor de una punta de perforación capaz de penetrar en el miocardio. El extremo proximal del mandril es conectado a un segmento corto de

tubo hipodérmico 75 para facilitar que extensores adicionales encajen unos dentro de otros para una aplicación de múltiples extensores. El tubo hipodérmico puede tener un diámetro externo de aproximadamente ,020" (0,0508 centímetros) y un diámetro interno de aproximadamente ,015" (0,0381 centímetros) para proporcionar un receptáculo adecuado para la punta distal de otro extensor encajado dentro de éste. El extremo proximal 79 de la tira puede ser adherido, soldado o soldado por soldadura fuerte sobre sí mismo para mantener la configuración arrollada cónica. La fuerza de aplicación es aplicada en una dirección distal, internamente al extensor a través del tubo hipodérmico 75 y el mandril central 74. Los espacios 77 entre los arrollamientos de la tira permiten que la sangre fluya del interior del extensor hacia afuera al tejido circundante del miocardio.

Para formar protuberancias de tipo punta de presa en la superficie externa del extensor, el material de la tira de acero inoxidable puede ser puesto en tensión durante el proceso de arrollado inicial para deformar la tira para que tenga una forma de sección transversal curvada como se muestra en la Fig. 5B. La superficie cóncava 72 de la tira crea bordes abocinados 73 que actúan como puntas de presa para agarrar el tejido una vez que el extensor está implantado.

Alternativamente, se puede formar un extensor helicoidalmente arrollado 59 mostrado en las Figs. 6A y 6B arrollando la tira 61 alrededor de un mandril 50 teniendo una superficie en espiral acanalada 52 para producir la deformación plástica de la tira como se muestra en la Fig. 6C. El arrollamiento de la tira alrededor del mandril forma un cuerpo del extensor 55 compuesto por diferentes espiras dispuestas helicoidalmente 62 ligeramente separadas. Los espacios 77 entre las espiras 62 de la tira permiten que la sangre fluya del interior 78 del extensor hacia afuera al tejido circundante del miocardio y sirven también para hacer el extensor más flexible de modo que pueda moverse con el tejido del miocardio.

El mandril de arrollamiento 50 tiene diferentes nervaduras anulares 54 alrededor de su superficie 52 que sirven para sostener cada espira 62 de la tira 61. Cada nervadura 54 tiene una superficie con forma troncocónica 57 con una porción de diámetro pequeño 58 y una porción de diámetro grande 56. La superficie con forma troncocónica 57 de cada nervadura 54 se extiende fuera del eje longitudinal del mandril en un ángulo agudo. La tira 61, tiene una sección transversal rectangular. El eje principal de la sección transversal rectangular es mantenida en un ángulo agudo con respecto al eje longitudinal del mandril alrededor del cual se deforma la tira. Según se va arrollando la tira 61 alrededor del mandril, cada espira 62 va encajando en una nervadura 54 y se mantiene en el ángulo agudo que la superficie con forma troncocónica forma con el eje longitudinal del mandril de arrollamiento 50. La tira arrollada resultante presenta un borde elevado 63 en el lado proximal de cada espira. Como cada espira presenta un borde elevado 63 y un borde en receso 64, se obtiene una configuración de la superficie en dientes de sierra a lo largo de la longitud del extensor para resistir a las fuerzas que tienden a empujar al extensor de nuevo fuera del miocardio después de que éste hay sido introducido. La orientación de las espiras sesgadas presenta el borde en receso 64 como el borde anterior cuando el extensor es movido en la dirección distal así como durante la inserción en

el tejido. No obstante, el borde elevado 63 se presenta como el borde anterior si el extensor es empujado en dirección proximal fuera del tejido de modo que el borde queda anclado sobre el tejido para resistir al movimiento.

El mandril de arrollamiento 50 puede ser hecho disoluble de modo que pueda ser fácilmente eliminado del interior 78 del extensor helicoidal completado 59 alrededor del cual éste ha sido arrollado. Dado que cada espira 62 del extensor es arrollada firmemente en las nervaduras 54, es difícil que el extensor se deslice fuera o se desenrolle. Un mandril disoluble puede ser separado y lavado para retirarlo de dentro del extensor completado por aplicación de un disolvente. La estructura del mandril disoluble puede ser reforzada durante el arrollamiento del extensor por un núcleo rígido eliminable (no mostrado). El núcleo es insertado a través de una perforación central 60 del mandril para proporcionar mayor rigidez mientras el extensor es arrollado. Una vez que se ha formado el extensor alrededor del mandril, se puede retirar el núcleo deslizando fuera de la perforación 60 y se puede aplicar disolvente al mandril. El mandril disoluble puede ser de poliestireno mecanizado o moldeado, con acetona como disolvente adecuado.

Preferiblemente la tira 61 es arrollada con un diámetro en aumento según se va extendiendo en dirección proximal, proporcionando al extensor 59 una forma generalmente cónica. No obstante, como se muestra en las Figs. 7A - 7D varias configuraciones de la forma cónica son posibles con la forma de realización del extensor de TMR arrollado en forma de muelle. Se pueden emplear distintas combinaciones de cilindros, abocinados, hombros y arcos en la forma del extensor para hacerlo fácilmente insertable en el miocardio haciéndolo también al mismo tiempo resistente a su retirada. Un extensor preferido puede tener una longitud del orden de 0,35" (0,889 centímetros) y un diámetro máximo de ,06" (0,1524 centímetros). Adicionalmente, como se muestra en las Figs. 7A - 7D, el extensor 59 puede ser formado con un reborde 65 en su extremo proximal 69 para evitar la introducción del extensor demasiado profundamente en el miocardio. El reborde, que tiene un diámetro más ancho que el resto del extensor, está destinado a quedar al ras de la superficie endocárdica del miocardio cuando el extensor es insertado.

En una forma de realización alternativa del extensor arrollado a modo de muelle 80 mostrada en las Figs. 8A y 8B, se forma un cuerpo de espira 81 que tiene un borde elevado 83 en el extremo proximal de cada espira 84 al arrollar una tira 82 de sección transversal trapezoidal alrededor de un mandril liso. Aunque la tira de forma trapezoidal yace plana en el mandril liso 88, como se muestra en la Fig. 8C, el espesor estrechado de la tira hace que quede sesgada de modo que el borde proximal 83 de cada espira 84 se eleve del eje central del extensor más que el borde distal de la espira 89. El borde elevado 83 de cada espira sesgada 84 sirve para anclar el extensor implantado en el miocardio de forma similar a los rebordes elevados 63 de las espiras de la forma de realización del extensor precedente. El cable de arrollado trapezoidal de acero inoxidable 316 es un material adecuado para esta forma de realización del extensor. Las dimensiones de la sección transversal trapezoidal estarían en el orden de 0,010" (0,0254 centímetros) de ancho con un espesor máximo en el orden de 0,002" (0,00508 centímetros)

y un espesor mínimo en el orden de 0,001" (0,00254 centímetros).

Las Figs. 9A - 9D muestran otra forma de realización del extensor arrollado a modo de muelle 90. El extensor 90 es formado arrollando un cable de sección transversal rectangular alrededor de un mandril acanalado, similar a la forma de realización mostrada en la Fig. 6C. No obstante en la presente forma de realización, el eje longitudinal 93 de la tira de la sección transversal rectangular es orientado sustancialmente perpendicular al eje longitudinal 94 del extensor, como se muestra en la Figs. 9A - 9D. En esta configuración, el eje mayor 93 de las espiras 91 de la tira rectangular 92 tiende a extenderse radialmente desde el eje longitudinal del extensor 90 en un ángulo agudo. Se piensa que con un área de superficie de la espira superior extendiéndose fuera del eje longitudinal del extensor en un ángulo, el extensor es más estable y es menos posible que migre una vez implantado dentro del miocardio. El extensor es preferiblemente formado de cable acero inoxidable 316 de sección transversal rectangular. El extensor 90 puede ser de 0,35" (0,889 centímetros) de largo y tener un diámetro de 0,09" (0,2286 centímetros) de ancho.

A diferencia de las formas de realización del extensor arrollado en forma de muelle helicoidal precedentes de las Figs. 5A-8B, el extensor de las Figs. 9A-9D no emplea un mandril central ni un tubo hipodérmico. En consecuencia, el extensor 90 no está listo para encajar dentro de otros extensores para la aplicación de múltiples extensores, ni es autoperforante. En cambio, esta forma de realización del extensor es aplicado uno cada vez mientras es colocado sobre un dispositivo de aplicación de mandril de perforación 96 como se muestra en las Figs. 9C y 9D. El dispositivo de aplicación consta de un cuerpo 95 para soportar las espiras del extensor 92, una punta afilada 99 para perforar el miocardio y un tope trasero 98 para evitar que el extensor 90 se deslice de nuevo hacia afuera del dispositivo 96 cuando el ensamblaje es empujado en el miocardio. Aunque la presente forma de realización del extensor no es autoperforante, el dispositivo de aplicación simultáneamente perfora el miocardio e implanta un extensor, como ocurre durante la aplicación de las otras formas de realización del extensor.

Todas las formas de realización del extensor de TMR anteriormente descritas pueden ser aplicadas al miocardio por vía percutánea y transluminal a través del ventrículo izquierdo del corazón como se muestra diagramáticamente en la Fig. 10. El sistema de aplicación consta de un catéter orientable con un forro interior y cable de empuje para aplicar múltiples extensores autoperforantes. Un cable guía con punta de presa anclada en el miocardio guía el catéter con punta desviable al área destinada. La rotación del catéter alrededor del cable guía excéntricamente orientado provee un área circunferencial dentro de la cual el sistema de aplicación puede implantar extensores en el tejido del miocardio. Hasta diez extensores o más puede ser implantados con una cateterización para revascularizar un área de tejido del miocardio. Dado que los extensores aplicados son autoperforantes, no es necesaria la creación previa de canales a través del catéter de aplicación antes de aplicar el extensor.

Cuando se usa el sistema de aplicación del extensor de TMR un catéter guía 101 navega primero a través de los vasos del paciente para alcanzar el ventrículo izquierdo 2 del corazón como se muestra en la Fig.

10. Un cable guía con punta de presa 104 es luego introducido a través del catéter guía y en el ventrículo donde perfora el miocardio 4 y queda anclado dentro del tejido. El cable guía 104 puede ser fabricado de acero inoxidable y tener un diámetro de aproximadamente ,020" (0,0508 centímetros). La forma de punta de presa formada en la punta distal debería ser lo suficientemente afilada como para penetrar fácilmente en el miocardio pero resistir la extracción del tejido a fuerzas de al menos hasta 0,2 libras (0,89 Newton) (la fuerza de aplicación del extensor). Un tope 115 que está unido cerca del extremo distal del cable guía impide la penetración excesiva en el miocardio.

Después de que el cable guía con punta de presa esté anclado en el miocardio, el catéter guía es retirado y un catéter de aplicación del extensor 106 direccionable mostrado en la Fig. 11A es hecho avanzar por el cable guía 104 hasta quedar colocado dentro del ventrículo para aplicar el extensor. El lumen del cable guía 108 del catéter es orientado excéntricamente en el catéter 106. En consecuencia, cuando el catéter es rotado alrededor del cable guía 104, el centro del catéter 106 rota por un paso circular 118 como se muestra en la Fig. 11 B para abarcar un área más amplia de aplicación con una colocación del cable guía. El diámetro exterior del catéter de aplicación es preferiblemente inferior a ,100" (0,254 centímetros).

La capacidad de direccionamiento es proporcionada por un cable de tracción 122 que se extiende a lo largo del catéter en el lumen 120 y termina en una conexión 124 cerca de la punta distal del catéter. La tracción del cable 122 del extremo proximal hace que la punta distal más flexible del catéter de aplicación 106 se doble, proporcionando de ese modo el control del direccionamiento.

El catéter de punta desviable 106 tiene un lumen central grande 110 que recibe de forma deslizante un forro interior flexible 111. El extremo distal del forro flexible tiene diferentes dedos elásticos 116 localizados alrededor de la circunferencia del forro sobresaliendo en dirección distal y hacia el interior hacia el centro del lumen para retener los extensores 8 cargados dentro del catéter. Dentro del forro interior se desliza un cable de empuje 114 que tiene una bola 112 cerca de su extremo distal para enganchar el interior de un extensor de TMR 8.

Para aplicar el extensor 8 en el miocardio, la barra de empuje 114 y el forro interior 111 son hechos avanzar en dirección distal al unísono para mover un extensor 8 fuera del catéter 106 como se muestra en la Fig. 12B. La punta distal del forro interior 111 sobresale ligeramente del catéter 106 durante la aplicación. No obstante, es la barra de empuje 114 y la bola asociada 112 que empuja contra el interior del extensor más proximal la que sigue dirigiendo distalmente al primer extensor (el más distal) 8 en el tejido del miocardio. No obstante, los extensores de la forma de realización de las Figs. 3 - 3C no pueden encajarse unos dentro de otros debido a los canales formados en su interior y, así son aplicados individualmente como se muestra en la Fig. 13. La forma de realización del extensor a modo de muelle arrollado sesgado 90 mostrado en las Figs. 9A - 9D, es también aplicada individualmente, a través del catéter de aplicación, soportado sobre el dispositivo de aplicación perforante 95 mostrado en la Fig. 9C. En lugar de ser autoperforante como las otras formas de realización del extensor, el extensor a modo de muelle sesgado 90 es

aplicado sobre el dispositivo de aplicación 95 que simultáneamente perfora el tejido y aplica el extensor en el tejido abierto. Para todas las formas de realización del extensor, una fuerza de aproximadamente 0,2 libras (0,89 Newton) sería suficiente para insertar las formas de realización del extensor en el miocardio.

Como se muestra en las Figs. 12A - 12C, el cable guía con punta de presa 104 coloca el catéter 106 en posición y provee un efecto de palanca contra la fuerza de empuje de aplicación. Cuando se aplica el extensor 8, los dedos distales 116 del forro interior 111 se expanden ligeramente para permitir el paso de un único extensor fuera del forro interior (Fig. 12B). Como se muestra en la Fig. 12C, inmediatamente después de que el extensor 8 haya sido aplicado en el miocardio 4, los dedos elásticos 116 vuelven elásticamente hacia el interior para circundar y retener el siguiente extensor que queda en el catéter 106. Después de la aplicación, el forro interior 111 y el cable de empuje 114 son retirados en el catéter y el catéter es movido a una posición nueva para la siguiente aplicación de un extensor.

Como se muestra en las Figs. 14A - 14D los extensores pueden ser aplicados consecutivamente en múltiples lugares en el miocardio a través de una única colocación del catéter de aplicación 106 dentro del ventrículo 2. Inicialmente, el catéter de aplicación 106 es hecho avanzar sobre el cable guía con punta de presa 104 a un sitio en la superficie del miocardio 4. La punta distal del catéter de aplicación es llevada cerca del tejido del miocardio y un primer extensor es aplicado según las fases anteriormente descritas.

Como se muestra en la Fig. 14B, después de apli-

car el primer extensor 8 en el miocardio 4, el catéter de aplicación 106 es retirado ligeramente en la dirección proximal y es rotado alrededor del cable guía excéntricamente situado 104 como se representa en las Figs. 14C y 14D. También se puede desviar la punta distal del catéter de aplicación 106 por el mecanismo del cable de empuje para proporcionar un mayor rango de movimiento. Después de volver a colocarlo en un sitio de aplicación nuevo, el catéter 106 es hecho avanzar al miocardio 4 y el siguiente extensor es aplicado, nuevamente siguiendo las fases arriba detalladas. Este procedimiento es repetido para la aplicación del resto de extensores por todo el área circunferencial definida por la rotación del catéter alrededor del cable guía excéntrico. Se pueden aplicar diez extensores o más dentro de dicha área con una única cate-
terización. Después de aplicar los extensores, el cable guía es retirado en dirección proximal del tejido del miocardio y el catéter y cable guía son retirados del paciente.

Se apreciará de lo anterior que la invención provee un extensor y un sistema de aplicación asociado para ayudar a la revascularización del tejido del miocardio del corazón. Los extensores son simples y están listos para insertar en el miocardio con un mínimo de fases. El sistema de aplicación es simple de operar para implantar múltiples extensores rápidamente.

Cabe entender, no obstante, que la descripción anterior de la invención está destinada meramente a ser ilustrativa y que los expertos en la materia deducirán otras modificaciones, formas de realización, y equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Extensor autoperforante (8, 20, 31, 66) que comprende:

un cuerpo (14, 37, 67) definiendo un interior (17, 39, 78) un extremo proximal (11, 79) definiendo una abertura (33) al interior (17, 39, 78) y

un extremo distal (15, 40, 76) configurado para perforar tejido,

caracterizado por el hecho de que

el extremo distal (15, 40, 76) es dimensionado más pequeño que el extremo proximal (11, 79) de modo que cuando se alinee con el extremo proximal (11, 79) de otro extensor autoperforante (8, 20, 31, 66) el extremo distal (15, 40, 76) pueda encajar dentro del extremo proximal (11, 79) y al menos parcialmente en el interior (17, 39, 78) de otro extensor autoperforante (8, 20, 31, 66).

2. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 1 donde el cuerpo (14, 37, 67) es de un plástico moldeado.

3. Extensor tal y como se define en la reivindicación 1 donde el cuerpo (14, 37, 67) consta de un tira helicoidalmente arrollada (68, 61).

4. Extensor tal y como se define en la reivindicación 1 donde el cuerpo (14, 37, 67) está configurado para ser introducido en tejido (4) cuando el tejido (4) es perforado por el extremo distal (15, 40, 76).

5. Extensor tal y como se define en la reivindicación 1 donde el cuerpo (14, 37, 67) comprende además protuberancias de enganche con el tejido (28, 34) que reciben tejido para resistir a la migración del extensor después del implante en el tejido.

6. Extensor tal y como se define en la reivindicación 4 comprendiendo además un reborde (18, 41, 65) en el extremo proximal.

7. Extensor tal y como se define en la reivindicación 1 donde el cuerpo (14, 37, 67) define un interior hueco (17, 39, 78).

8. Extensor tal y como se define en la reivindicación 7 donde el cuerpo (14, 37, 67) tiene una pluralidad de aberturas de perfusión (16, 32).

9. Extensor tal y como se define en la reivindicación 8 donde una abertura de perfusión (16, 32) se encuentra en el extremo distal (15, 40, 76) del extensor.

10. Extensor tal y como se define en la reivindicación 1 formado de un polímero moldeado.

11. Extensor autoperforante según la reivindicación 1, donde el extensor sirve para la revascularización y donde el extremo distal (15, 40, 76) está configurado para penetrar en el tejido (4) y el extremo proximal (11, 79) define una abertura en el cuerpo (14, 37, 67) del extensor de manera que, cuando esté colocado en comunicación con el fluido con una vía para la sangre, la sangre pueda fluir en el cuerpo (14, 37, 67) del extensor.

12. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 1 donde el cuerpo (14, 37, 67) es configurado para permitir que la sangre fluya en el extremo proximal (11, 79) del extensor en el interior (17, 39, 78) del extensor y luego radialmente hacia afuera del extensor.

13. Extensor autoperforante según la reivindicación 1, donde el cuerpo (14, 37, 67) es definido por

un tira helicoidalmente arrollada (68, 61) que tiene un extremo proximal y un extremo distal donde el extremo distal tiene un diámetro más pequeño que el extremo proximal.

14. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 13 donde el cuerpo (14, 37, 67) del extensor es flexible.

15. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 13 donde la tira (68, 61) es sesgada de modo que la tira presente un borde dirigido hacia afuera que recibe el tejido en el que el extensor está insertado para resistir a la migración del extensor.

16. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 15 donde la tira (68, 61) tiene una forma de sección transversal rectangular.

17. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 15 donde la tira (68, 61) es arrollada para tener un diámetro más pequeño en el extremo proximal.

18. Extensor autoperforante tal y como se define en la reivindicación 13 donde la tira (68, 61) es de acero inoxidable.

19. Sistema de aplicación del extensor que comprende:

un catéter de aplicación (106) que tiene un extremo proximal, un extremo distal y al menos un lumen (110) definido entre los extremos;

al menos un extensor autoperforante (8) comprendiendo un cuerpo que define un interior, un extremo proximal que define una abertura al interior, y un extremo distal configurado para perforar tejido,

caracterizado por el hecho de que

el extremo distal del extensor (8) es dimensionado más pequeño que el extremo proximal de modo que cuando se alinee con el extremo proximal de otro extensor autoperforante (8), el extremo distal pueda encajar en el extremo proximal y al menos parcialmente en el interior del otro extensor autoperforante (8)

y de que

un mecanismo de retención (116) es provisto adyacente al extremo distal del catéter (106) para evitar que un extensor autoperforante (8) se suelte del catéter (106) en ausencia de una fuerza de aplicación intencionalmente aplicada.

20. Sistema de aplicación del extensor tal y como se define en la reivindicación 19 donde el catéter (106) es insertable por vía percutánea en el ventrículo izquierdo del corazón a través de un vaso del paciente.

21. Sistema de aplicación del extensor según la reivindicación 19 o 20 que comprende:

un dispositivo de aplicación del extensor configurado para mover el extensor (8) a través del catéter (106) y simultáneamente perforar e insertar el extensor (8) en el tejido del miocardio que debe ser revascularizado.

22. Sistema de aplicación del extensor según una de las reivindicaciones 19-21, donde

el extremo distal es dimensionado para encajar dentro del extremo proximal (11, 79) y parcialmente en el interior (17, 39, 78) de otro extensor autoperforante, el extensor autoperforante (8) siendo dimensionado para encajar dentro del lumen del catéter.

23. Sistema de aplicación del extensor según una de las reivindicaciones 19-22, donde

un mecanismo de retención (116) es provisto adyacente al extremo distal del catéter (106) para evitar que un extensor autoperforante (8) se suelte del catéter (106) en ausencia de una fuerza de aplicación intencionalmente aplicada.

24. Sistema de aplicación del extensor según una de las reivindicaciones 19-23, donde una pluralidad de extensores (8) que encajan unos dentro de otros son dispuestos dentro del lumen (110) del catéter (106) adyacente a su extremo distal, sustancialmente alineados a lo largo de un eje longitudinal común para definir una serie teniendo un extensor más proximal y un extensor más distal (8) de manera que el extremo distal de cada extensor (8) resida dentro de la abertura en el extremo proximal del siguiente extensor distalmente adyacente (8).

25. Sistema de aplicación del extensor según una de las reivindicaciones 19-24, donde el sistema es adaptado para revascularizar tejido de miocardio.

26. Sistema de aplicación del extensor según una de las reivindicaciones 19-25, donde el catéter (106) consta de un primer lumen (110) que se extiende desde el extremo proximal hasta el distal, teniendo un eje longitudinal central,

y donde un segundo lumen (108) está desviado del primer lumen (110) y termina antes del extremo distal del catéter (106) y un cable de tracción (122) es unido al extremo distal del catéter (106) y se extiende hasta el extremo proximal dispuesto para producir un movimiento de plegado del extremo distal del catéter (106), y

un cable guía de perforación (104) se desliza en el segundo lumen (108) del catéter.

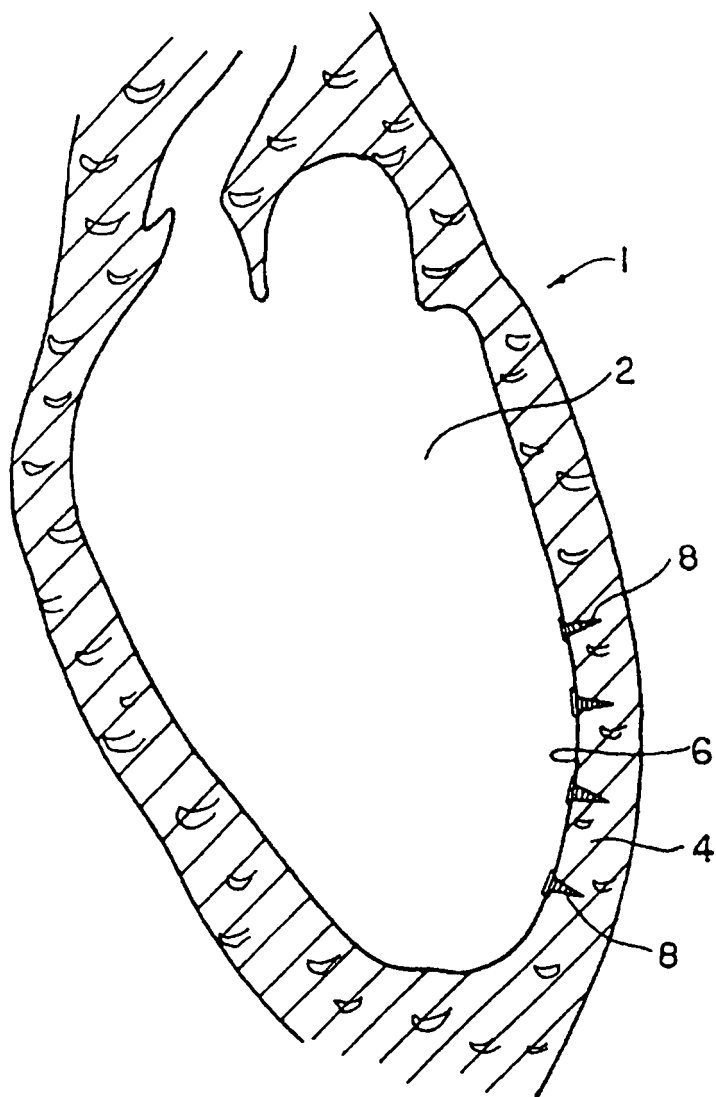
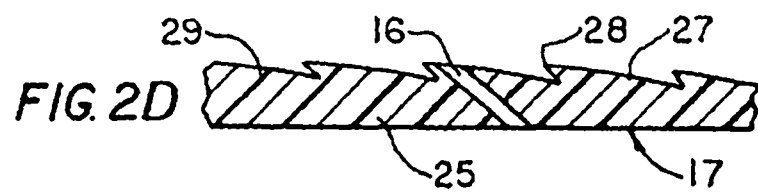
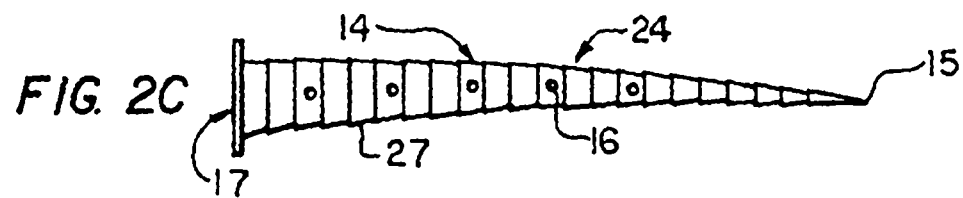
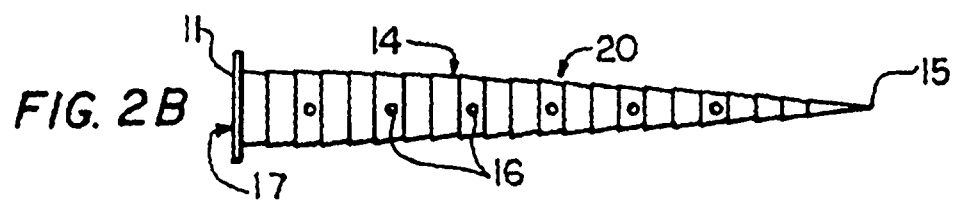
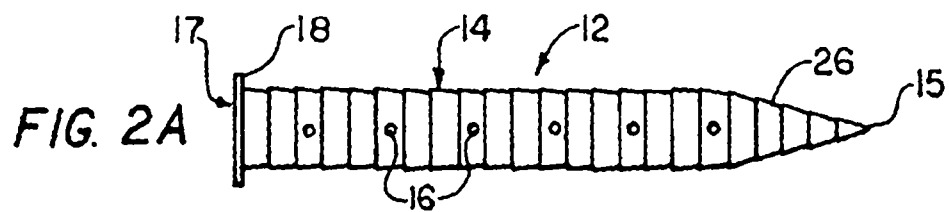
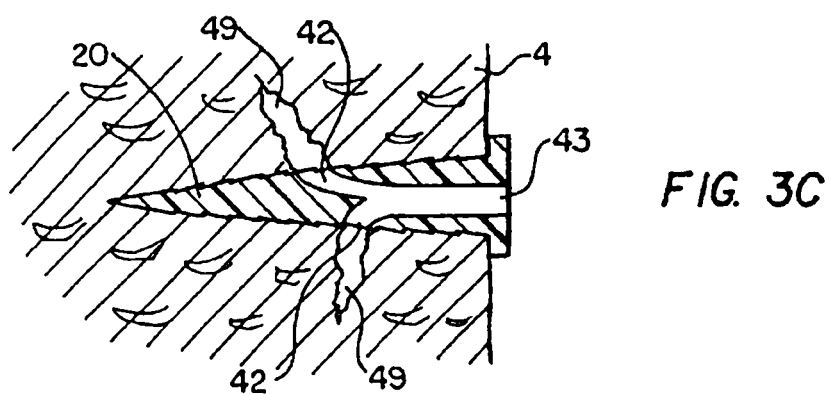
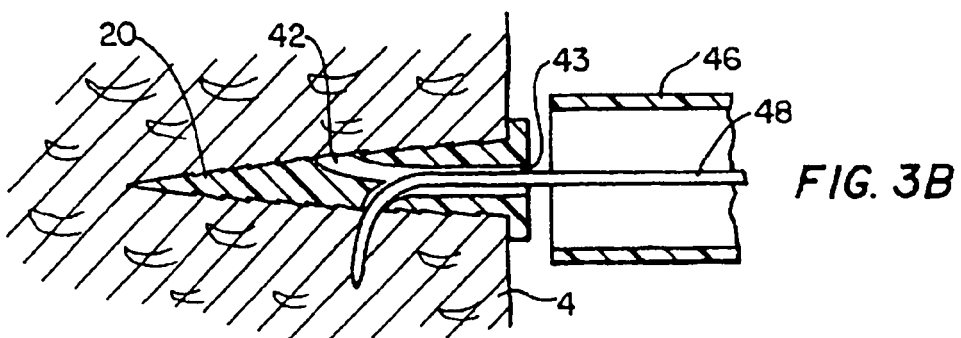
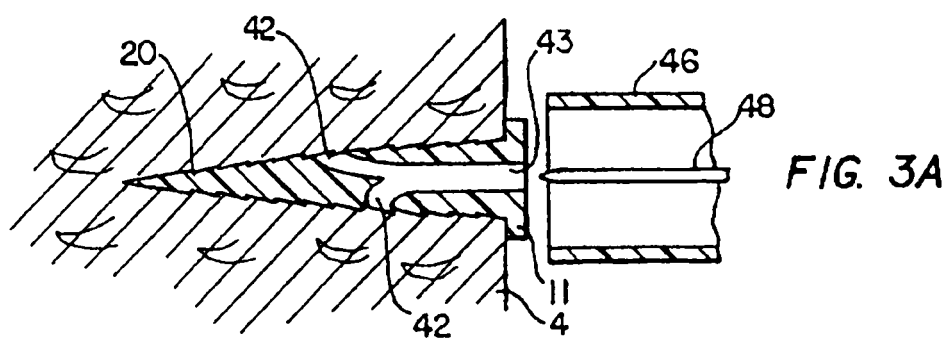
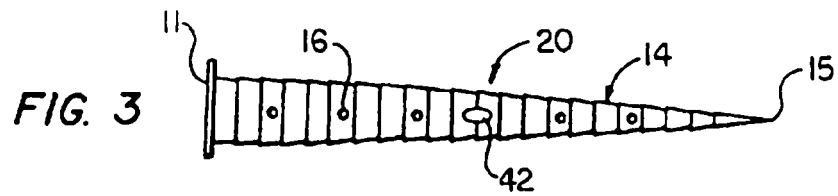
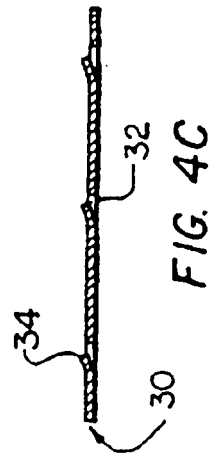
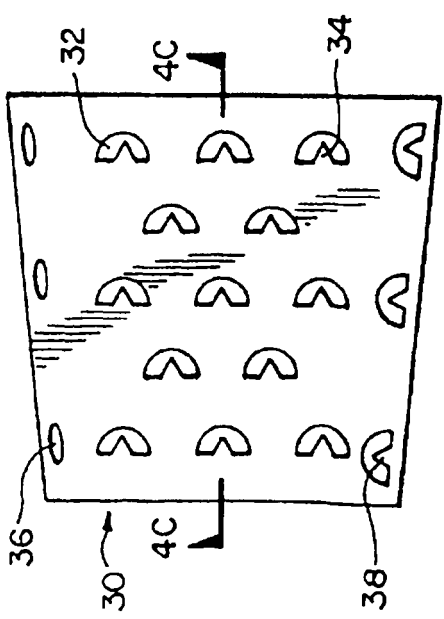
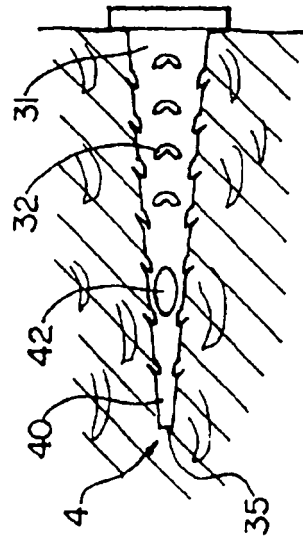
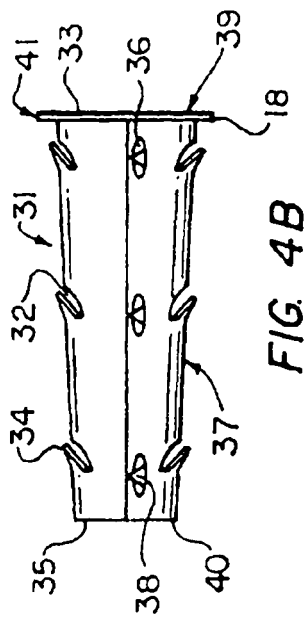
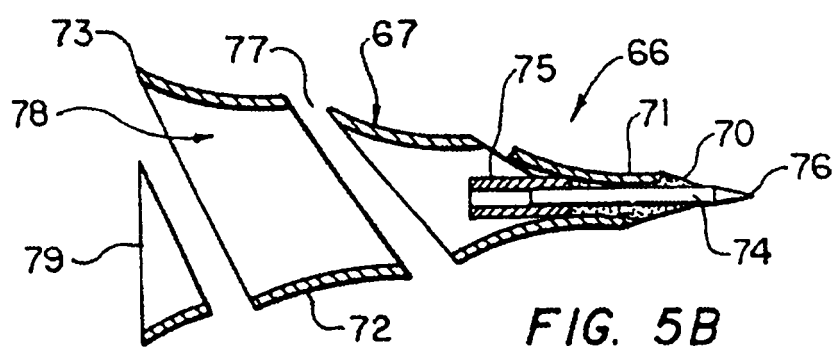
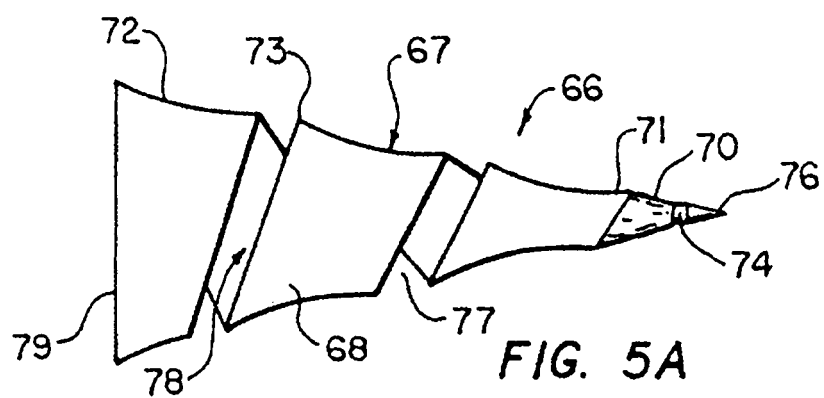


FIG. 1









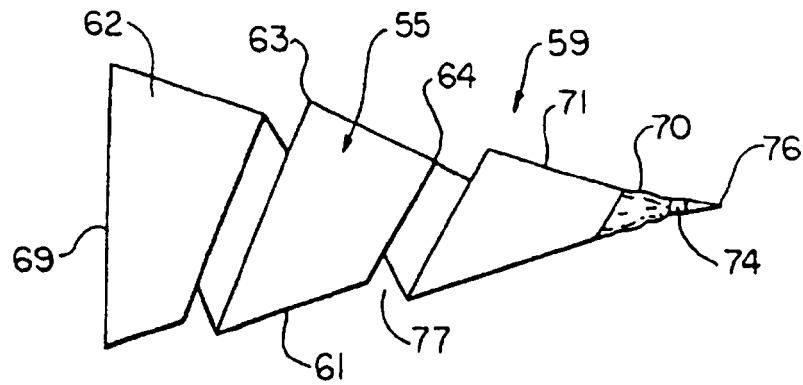


FIG. 6A

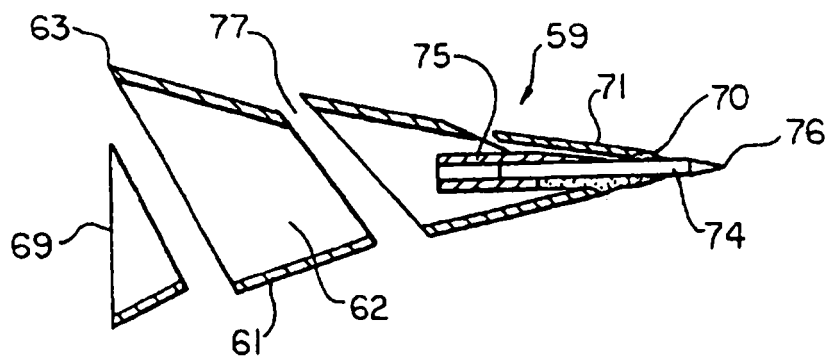


FIG. 6B

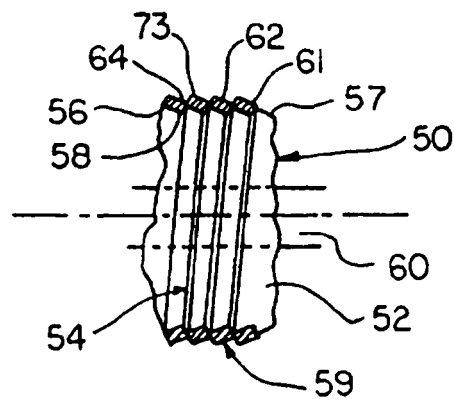
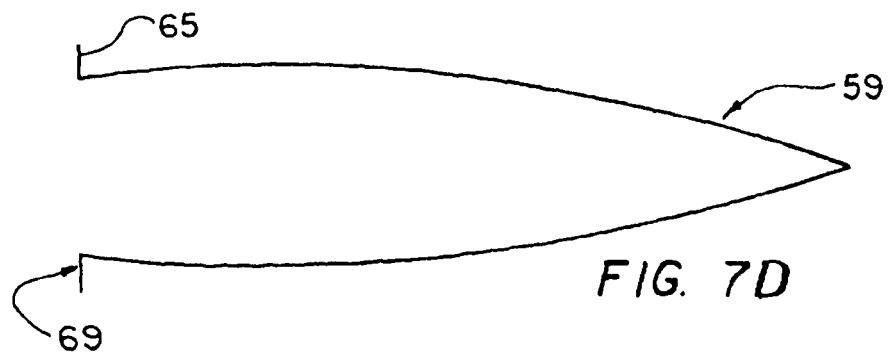
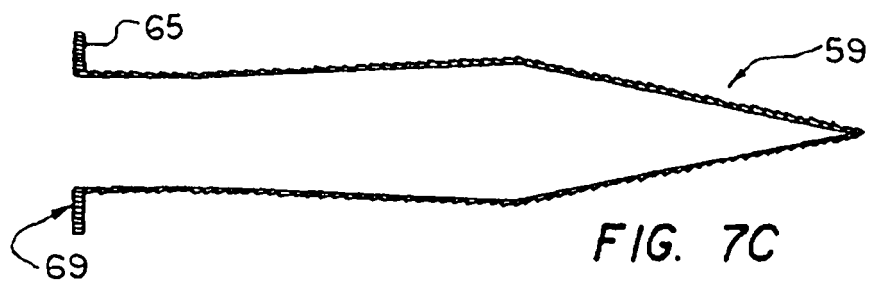
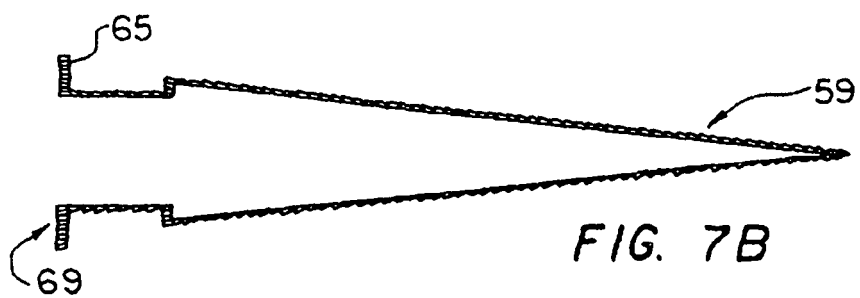
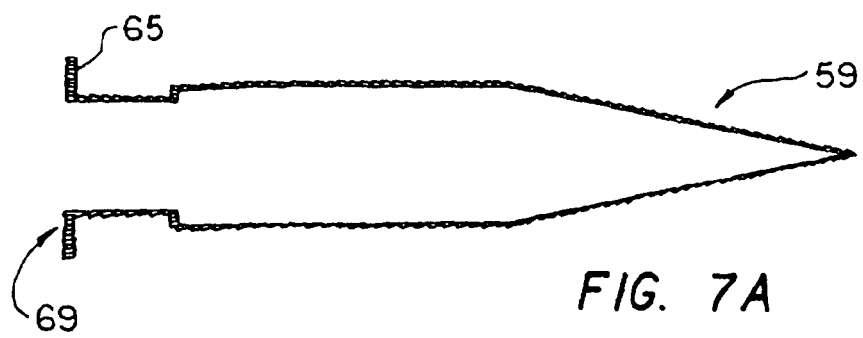


FIG. 6C



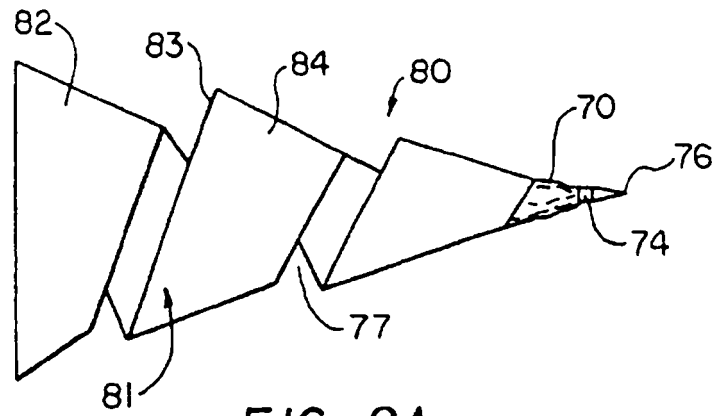


FIG. 8A

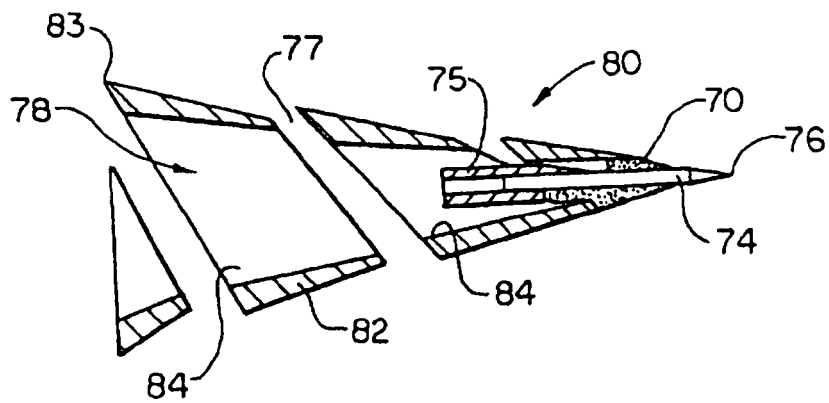


FIG. 8B

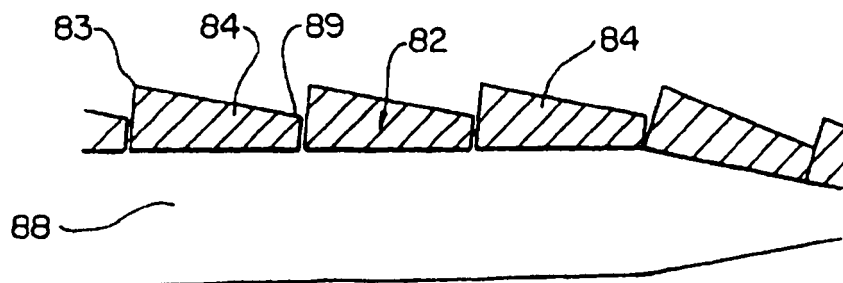


FIG. 8C

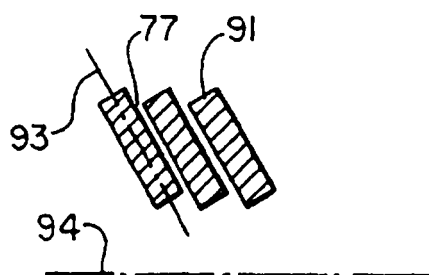


FIG. 9A

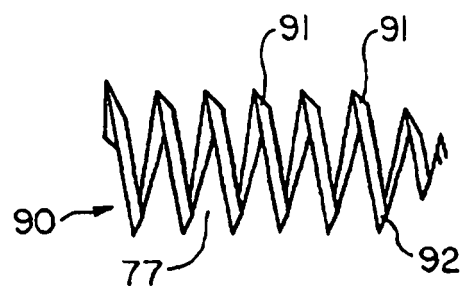


FIG. 9B

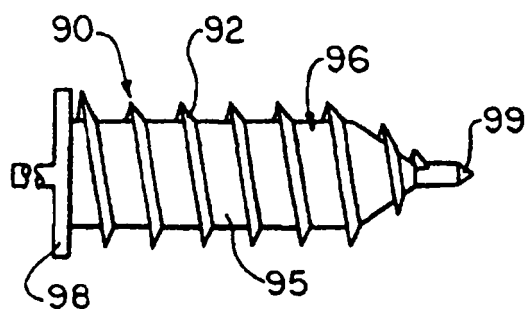


FIG. 9C

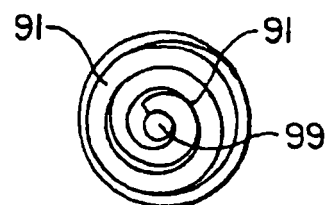


FIG. 9D

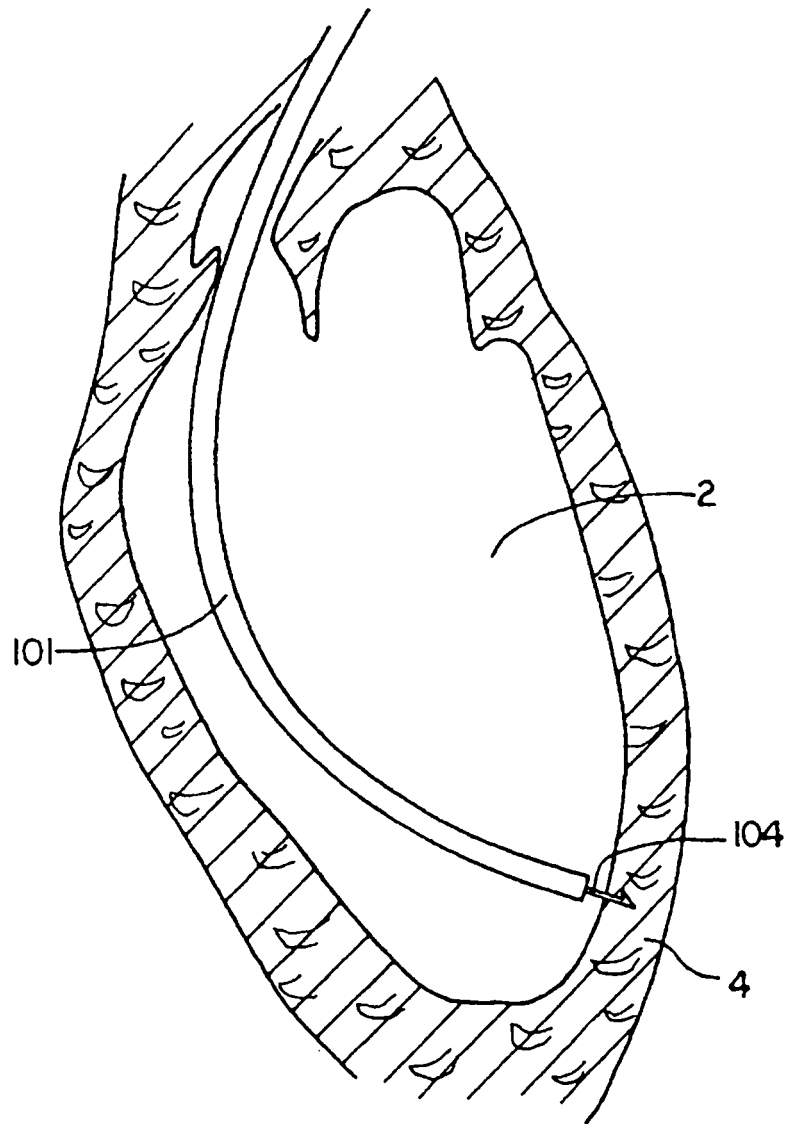
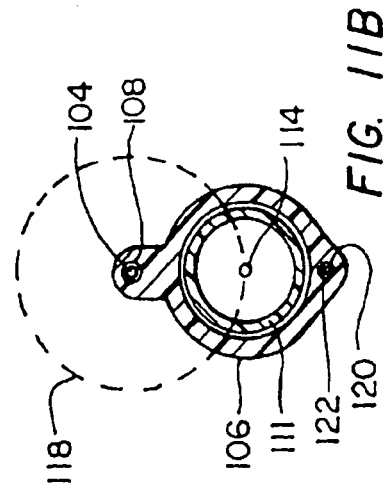
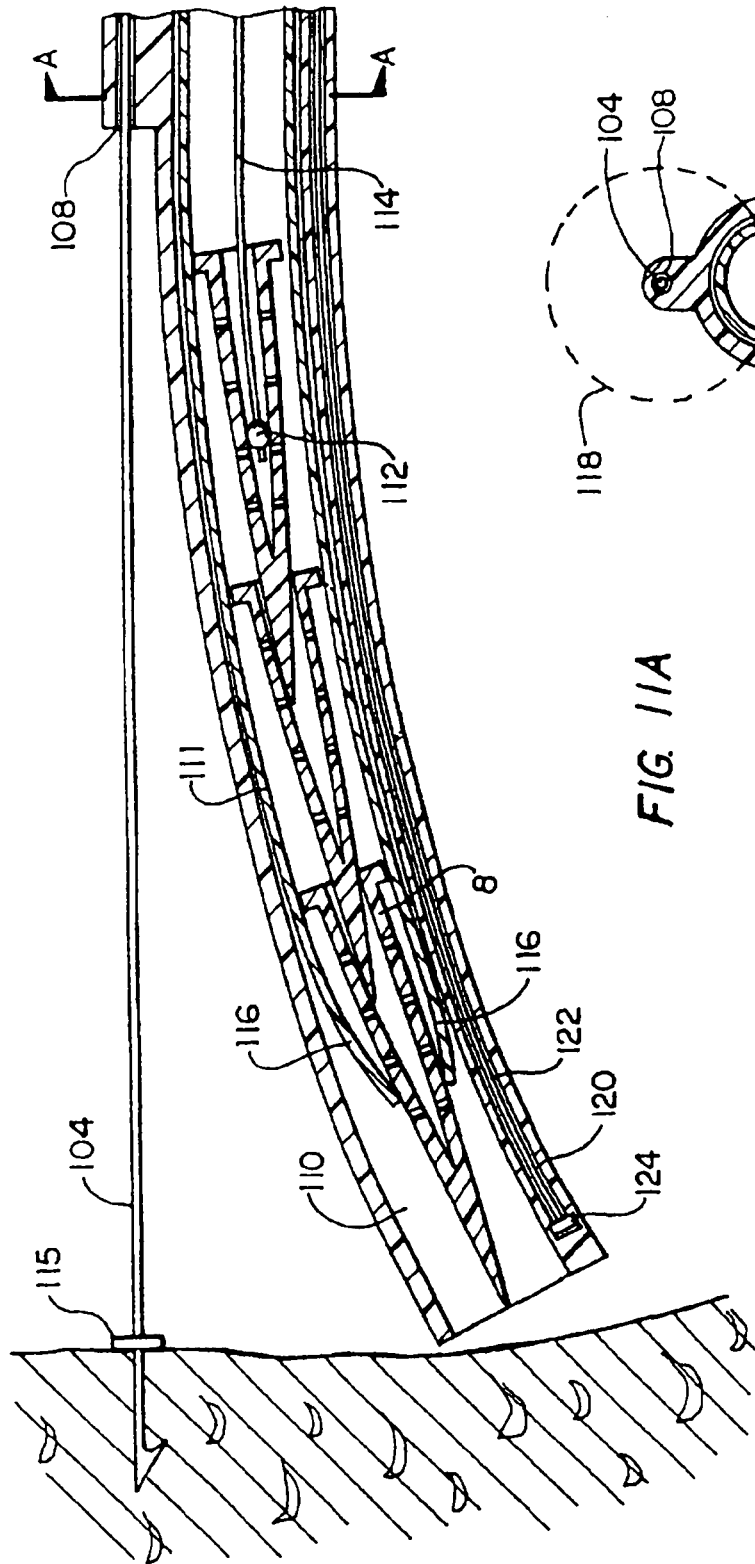


FIG. 10



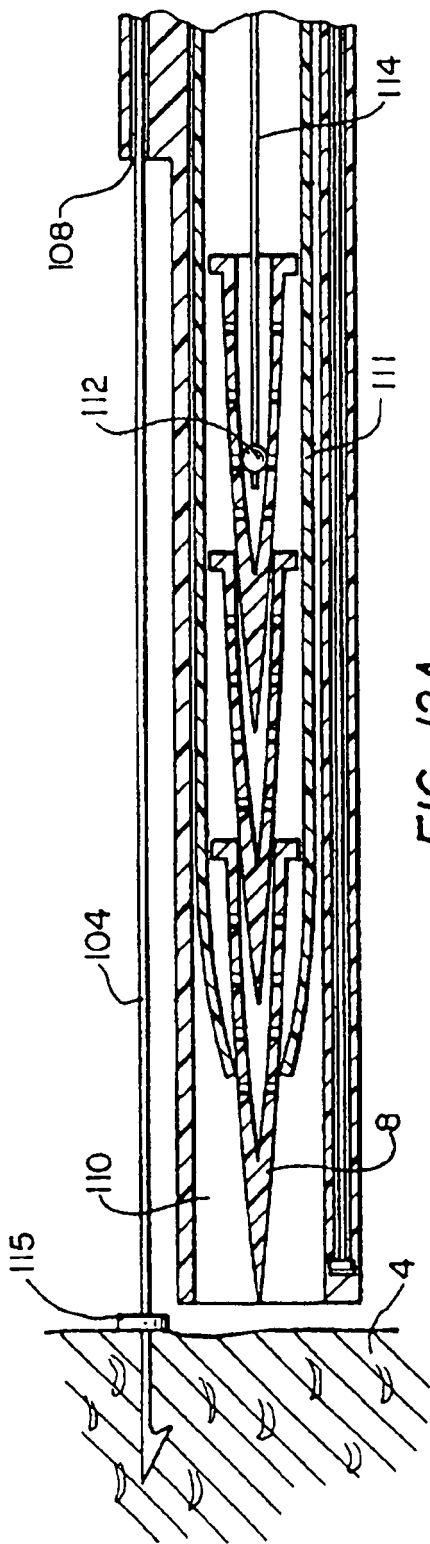


FIG. 12A

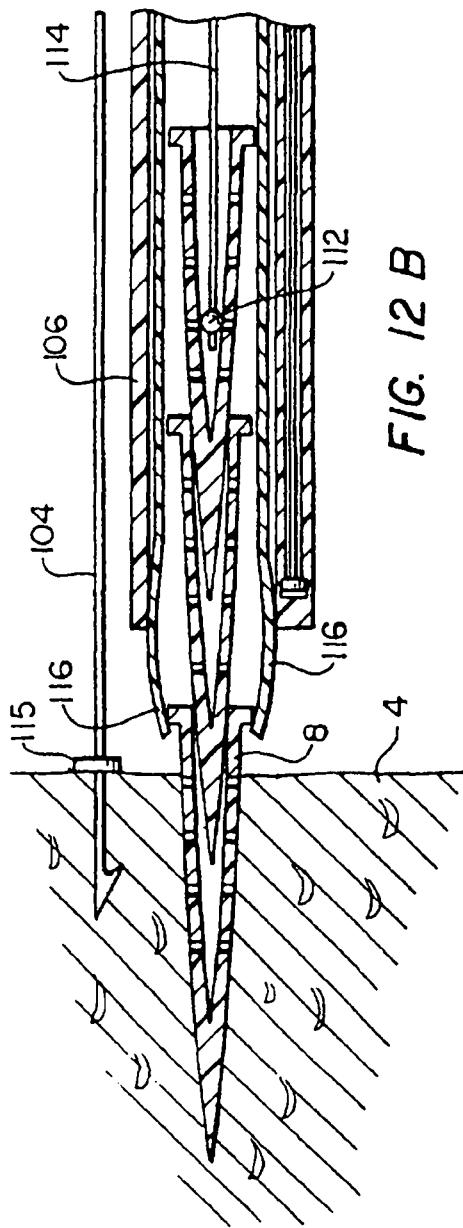


FIG. 12 B

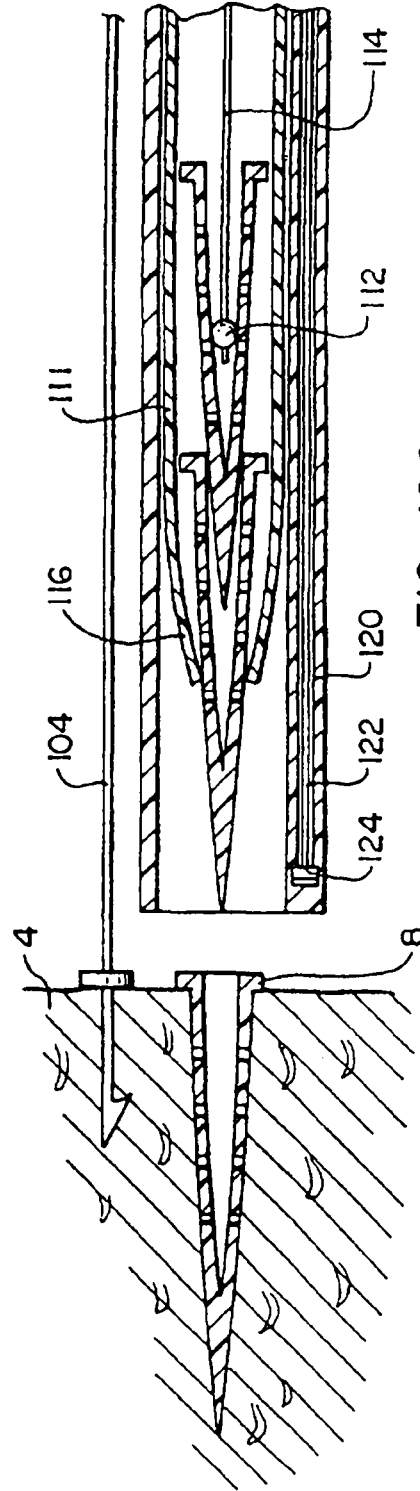


FIG. 12C

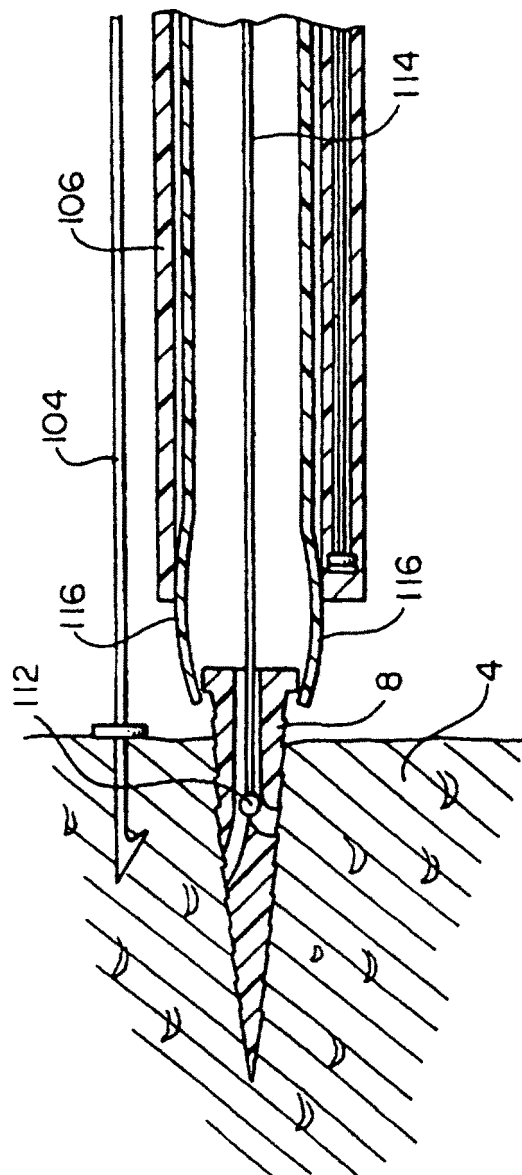


FIG. 13

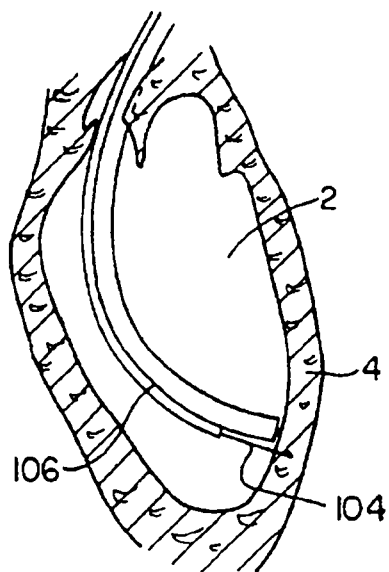


FIG. 14A

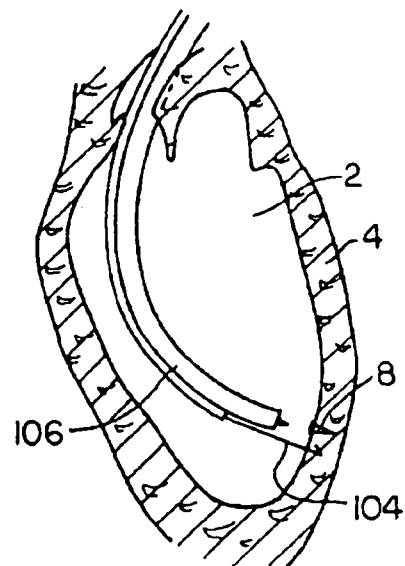


FIG. 14B

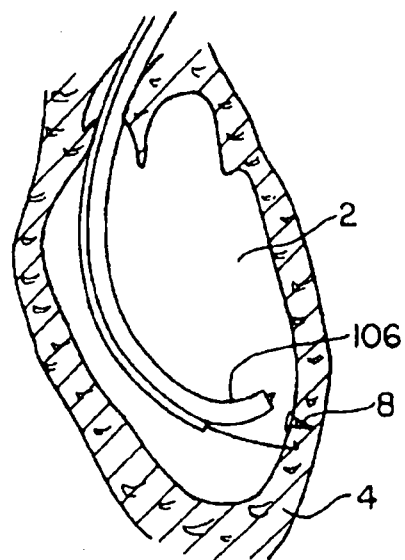


FIG. 14C

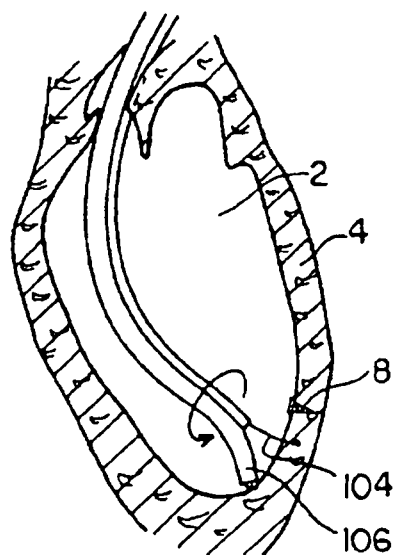


FIG. 14D