



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017006009-4 B1



(22) Data do Depósito: 13/10/2015

(45) Data de Concessão: 21/06/2022

(54) Título: APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO

(51) Int.Cl.: A61F 2/962; A61F 2/04.

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2014 US 62/063,421.

(73) Titular(es): COLOSPAN LTD..

(72) Inventor(es): BOAZ ASSAF; EYAL TEICHMAN; SHANY KRIMBERG-BAREL.

(86) Pedido PCT: PCT IL2015051021 de 13/10/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/059634 de 21/04/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/03/2017

(57) Resumo: APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO E MÉTODO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO, um aparelho para administração de um dispositivo no interior de um órgão oco e um método para administração são fornecidos; o aparelho inclui um tubo alongado contendo aberturas proximais e distais e sendo configurado para carregar o dispositivo sobre uma porção distal do referido tubo; o aparelho inclui, ainda, uma cobertura tubular para cobrir, pelo menos, uma porção do dispositivo quando montado sobre o tubo alongado, a cobertura tubular sendo radialmente elástica e axialmente não elástica; a cobertura tubular pode ser recuperável dentro do tubo alongado através da abertura distal, de modo que, quando o dispositivo for montado sobre o tubo alongado e coberto pela cobertura tubular, a recuperação da cobertura tubular dentro do tubo alongado descubra o dispositivo para administração no interior do órgão oco.

"APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO".

CAMPO E HISTÓRICO DA INVENÇÃO

[0001] A invenção reenviada refere-se a um aparelho para administração de um dispositivo no interior de um órgão oco. Aplicações da presente invenção referem-se a um aparelho para administração e implantação de uma bainha intraluminal para desvio de um local de anastomose em um cólon.

[0002] Intervenção cirúrgica pode exigir uma união operativa de tecidos reseccionados ou desvio de tecido doente não reseccionado. Estes procedimentos de união, chamados de anastomose, podem ser realizados através de cirurgia aberta ou minimamente invasiva, em que as extremidades ligadas são suturadas manualmente, ou grampeadas com um grampeador cirúrgico. Ainda que uma anastomose possa ser realizada de ponta a ponta, ela também pode ser realizada de lado a lado ou de ponta a lado, dependendo da reconstrução ou desvio necessários. A anastomose pode ser realizada em estruturas vasculares, no trato gastrointestinal (GI) (incluindo esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, canais biliares e pâncreas) e no trato urinário (incluindo ureteres, bexiga e uretra).

[0003] A anastomose cirúrgica é um procedimento comum, em particular no trato gastrointestinal (GI). Virtualmente todas as ressecções eletivas de órgãos gastrointestinais são seguidas de anastomose para restauração de continuidade.

[0004] Embora frequentemente realizada, a anastomose GI possui alto risco de vazamentos anastomóticos,

especialmente em pacientes com deficiência imunológica, tais como pacientes em quimioterapia. Estes vazamentos devem ser identificados em tempo hábil para possibilitar intervenção médica.

[0005] Para tratar o problema de vazamentos anastomóticos, foram desenvolvidas diversas bainhas internas que se desviam do local anastomótico. Estas bainhas são normalmente administradas através de cateteres dedicados e fixadas acima (a montante) do local anastomótico, desta forma auxiliando o fluxo de material para evitar ou desviar o local da anastomose.

[0006] A administração destes dispositivos ao local da anastomose requer posicionamento e implantação precisos, além de fixação eficiente sem causar trauma ao tecido.

[0007] Durante o processo de redução da presente invenção à prática, os presentes inventores desenvolveram um aparelho que pode ser utilizado para administrar uma bainha intraluminal ao local da anastomose sem causar trauma ao tecido durante a administração ou fixação.

RESUMO DA INVENÇÃO

[0008] De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecido um aparelho para administração de um dispositivo no interior de um órgão oco, que compreende: (a) um tubo alongado contendo aberturas proximais e distais, configurado para carregar o dispositivo em uma porção distal do referido tubo; e (b) uma cobertura tubular para cobertura de, pelo menos, uma porção do dispositivo quando montado sobre o tubo alongado, sendo a cobertura tubular radialmente

elástica e axialmente não elástica; e sendo a cobertura tubular recuperável dentro do tubo alongado através da abertura distal, de modo que, quando o dispositivo for montado sobre o tubo alongado e coberto pela cobertura tubular, a recuperação da cobertura tubular dentro do tubo alongado descubra o dispositivo para administração dentro do órgão oco.

[0009] De acordo com características adicionais em aplicações preferidas da invenção descrita a seguir, o aparelho compreende, ainda, um tubo alongado adicional posicionado no interior do tubo alongado e preso à estrutura da cobertura tubular, caracterizado pela cobertura tubular ser recuperável no interior do tubo alongado ao puxar o tubo alongado adicional de encontro ao tubo alongado.

[0010] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o tubo alongado inclui um bocal cônico oco que forma uma abertura distal.

[0011] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, a cobertura tubular é fabricada a partir de um material elástico com elementos axiais não elásticos.

[0012] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o material elástico é um polímero elástico.

[0013] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, uma extremidade proximal de cada um dentre o tubo alongado e o tubo alongado adicional é fixada a uma alça operável pelo usuário.

[0014] De acordo com outras características

adicionais das aplicações preferidas descritas, o dispositivo é montado sobre uma porção distal do tubo alongado.

[0015] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o aparelho compreende, ainda, um condutor de fluido para administração de um composto para redução de atrito a uma porção distal do tubo alongado.

[0016] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o condutor é fixado de forma removível ao tubo alongado.

[0017] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, uma abertura distal do condutor de fluido é posicionada de modo que o composto para redução de atrito seja administrado entre a cobertura tubular e o dispositivo, quando o dispositivo for montado sobre o tubo alongado.

[0018] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o composto para redução de atrito é um óleo ou um lubrificante a base de água.

[0019] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para administração de um dispositivo no interior de um órgão oco, compreendendo: (a) administrar no interior do órgão oco um tubo alongado contendo aberturas proximais e distais, o dispositivo sendo montado sobre o referido tubo alongado e, pelo menos parcialmente, coberto por uma cobertura tubular radialmente elástica e axialmente não elástica; (b) recuperação da cobertura tubular no interior do tubo alongado através da abertura distal, descobrindo, desta forma, o dispositivo; e

(c) puxar o tubo alongado em uma direção proximal para, assim, administrar o dispositivo no interior do órgão oco.

[0020] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, a cobertura tubular é fixada a um tubo alongado adicional posicionado no interior do tubo alongado e, ainda, caracterizada por (b) ser realizada puxando o tubo alongado adicional de encontro ao tubo alongado.

[0021] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, a cobertura tubular é fabricada a partir de um material elástico com elementos axiais não elásticos.

[0022] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o dispositivo é uma cânula tubular contendo, pelo menos, um balão toroidal e, ainda, caracterizado pelo balão toroidal ser inflado para fixar a cânula tubular dentro do órgão oco, antes ou após (c).

[0023] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o órgão oco é um cólon e a cânula tubular possui, pelo menos, 200 mm de comprimento.

[0024] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o órgão oco é um cólon e, ainda, caracterizado por (a) efetuar a administração da cânula tubular através do orifício anal.

[0025] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, pelo menos um balão toroidal é inflado através de um condutor de inflação, contendo uma porta de inflação posicionada do lado de fora do

corpo.

[0026] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o método compreende, ainda, a administração de um composto para redução de atrito a uma porção distal do tubo alongado antes de (b).

[0027] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, a administração é realizada através de um condutor de fluido com uma abertura distal do tubo alongado.

[0028] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, uma abertura distal do condutor de fluido é posicionada de modo que o composto para redução de atrito seja administrado entre a cobertura tubular e o dispositivo.

[0029] De acordo com outras características adicionais das aplicações preferidas descritas, o composto para redução de atrito é um óleo ou um lubrificante a base de água.

[0030] A presente invenção soluciona com sucesso as deficiências das configurações atualmente conhecidas, fornecendo um aparelho de administração que pode ser utilizado para administrar um dispositivo no interior de um órgão oco.

[0031] Exceto disposto de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados neste documento possuem o mesmo significado normalmente adotado por pessoas com habilidades comuns na técnica a qual a invenção pertence. Embora os métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos neste documento possam ser usados na prática ou em testes da presente invenção, métodos e materiais adequados

são descritos abaixo. Em caso de conflito, a especificação da patente, incluindo definições, deve prevalecer. Adicionalmente, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não deverão ser considerados necessariamente limitantes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS DIVERSAS VISUALIZAÇÕES DOS DESENHOS

[0032] A invenção é descrita neste documento exclusivamente para fins de exemplo, com referência aos desenhos a seguir. Agora em referência específica aos desenhos em detalhe, deve-se ressaltar que as particularidades demonstradas são exemplares, e apenas para fins de discussão ilustrativa das aplicações preferidas da presente invenção, e são apresentadas para fornecimento do que se acredita ser a descrição mais útil e de fácil compreensão dos princípios e aspectos conceituais da invenção. Neste aspecto, não há tentativa de exibir detalhes estruturais da invenção em minúcia maior que o estritamente necessário para entendimento fundamental da invenção; a descrição anexa aos desenhos torna evidente aos especialistas na técnica como as diversas formas da invenção podem ser aplicadas na prática.

Nos desenhos:

[0033] A figura 1 ilustra o presente aparelho de administração com um dispositivo intraluminal montado sobre o referido aparelho e coberto por uma cobertura tubular.

[0034] A figura 2a ilustra o aparelho de administração da Figura 1 sem o dispositivo intraluminal.

[0035] A figura 2b ilustra a cobertura tubular com escoras longitudinais acopladas/integradas.

[0036] A figura 3 ilustra o aparelho de administração da figura 1 com o dispositivo intraluminal

montado sobre o referido aparelho, e a cobertura tubular parcialmente recolhida para dentro do lúmen do aparelho de administração através da abertura distal do tubo alongado (externo).

[0037] A figura 4 ilustra o aparelho de administração da figura 1 com a cobertura tubular recolhida para dentro do lúmen através da abertura distal do tubo alongado (externo).

[0038] A figura 5 ilustra um fluido e um condutor para administração de um composto para redução de atrito à porção distal do aparelho de administração.

[0039] As figuras 6a-h ilustram a administração e instalação de um dispositivo intraluminal em um cólon utilizando o aparelho de administração da presente invenção.

[0040] A figura 7 ilustra um protótipo de um aparelho de administração que inclui uma cobertura tubular longitudinalmente elástica. Conforme mostrado por esta Figura, puxar a alça distende longitudinalmente a cobertura tubular e de forma proximal, e evita que o dispositivo se solte do aparelho de administração.

[0041] A figura 8 ilustra um sistema de protótipo que inclui um aparelho de administração A, uma faixa de limitação de movimento B e um dispositivo de proteção de anastomose C.

DESCRIÇÃO DAS APLICAÇÕES PREFERIDAS

[0042] A presente invenção refere-se a um aparelho que pode ser utilizado para administrar um dispositivo no interior de um órgão vazio. Especificamente, a presente invenção pode ser utilizada para administrar um

dispositivo para se desviar de um local de anastomose em um órgão oco, como um cólon.

[0043] Os princípios e a operação da presente invenção podem ser compreendidos de forma mais satisfatória com referência aos desenhos e às descrições acompanhantes.

[0044] Antes de explicar detalhadamente, pelo menos, uma aplicação da invenção, deve-se entender que a invenção não é necessariamente limitada em sua aplicação aos detalhes estabelecidos na descrição a seguir ou demonstrados pelos Exemplos. A invenção é capaz de outras aplicações, práticas ou de ser executada de várias maneiras. Além disso, deve-se compreender que a fraseologia e a terminologia empregadas neste documento possuem fins descritivos e não devem ser consideradas como limitantes.

[0045] Vazamentos de locais de anastomose são complicações graves de união cirúrgica de tecidos de órgãos ocos. Na verdade, a frequência e as implicações clínicas do vazamento anastomótico em anastomose colorretal e coloanal geralmente necessitam de uma colostomia em alça para desvio fecal.

[0046] Para resolver este problema, dispositivos de proteção de anastomose para desvio interno do local da anastomose foram desenvolvidos. Estes dispositivos de proteção utilizam cânulas fixadas internamente (p.ex., U.S. 20100010517, U.S. 20100010518) ou cânulas presas externamente (p.ex., U.S. 3435823, U.S. 20050033226) para desvio das fezes e isolamento do local da anastomose. Ainda que dispositivos de desvio forneçam uma alternativa promissora para os procedimentos de desvio fecal, resta a aceitação clínica, em grande parte, devido a complicações

associadas à fixação da cânula ao tecido e posicionamento e remoção da cânula.

[0047] A Patente Norte-americana nº 8.690.817, aos presentes inventores, divulga um dispositivo único de desvio de anastomose que inclui diversos balões toroidais expansíveis. Os balões estabilizam o dispositivo contra as paredes internas do cólon e evitam a vedação contra as referidas paredes, enquanto uma faixa montada externamente (ao redor do cólon) limita os movimentos do dispositivo intraluminal no interior do cólon.

[0048] Os experimentos conduzidos pelos presentes inventores revelaram que a administração deste dispositivo intraluminal pode ser limitada por descobrimento e instalação do dispositivo abaixo do padrão ideal (consulte a seção de Exemplos para maiores detalhes).

[0049] Para revolver estes problemas e facilitar a administração e instalação tranquila do dispositivo intraluminal, os presentes inventores desenvolveram um aparelho de administração que pode ser utilizado para administrar e instalar um dispositivo intraluminal, como o descrito na US8690817.

[0050] Portanto, de acordo com um aspecto, é fornecido um aparelho para administração de um dispositivo no interior de um órgão oco.

[0051] Conforme utilizada neste documento, a expressão "órgão oco" refere-se a qualquer estrutura de tecido oco que sirva como condutora de material biológico. Exemplos incluem o trato gastrointestinal, incluindo esôfago, estômago e intestinos, trato urinário, incluindo ureteres, bexiga e uretra, e o sistema vascular incluindo artérias, veias e

similares. Conforme utilizada neste documento, a expressão material biológico inclui, mas não se limita a, urina, sangue, fezes e similares.

[0052] O aparelho de administração da presente invenção inclui um tubo alongado (também referido neste documento como "tubo externo") com aberturas proximais e distais; o tubo externo é configurado para transportar o dispositivo para administração sobre o referido tubo alongado. O aparelho de administração inclui, ainda, uma cobertura tubular para cobertura de, pelo menos, uma porção do dispositivo quando montado sobre o tubo externo. A cobertura tubular pode ser recuperada dentro do tubo externo através da abertura distal, de modo que, quando o dispositivo for montado sobre o tubo externo e coberto pela cobertura tubular, a recuperação da cobertura tubular dentro do tubo externo descubra o dispositivo para administração no interior do órgão oco.

[0053] Conforme descrito a seguir na seção de Exemplos, os experimentos conduzidos com diversas configurações de uma cobertura tubular revelaram que o atrito entre o dispositivo a ser administrado e a cobertura tubular posicionada ao redor do referido tubo evita o descobrimento eficiente do dispositivo, devido à distensão longitudinal da cobertura tubular em resposta à força de empuxo. Esta distensão resulta em redução do diâmetro da cobertura tubular e aumento no atrito entre a cobertura e o dispositivo administrado que evita a liberação do dispositivo.

[0054] Para superar estes problemas, a cobertura tubular do presente aparelho de administração foi projetada com elasticidade radial e rigidez axial

(inelasticidade).

[0055] A elasticidade radial permite que a cobertura tubular envolva e aplique força compressora (compactação) sobre o dispositivo a ser administrado ou parte dele, enquanto a rigidez (não elasticidade) longitudinal (axial) evita a distensão longitudinal da cobertura tubular quando puxada para dentro do tubo externo através da abertura distal no referido tubo.

[0056] A cobertura tubular é puxada para dentro do tubo externo por um tubo alongado adicional (também referido como "tubo interno"), posicionado no interior do tubo externo e acoplado à porção distal da cobertura tubular. Puxar o tubo interno levando em consideração o tubo externo puxa a cobertura tubular em direção distal para dentro da abertura distal do tubo externo, descobrindo, assim, a porção distal do tubo externo (sobre o qual é montado um dispositivo a ser administrado).

[0057] As Figuras 1-5 ilustram uma aplicação do presente aparelho, referido neste documento como aparelho 10.

[0058] O aparelho 10 inclui um tubo externo 12 posicionado sobre um tubo interno 14 (não visível, indicado por linha pontilhada). O tubo externo 12 pode ser fabricado em PTFE, náilon, Pebax, ou qualquer outro polímero termoplástico/elástico (com ou sem reforço trançado), ou metal (p.ex., aço inoxidável ou Nitinol). O tubo externo pode ser fino (espessura de parede de 0,5-1 mm ou menor) ou ranhurado para permitir flexibilidade e facilitar a introdução. O diâmetro externo (OD | outer diameter) do tubo externo 12 pode ser de 3 a 7 mm, enquanto o diâmetro interno

(ID | inner diameter) pode ser de 2 a 6 mm. O tubo externo pode ser fabricado através de extrusão ou qualquer outro método de fabricação adequado.

[0059] O tubo interno 14 pode ser fabricado, por exemplo, através de extrusão, utilizando os materiais descritos acima. O tubo interno 14 pode ter diâmetro externo de 2 a 6 mm e diâmetro interno de 0,1-1 mm.

[0060] Pelo menos uma porção distal 13 do tubo externo 12 é configurada para carregar um dispositivo a ser administrado.

[0061] O dispositivo 15, mostrado nas Figuras 1, 3 e 5, é configurado para desviar/proteger os locais de anastomose do cólon, e possui aproximadamente 200 a 500 cm de comprimento. Da mesma forma, o dispositivo 15 é posicionado sobre o comprimento do tubo externo 12, tendo apenas um segmento de fixação de tecido do referido tubo (com dois balões toroidais de fixação 19 mostrados nas Figuras 3 e 5) coberto pela cobertura tubular 24. No entanto, dispositivos mais curtos podem ser montados sobre uma porção distal 13 e completamente cobertos pela cobertura tubular 24.

[0062] O aparelho inclui uma alça 16 com duas porções, uma porção proximal 20 conectada ao tubo interno 14 e uma porção distal 18 conectada ao tubo externo 12. A porção da alça 18 e 20 pode ser fabricada através de usinagem, impressão 3D ou moldagem, utilizando uma variedade de polímeros e/ou ligas (p.ex., POM-C, ABS, policarbonato, aço inoxidável, etc.). A alça 16 pode ter de 100 a 200 mm de comprimento e 15 a 45 mm de diâmetro.

[0063] A porção proximal 20 pode ser puxada de encontro à porção distal 18 para, em seguida, puxar tubo

interno 14 em relação ao tubo externo 12. A alça 16 inclui um mecanismo de segurança 27 (p.ex., um pino removível, um elemento móvel, um mecanismo de catraca ou similar) para evitar que a porção 20 seja puxada de forma involuntária em relação à porção 18 quando o aparelho 10 for utilizado.

[0064] A extremidade distal 22 do tubo interno 14 é conectada à cobertura tubular 24 (Figura 2a), que é configurada para cobrir parcialmente ou totalmente um dispositivo a ser administrado (cobertura parcial é mostrada com o dispositivo 15 da Figura 1). O empuxo da porção 20 em relação à porção 18 puxa a extremidade distal 22 do tubo interno 14 em uma direção proximal e recolhe a cobertura tubular 24 para dentro do tubo externo 12 através da abertura 26 (Figura 3). A cobertura tubular 24 pode ser puxada parcialmente ou completamente para dentro do tubo externo 12 (recolhimento parcial para dentro do tubo externo 12 mostrado na Figura 3). Uma escala graduada 17 (Figuras 3 e 4) posicionada no interior da alça 16 pode ser visualizada conforme a porção 20 é puxada, para indicar a porção (em porcentagem ou mm) da cobertura tubular recolhida para dentro do tubo externo 12.

[0065] A cobertura tubular 24 é uma estrutura tubular radialmente elástica e longitudinalmente rígida, capaz de distensão elástica radial para acomodar o dispositivo 15 e aplicar uma força compressora sobre o referido dispositivo.

[0066] A cobertura tubular 24 pode ser fabricada a partir de náilon, látex, borracha, poliuretano ou similares, com conformidade radial de 10 a 100%. A fabricação pode ser realizada utilizando abordagens comuns, tais como

imersão, moldagem por sopro, fundição, extrusão ou similares.

[0067] A rigidez longitudinal da cobertura tubular 24 é fornecida por reforço longitudinal, p.ex., elementos axiais, tais como escoras 25 acopladas ou integradas à cobertura tubular 24 (Figura 2b). As escoras 25 podem ser embutidas no interior da cobertura tubular 24 durante a fabricação (imersão, sobremoldagem) ou unidas através de colagem, dupla camada ou similares. As escoras podem ser acopladas ao conector distal 29 da cobertura tubular 24 que, por sua vez, é conectado (colado/soldado) ao tubo interno 14.

[0068] Qualquer quantidade de escoras 25 pode ser fornecida no interior ou sobre a cobertura tubular 24. Por exemplo, 4 a 8 escoras distribuídas pelo comprimento da cobertura tubular 24 podem ser posicionadas ao redor da circunferência da referida cobertura tubular com espaçamento simétrico ou não. As escoras podem cobrir todo o comprimento da cobertura tubular 24 ou uma parte desta (p.ex., 70 a 95%).

[0069] As escoras 25 podem ser configuradas para fornecer rigidez longitudinal apenas sob forças de empuxo, uma vez que a cobertura tubular 24 é puxada para descobrir o dispositivo administrado. Da mesma forma, as escoras 25 podem ser fabricadas como fios (filamento único ou trançado), ou fitas de polímeros inelásticos tais como náilon, PLA ou PEEK, ou a partir de materiais naturais tais como seda ou algodão. As escoras 25 podem também ser fabricadas a partir de materiais rígidos, tais como ligas (aço inoxidável) e similares. A conformidade axial das escoras 25 é menor que 20%, preferencialmente menor que 10%.

[0070] A Figura 4 ilustra o aparelho 10 sem o dispositivo 15 e com a cobertura tubular 24 parcialmente

recolhida para dentro do tubo externo 12 mostrando a porção distal 13 e o bocal cônico 28. O bocal cônico 28 é modelado para facilitar a administração do aparelho 10 para dentro do órgão oco e para permitir fácil retração. Além disso, o bocal cônico 28 também facilita a coleta da bainha tubular (que desliza sobre o referido bocal cônico) dentro do tubo externo 12. O bocal cônico 28 é preferencialmente fabricado a partir de materiais de baixo atrito, tais como Teflon ou Delrin. O bocal cônico 28 também funciona como um anteparo distal para impedir qualquer movimento distal do dispositivo carregado no tubo externo 12 durante o descobrimento da cobertura tubular 24.

[0071] A Figura 5 ilustra o aparelho 10 com a cobertura tubular 24 cobrindo parcialmente o dispositivo 15 montado sobre o tubo externo 12 e um condutor 30 posicionado entre a alça 16 e a porção distal 13. O condutor 30 inclui uma abertura proximal 32 e a abertura distal 34. O condutor 30 pode ser utilizado para administrar um composto para redução de atrito à porção distal, preferencialmente sob a cobertura tubular 24 dentro de um espaço entre a cobertura tubular 24 e o dispositivo 15. Este composto de redução de atrito pode ser à base de água ou óleo, e pode incluir glicerina e lubrificantes de hidroxietilcelulose.

[0072] A administração do composto para redução de atrito pode ser facilitada através de uma seringa ou bomba conectada à abertura proximal 32 através, por exemplo, de um mecanismo de travamento Luer. Ao ser administrado sob a cobertura tubular 24, o composto para redução de atrito pode diminuir o atrito causado pelo contato das paredes internas da cobertura tubular 24 e paredes

externas do dispositivo 15, facilitando assim o descobrimento do dispositivo 15 (através do recolhimento da cobertura tubular 24 para dentro do tubo externo 12). A administração do composto para redução de atrito pode ser realizada antes do posicionamento do aparelho 10 que carrega o dispositivo 15 dentro do órgão oco, ou após este posicionamento e antes de puxar o tubo interno 14 em relação ao tubo externo 12.

[0073] O aparelho 10 pode ser utilizado para administrar um dispositivo intraluminal dentro de qualquer órgão oco. Um dispositivo preferido administrável pelo aparelho 10 é o dispositivo de desvio de anastomose descrito na US8690817 e exibido de forma geral nas Figuras 1, 3 e 5.

[0074] Este dispositivo é uma cânula tubular construída a partir de silicone, PTFE, Dacron™ ou látex, ou qualquer outro material adequado com dimensões entre 250 e 500 mm de comprimento, 25 a 50 mm de diâmetro e 0,05 a 1 mm de espessura de parede.

[0075] Como descrito a seguir neste documento, o movimento da cânula tubular dentro do órgão oco (especificamente movimento a jusante) é limitado através de um elemento de limitação de movimento montado externamente, preferencialmente configurado como uma faixa que envolve folgadamente o órgão oco.

[0076] A cânula inclui uma abertura a montante para recebimento de material biológico transportado através do órgão oco, e outra abertura a jusante que serve como ponto de saída do material biológico.

[0077] A cânula pode incluir duas porções funcionais distintas. Uma primeira porção (distal) opera na estabilização da cânula dentro do órgão oco e na vedação em

relação às paredes internas do órgão oco, servindo como a porção de entrada para o material biológico. A primeira porção é, preferencialmente, de composição mais rígida e pode ser moldada para facilitar o deslocamento do material biológico a partir do órgão oco para dentro da cânula. A primeira porção da cânula é, preferencialmente, construída a partir de silicone (Shore A 30-80), com espessura entre 0,1 e 0,6 mm, configurada com diâmetro externo entre 30 e 60 mm e comprimento de 25 a 100 mm. Esta porção pode também incluir escoras de estabilização e balões externos infláveis para fixação e estabilização. Embora o diâmetro da primeira porção possa aumentar ligeiramente sob a pressão interna exercida pela passagem de material biológico, este aumento, normalmente, fica entre 5 e 15% do diâmetro total de abertura.

[0078] Uma segunda porção (proximal) da cânula pode operar no direcionamento do material biológico que se desloca através da cânula para dentro de uma porção do órgão oco a jusante do local da anastomose e/ou fora do corpo. Desta forma, esta porção da cânula é projetada para conter o material biológico, ao mesmo tempo em que fornece espaço para o volume e o movimento. A segunda porção da cânula pode ser elástica e frágil, preferencialmente construída a partir de um material derivado do silicone (Shore A valor de 5-40), com espessura de 0,05 a 0,3 mm. Dependendo do local da anastomose ao longo do cólon, a segunda porção da cânula pode variar em comprimento de 150 a 450 mm, e de 20 a 40 mm de diâmetro em abertura total. Por exemplo, quando utilizada para desvio de uma anastomose colorretal baixa, a segunda porção da cânula pode ser de 150 a 350 mm de comprimento quando totalmente instalada.

[0079] A primeira porção é, preferencialmente, contígua com a segunda porção e, portanto, é fabricada como uma estrutura unitária, ou montada a partir de duas porções acopladas de forma irreversível (utilizando, por exemplo, adesivos, fixadores mecânicos e similares) que são montadas antes do posicionamento.

[0080] A primeira porção pode, também, incluir um mecanismo para maior estabilização da cânula dentro do órgão oco e limitar seu movimento em relação ao elemento de limitação de movimento montado externamente.

[0081] Este mecanismo pode incluir uma estrutura expansível, que pode ser utilizada para aumento do diâmetro externo da primeira porção após a instalação. Exemplos incluem faixas tipo stent que expandem após a instalação, elementos semelhantes à espuma comprimida (posicionados em círculo ou em "blocos" distintos ao redor da circunferência externa da primeira porção).

[0082] A expansão destes mecanismos pode ser realizada através da liberação de um mecanismo de contenção, como uma bainha ou um cordão. Por exemplo, uma faixa tipo stent (cortada de um tubo de Nitinol ou aço inoxidável ou trançada a partir de um fio de Nitinol ou aço inoxidável) com formato inicial aproximado de 50 mm de diâmetro externo é comprimida em uma bainha com 10 mm de diâmetro interno; quando liberada da bainha, a faixa tipo stent se expandirá de forma elástica até seu diâmetro original de 50 mm.

[0083] Uma estrutura expansível atualmente preferida inclui uma ou mais (p.ex., 2 ou 3) estruturas infláveis (balões/bexigas/bolsas) posicionadas em círculo (p.ex., balões toroidais) ou uma pluralidade de estruturas

infláveis distintas ao redor da circunferência externa da primeira porção.

[0084] A inflação deste tipo de estrutura inflável pode ser realizada através de um condutor de inflação posicionado dentro de uma parede lateral da cânula. Dependendo do tipo de anastomose desviada, este condutor pode percorrer todo o comprimento da cânula a partir da abertura distal até a(s) estrutura(s) inflável(is) ou pode atravessar apenas uma porção deste comprimento (p.ex., 100 a 400 mm).

[0085] Conforme mencionado anteriormente, o sistema da presente invenção também inclui um elemento de limitação de movimento para limitar o movimento da cânula e impedir que a primeira porção da referida cânula seja deslocada para além do local da anastomose (na direção do fluxo através do órgão oco).

[0086] A configuração atualmente preferida para um elemento de limitação de movimento é uma faixa que envolve a superfície externa do órgão oco. Será apreciado que esta faixa não precisa envolver completamente o órgão oco; desta forma, pode ser uma cobertura de faixa aberta, por exemplo, em aproximadamente 270 graus da circunferência do órgão oco.

[0087] Uma configuração atualmente preferida da faixa é configurada de modo que nenhuma força radial substancial seja aplicada sobre o órgão oco durante a utilização. Esta configuração anula a possibilidade de isquemia e necrose do tecido, especialmente quando o órgão oco for, por exemplo, um cólon que se distende quando o bolo fecal passa através dele.

[0088] Um órgão oco como um cólon é projetado

para expandir-se radialmente, de modo a acomodar a passagem de fezes durante o peristaltismo (aproximadamente 3 a 4 vezes por dia). Esta expansão pode aumentar o diâmetro de um cólon de 3 para 6 cm. Uma faixa posicionada em contato próximo com a parede externa do cólon pode aplicar uma pressão para dentro sobre o tecido da parede, quando o cólon expandir durante a passagem das fezes. Esta pressão pode causar isquemia e necrose do tecido, ou erosão do tecido por conta das forças de compressão, axiais e friccionais que resultam do movimento axial do cólon em relação à faixa.

[0089] Para resolver este problema, a faixa da presente invenção pode ser configurada para envolver de forma ajustada o órgão oco, e expandir-se de forma elástica quando o referido órgão também expandir, ou, alternativamente, e preferencialmente, a faixa pode ser configurada com diâmetro geralmente menor que o do órgão expandido (p.ex., aproximadamente 15 a 30% menor), mas maior que o diâmetro do estado relaxado do órgão oco (p.ex., aproximadamente 15 a 30% maior). No caso da anastomose do cólon, a faixa pode ser fabricada com diâmetro interno de 30 a 50 mm e circunflexão interna substancialmente rígida (p.ex., aproximadamente 10% de conformidade). Uma vez que a porção distal da cânula (interna) é relativamente rígida (conforme descrito anteriormente), pode haver limitação da expansão radial do órgão no local ao redor e distalmente ao local da anastomose e, logo, reduzindo as forças de contato/pressões entre as paredes externas do órgão e o diâmetro interno da faixa.

[0090] A faixa limita os movimentos da cânula (especificamente, a primeira porção da cânula) funcionando

como barreira para a primeira porção da cânula (p.ex., uma barreira para o balão ou balão inflado ao redor da primeira porção da cânula).

[0091] Por exemplo, uma faixa com diâmetro interno de 40 mm funcionaria como barreira ao movimento da cânula que inclui uma primeira porção com diâmetro externo de 50 mm, e, ainda assim, esta faixa não aplicaria forças compressoras à parede externa do cólon.

[0092] Para limitar a migração da cânula a jusante, além do local da anastomose, a faixa é preferencialmente posicionada sobre ou acima do local da anastomose. Para evitar a migração, a faixa é fixada ao tecido no local desejado através de presilhas, adesivos, suturas e similares. Esta fixação pode ser feita à parede externa do órgão oco ou aos tecidos adjacentes. Em caso de uma anastomose colorretal, a faixa pode ser posicionada aproximadamente 50 a 100 mm acima (a montante) da anastomose, e axialmente fixada no local através de costura da faixa através do mesentério do cólon.

[0093] A faixa é administrada como uma tira linear, fechada em círculo ao redor do órgão oco, utilizando, por exemplo, uma trava, sutura, sutura em elo ao redor da faixa, ou outros mecanismos de travamento. A administração da faixa é realizada, preferencialmente, através de incisão na parede abdominal. O diâmetro da faixa pode ser ajustado antes ou após o posicionamento, utilizando, por exemplo, um conceito de catraca no qual o anel externo relativamente rígido da faixa é ajustado e travado em um diâmetro que permita a folga, definida anteriormente, entre o cólon e o material interno da faixa "relativamente macio", ou um conceito de elo no qual um

diâmetro do anel é limitado (e alterado) por uma "sutura" que circula o material macio interno do anel. Neste conceito, o encurtamento do comprimento da sutura diminuirá o diâmetro externo do anel.

[0094] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para administração de um dispositivo no interior de um órgão oco utilizando o aparelho 10.

[0095] A administração de um dispositivo 15 dentro de um órgão oco utilizando o aparelho 10 é exemplificada pelas Figuras 6a-h, que ilustram a administração de um dispositivo de desvio de anastomose no interior de um cólon.

[0096] O aparelho 10 com um dispositivo montado é inserido através do ânus e avançado até o local da anastomose até que a extremidade distal esteja localizada nas proximidades do anel externo (Figura 6a). Uma porção de travamento de segurança com pino 27 para a porção 18 é retirada e a alça é puxada, recolhendo de forma proximal a cobertura tubular e expondo o dispositivo (Figuras 6b-d). A começar pelo balão proximal, cada balão do dispositivo é inflado com 15 ml de solução salina utilizando uma seringa padrão de 20 ml posicionada do lado de fora do corpo (Figura 6e). Quando os balões forem inflados, o aparelho 10 é completamente retirado do cólon/reto, puxando suavemente para fora (Figuras 6f-g) e deixando o dispositivo fixado na posição dentro do cólon (Figura 6h).

[0097] Conforme utilizado neste documento, o termo "aproximadamente" refere-se a $\pm 10\%$.

[0098] Objetos, vantagens e características

inovadoras adicionais da presente invenção tornar-se-ão aparentes a uma pessoa de habilidade comum na técnica mediante análise dos exemplos a seguir, que não constituem limitação à invenção. Adicionalmente, cada uma das diversas aplicações e aspectos da presente invenção, conforme delineados anteriormente neste documento e reivindicados na seção de reivindicações abaixo, possuem embasamento experimental nos exemplos a seguir.

EXEMPLOS

[0099] Faz-se referência agora aos exemplos a seguir que, em conjunto com as descrições acima, ilustram a invenção em caráter não limitante.

EXEMPLO 1

TESTES EM ANIMAIS

[0100] Um protótipo de aparelho de administração, incluindo uma cobertura tubular elástica, foi avaliado em porcos.

[0101] O descobrimento do dispositivo administrado após puxar a cobertura elástica dentro do tubo alongado provou-se extremamente difícil, devido às elevadas forças de atrito entre a cobertura tubular, o dispositivo e o cólon. Quando a alça foi puxada de forma proximal, a cobertura tubular distendeu-se longitudinalmente (axialmente) e permaneceu em posição (A Figura 7 ilustra um aparelho de administração instalado do lado de fora do corpo; cobertura distendida indicada por uma seta), evitando que o dispositivo se soltasse do aparelho de administração.

[0102] Para superar esta limitação de uma cobertura tubular axialmente elástica, os presentes inventores fabricaram um protótipo melhorado, incluindo uma

cobertura tubular que seja radialmente elástica e longitudinalmente não elástica. Este protótipo melhorado foi avaliado em 16 testes com animais (porcos), e os resultados demonstraram que a cobertura tubular foi recolhida com facilidade para dentro do tubo externo alongado do aparelho, para descobrir o dispositivo e permitir a administração.

EXEMPLO 2

TESTES EM SERES HUMANOS

[0103] Um protótipo do presente dispositivo de administração foi testado em pacientes humanos (Figure 8). Um estudo clínico aberto de etapa única foi realizado para avaliar perfis de segurança, tolerância e desempenho do presente aparelho de administração e do dispositivo intraluminal administrado em sequência (descrito na Patente Norte-americana nº 8.690.817) em pacientes submetidos à cirurgia colorretal.

[0104] O objetivo deste estudo é avaliar o desempenho do aparelho de administração e do dispositivo administrado.

METODOLOGIA

[0105] Um total de 14 pacientes (7 do sexo masculino/7 do sexo feminino) foi cadastrado e concluíram uma etapa de acompanhamento de 30 dias até a data do experimento. Apenas um paciente (feminino) foi excluído do estudo devido a uma falha no teste de vazamento.

[0106] Os pacientes foram agendados para cirurgia colorretal eletiva, conforme os padrões locais. O dispositivo foi instalado no local da anastomose conforme a seguir.

[0107] Brevemente, o (a) anel/faixa externo

(a) (B) foi posicionado (a) ao redor do cólon a montante do local da anastomose, durante a parte aberta do procedimento, quando o intestino resecionado foi puxado para fora da parede abdominal através de uma pequena incisão. O aparelho de administração A com dispositivo montado C foi inserido através do ânus e avançado até o local da anastomose até que a extremidade distal do aparelho de administração estivesse localizada a montante do anel externo B. A alça do aparelho de administração foi destravada e puxada de forma proximal para recolher a cobertura tubular e expor o dispositivo. A começar pelo balão proximal, cada balão do dispositivo é inflado com solução salina utilizando uma seringa padrão de 20 ml posicionada do lado de fora do corpo. Quando os balões foram inflados, o aparelho de administração foi completamente retirado do cólon/reto, puxando suavemente e deixando o dispositivo fixado em posição dentro do cólon.

[0108] Todas as variáveis a respeito do procedimento foram coletadas, incluindo a duração total do procedimento, tempo adicional para aplicação do dispositivo, inspeção dos anéis, e criação de colostomia de desvio.

[0109] Foi realizada uma ressecção colorretal baixa em 13 pacientes (7 homens, 6 mulheres). A indicação para tratamento, para todos os pacientes, era de câncer retal e de cólon. A idade média dos pacientes era de 65 anos (variação, 51 a 83 anos). O BMI (Índice de Massa Corporal) dos pacientes varia de 20 a 32, com média de 27,9. Foi realizada quimioradioterapia neoadjuvante pré-operatória em 6 pacientes.

[0110] Houve variação nos tipos de cirurgia utilizados, incluindo 2 cirurgias abertas, 9 cirurgias

laparoscópicas, 1 cirurgia Robótica convertida para cirurgia aberta e uma cirurgia robótica convertida para laparoscópica. Em todos os casos, a administração do dispositivo foi realizada através do orifício anal.

[0111] A duração média do procedimento cirúrgico foi de 231 minutos (variação, 125-332 min.). A aplicação e instalação do dispositivo acrescentou uma média de 7 minutos ao procedimento (variação, 5-21 min.). A distância média do fim da cavidade anal até a anastomose foi de 5 cm (variação, 2-14 cm).

[0112] Em 6 dos procedimentos, uma colostomia de desvio foi criada além da colocação do dispositivo. A remoção do dispositivo foi realizada para 12 pacientes conforme o protocolo entre os dias 9 e 11 após o procedimento. Um dos pacientes teve o dispositivo removido antecipadamente, no dia 4 (paciente 03-02) devido a vazamento no local da anastomose.

[0113] Atividades pós-operatórias incluíram uma avaliação diária do estado clínico dos pacientes e medições de temperatura, passagem de flatulências e movimentos peristálticos, medicações concomitantes (com foco em laxantes, antibióticos, narcóticos parenterais ou analgésicos orais), tolerabilidade a ingestão de alimento (líquido/sólido) e uso de cateter.

[0114] No Dia 10 (± 1), um enema de contraste retal foi realizado de acordo com a técnica padrão da instituição para determinar o posicionamento do dispositivo e a integridade da anastomose, seguido de remoção do dispositivo.

[0115] Aproximadamente 30 (± 5) dias após a

cirurgia, os pacientes retornaram à clínica/hospital para avaliação de segurança de acompanhamento em longo prazo de eventos adversos, exames físicos (sistema digestivo) e medicação concomitante.

RESULTADOS

[0116] A administração foi realizada pelo cirurgião com uso de questionário de resposta. As respostas foram avaliadas em uma escala de 5 pontos, sendo 1 = precisa melhorar e 5 = excelente. As pontuações médias são detalhadas na Tabela abaixo.

Tabela 1 - RESPOSTA DO CIRURGIÃO - USABILIDADE DO DISPOSITIVO

		Pont. Média	Definição
1	Capacidade de aprendizado da técnica (comparada a outros sistemas)	4,67	Intuitiva/Memorável
2	Nível Geral de complexidade do dispositivo (geral)	4,17	Claro
3	Facilidade de uso do dispositivo	4,17	Razoavelmente fácil
4	Compatibilidade e adequação do projeto dispositivo à anatomia	4,08	Bom
5	Instalação do anel externo do dispositivo	4,33	Bom
6	Instalação da bainha interna do dispositivo (incluindo posicionamento e inflação dos balões)	4,08	Bom
7	Recolhimento do sistema de administração após instalação	4,25	Bom
8	Fixação do tubo de conexão do anel eterno	4,50	Excelente
9	Fixação dos tubos de inflação	4,33	Bom
10	Remoção do anel externo	4,42	Bom
11	Remoção da bainha interna	4,33	Bom

[0117] A usabilidade do dispositivo foi constatada como muito boa (pontuação média 4,3). Os médicos o consideraram simples, de fácil entendimento e utilização em todos os estágios da instalação e remoção.

[0118] A aplicação do dispositivo pode ser realizada facilmente por qualquer cirurgião com experiência em procedimentos de anastomose colorretal, com tempo médio de aplicação de 7 minutos (5-21), comparado à criação de colostomia 15 minutos (10-30).

[0119] Todos os pacientes concluíram o estudo sem incidentes fatais ou complicações graves, tais como choque séptico, peritonite geral, etc. Os pacientes não

comunicaram nenhum desconforto grave causado pela bairha. Foi observada uma incontinência mínima de fezes moles durante a presença da bairha no local de instalação.

[0120] Aprecia-se que certas características da invenção que são, para fins de clareza, descritas no contexto de aplicações separadas, também podem ser fornecidas em combinação com uma única aplicação. Por outro lado, diversas características da invenção que são, para fins de brevidade, descritas no contexto de uma única aplicação, também podem ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

[0121] Embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com aplicações específicas, é evidente que muitas alternativas, modificações e variações serão aparentes aos especialistas na técnica. Por conseguinte, ela pretende abranger todas estas alternativas, modificações e variações que recaiam no espírito e amplo escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes mencionados no presente relatório descritivo são incorporados ao presente em sua totalidade por referência no relatório descritivo, da mesma forma como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado como sendo incorporado ao presente documento por referência. Além disso, citações ou identificações de quaisquer referências neste pedido não deverão ser consideradas como admissão de que tal referência esteja disponível como técnica antecedente à presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", tendo: a) um tubo alongado (12), tendo aberturas proximal e distal (26), e sendo configurado para transportar o dispositivo (15) em uma parte distal (13) respectiva; b) uma cobertura tubular (24) para cobrir, pelo menos, uma parte do dispositivo (15) quando montado no referido tubo alongado (12); e c) um tubo alongado adicional (14) posicionado dentro do referido tubo alongado e fixado à referida cobertura tubular; a referida cobertura tubular sendo retrátil no referido tubo alongado através da referida abertura distal (26) ao puxar o referido tubo alongado adicional (14) contra o referido tubo alongado (12), de modo que, quando o dispositivo (15) for montado no referido tubo alongado (12) e coberto pela referida cobertura tubular (24), a retração da referida cobertura tubular (24) no referido tubo alongado (12) descubra o dispositivo (15) para aplicação no órgão oco; caracterizado por a referida cobertura tubular (24) ser radialmente elástica e axialmente não elástica.

2. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 1, caracterizado por o referido tubo alongado (12) incluir uma ponta cônica oca (28), formando a referida abertura distal (26).

3. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 1, caracterizado por a referida cobertura tubular (24) ser fabricada em um material elástico, tendo elementos axiais não elásticos.

4. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM

DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 3, caracterizado por o referido material elástico ser um polímero elástico.

5. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 1, caracterizado por uma extremidade proximal de cada um dentre o referido tubo alongado (12) e o referido tubo alongado adicional (14) ser fixada a uma alça (20) operável pelo usuário (16).

6. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 1, caracterizado por compreender ainda um canal de fluido (30) para administrar uma composição redutora de atrito a uma parte distal do referido tubo alongado (12).

7. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 6, caracterizado por o referido canal (30) ser fixado de forma removível ao referido tubo alongado (12).

8. "APARELHO PARA ADMINISTRAÇÃO DE UM DISPOSITIVO NO INTERIOR DE UM ÓRGÃO OCO", de acordo com a reivindicação número 6, caracterizado por uma abertura distal (34) do referido canal de fluido (30) ser posicionada tal que a referida composição redutora de atrito seja administrada entre a referida cobertura tubular (24) e o dispositivo (15), quando o dispositivo (15) for montado no referido tubo alongado (12).

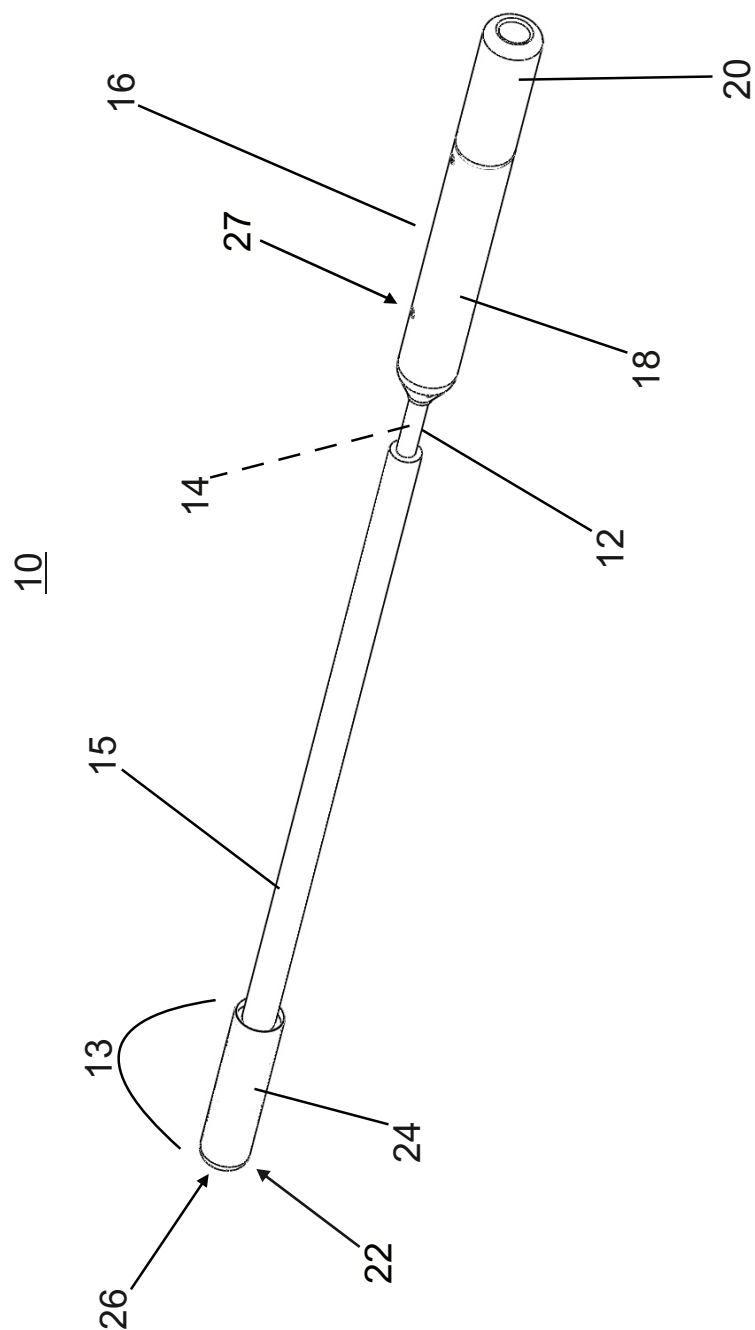


FIG. 1

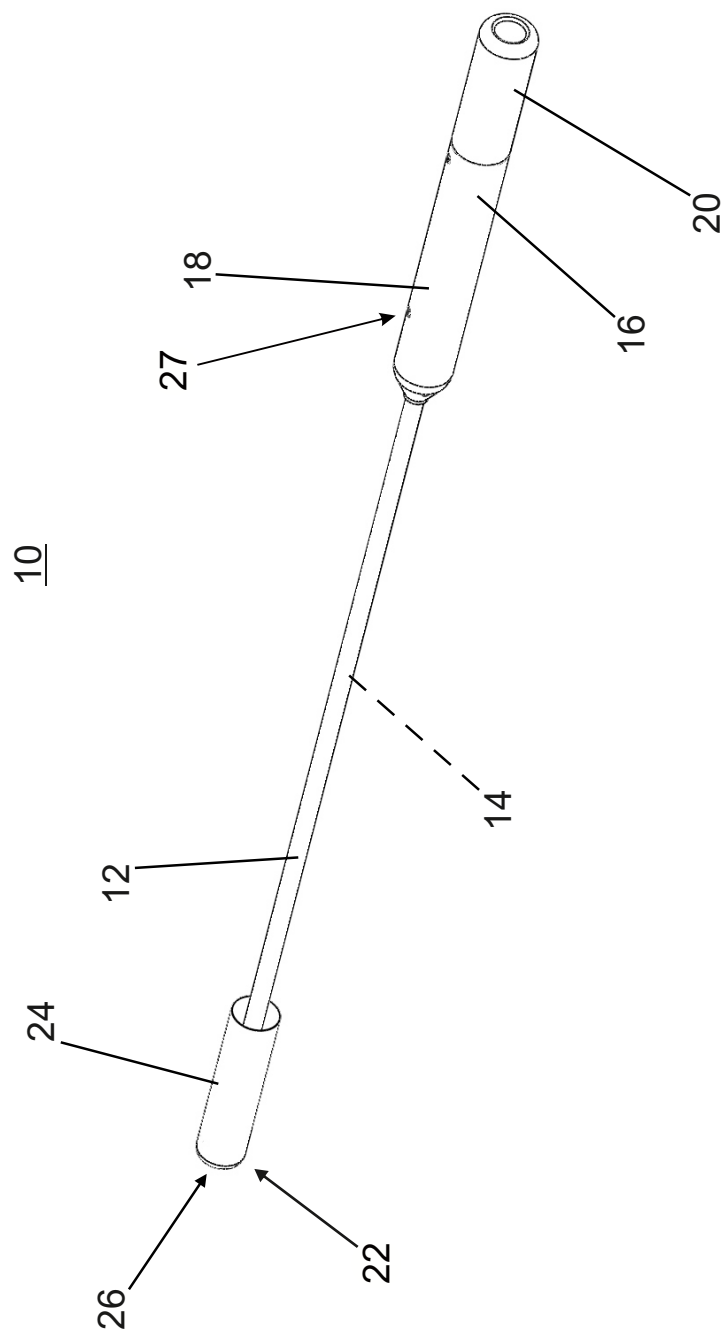


FIG. 2a

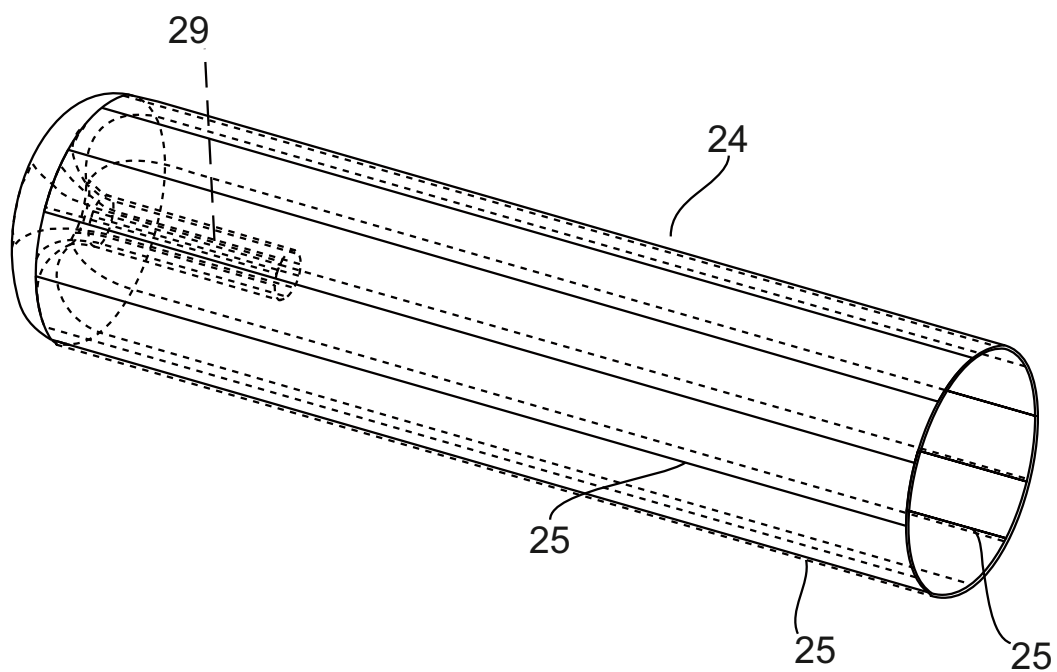


FIG. 2b

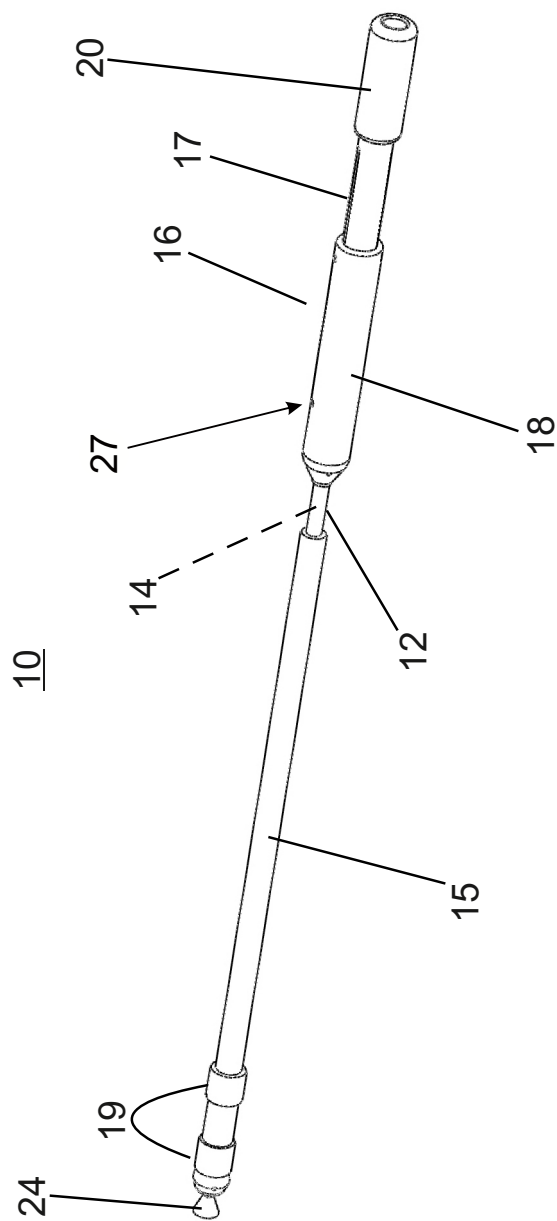


FIG. 3

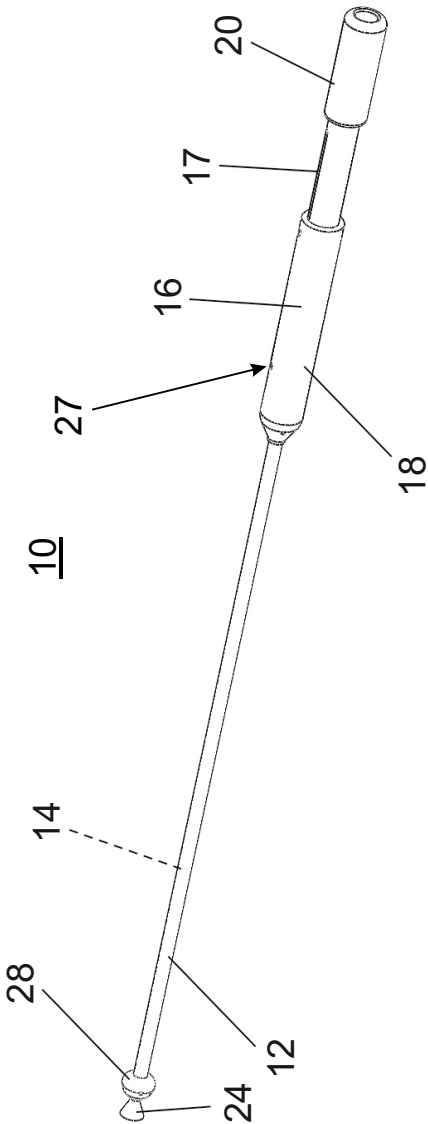


FIG. 4

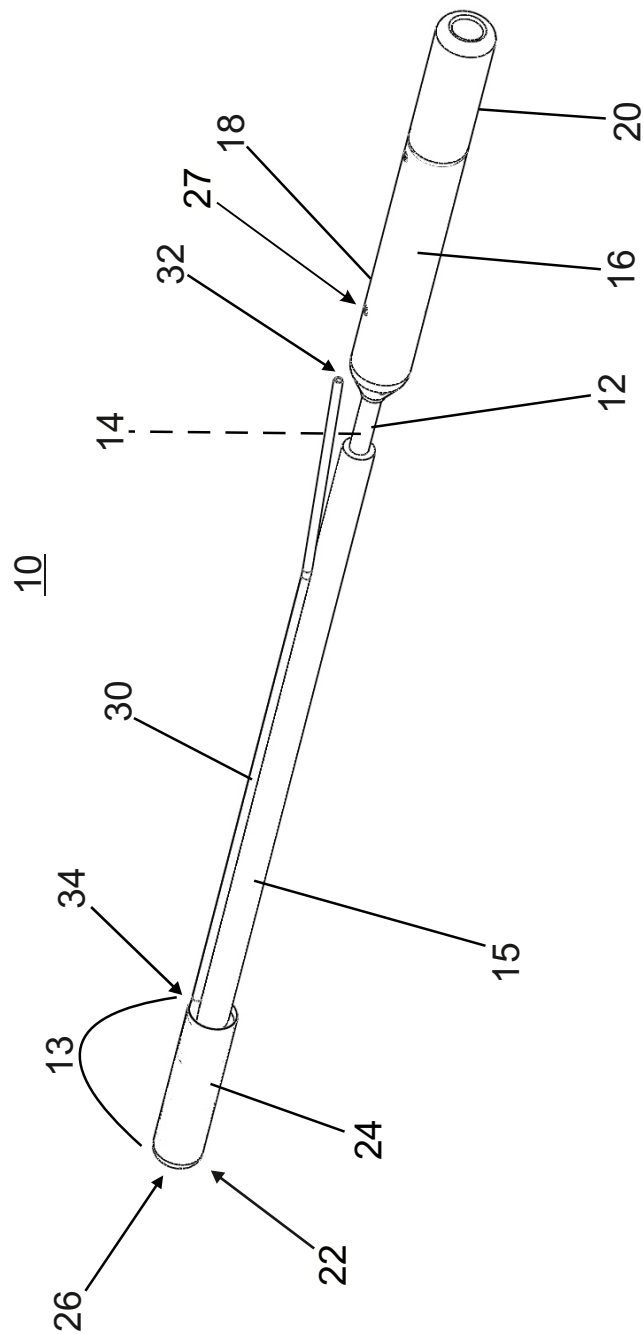


FIG. 5

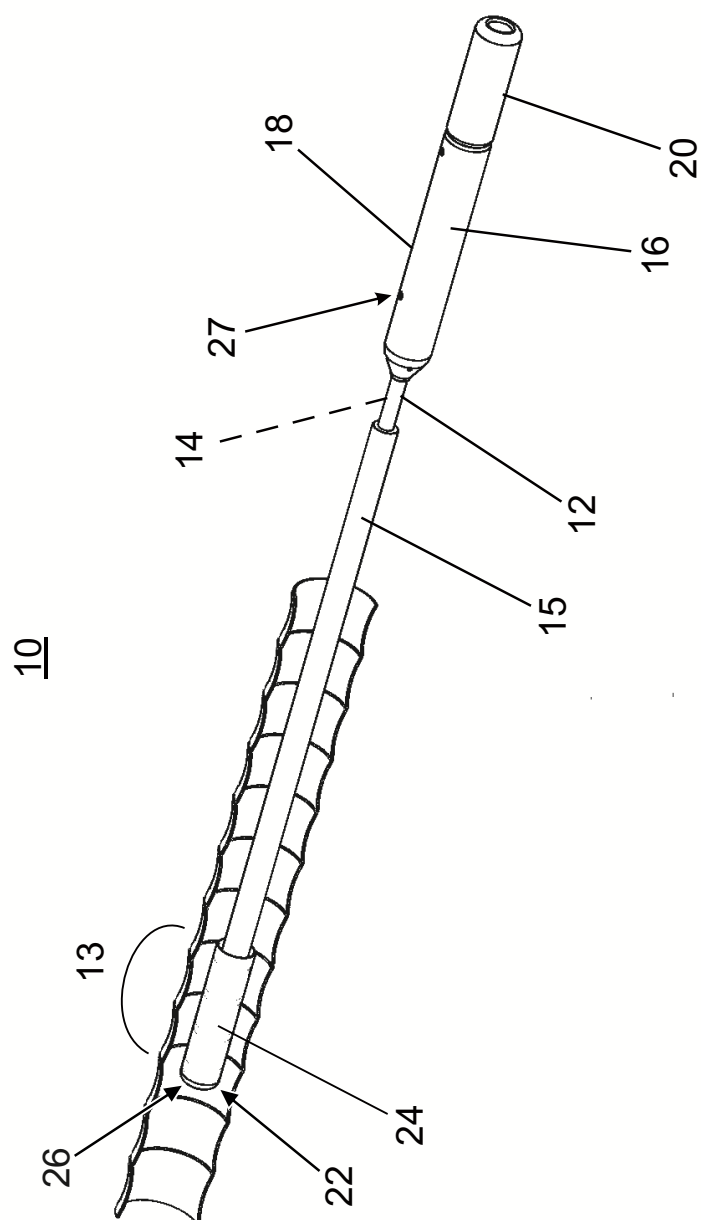


FIG. 6a

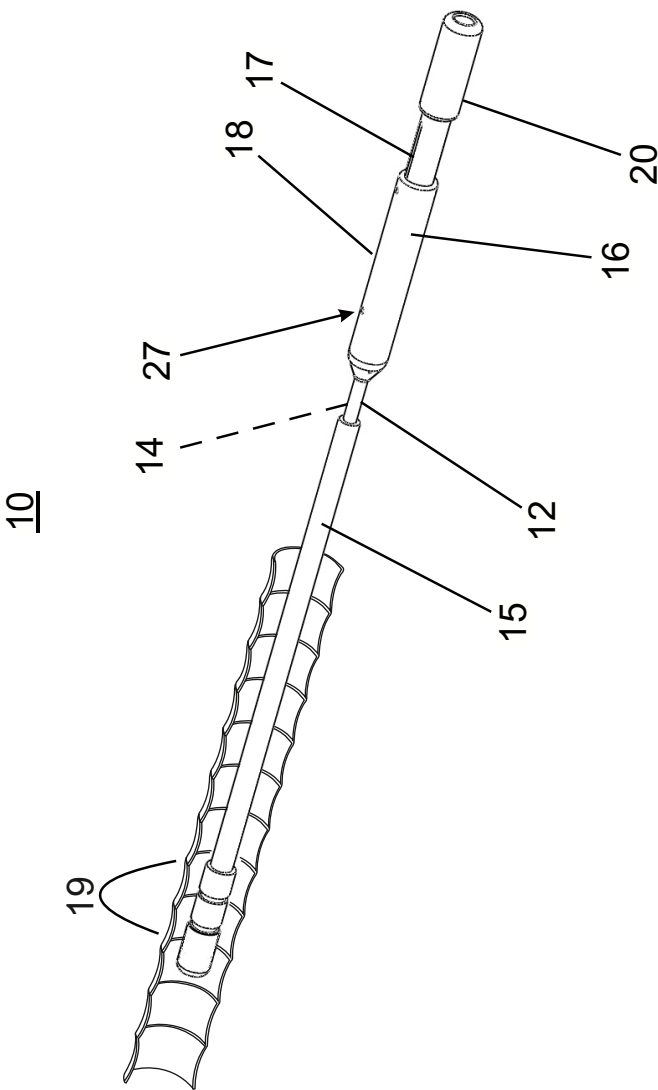


FIG. 6b

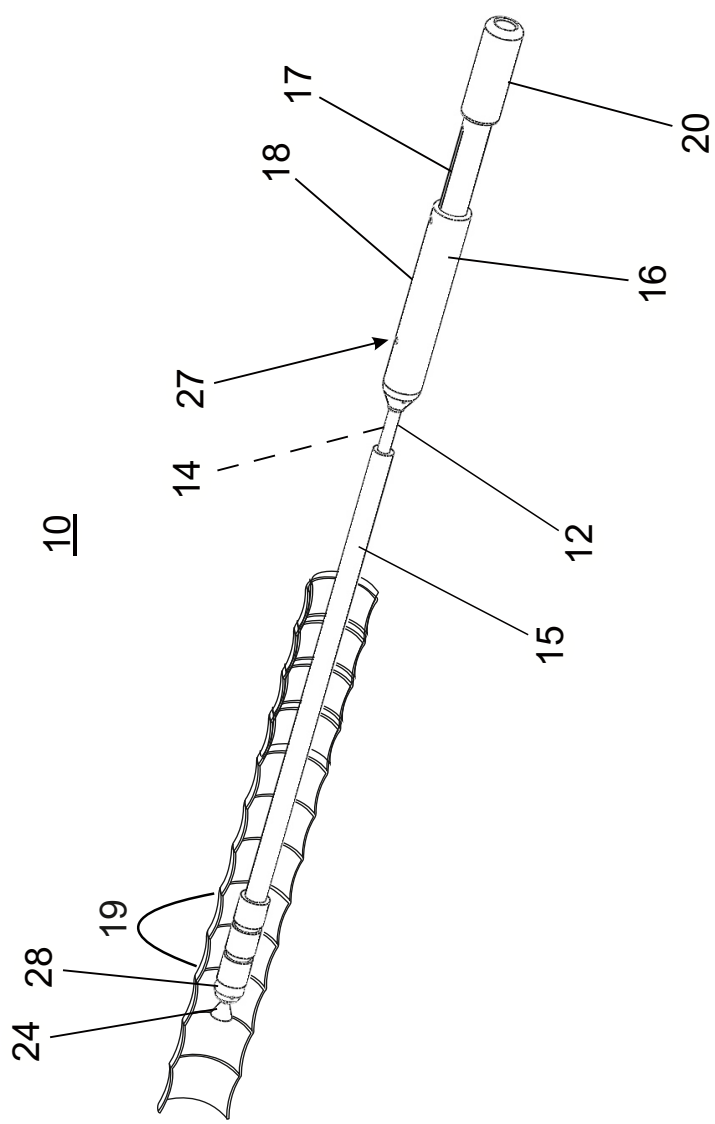


FIG. 6c

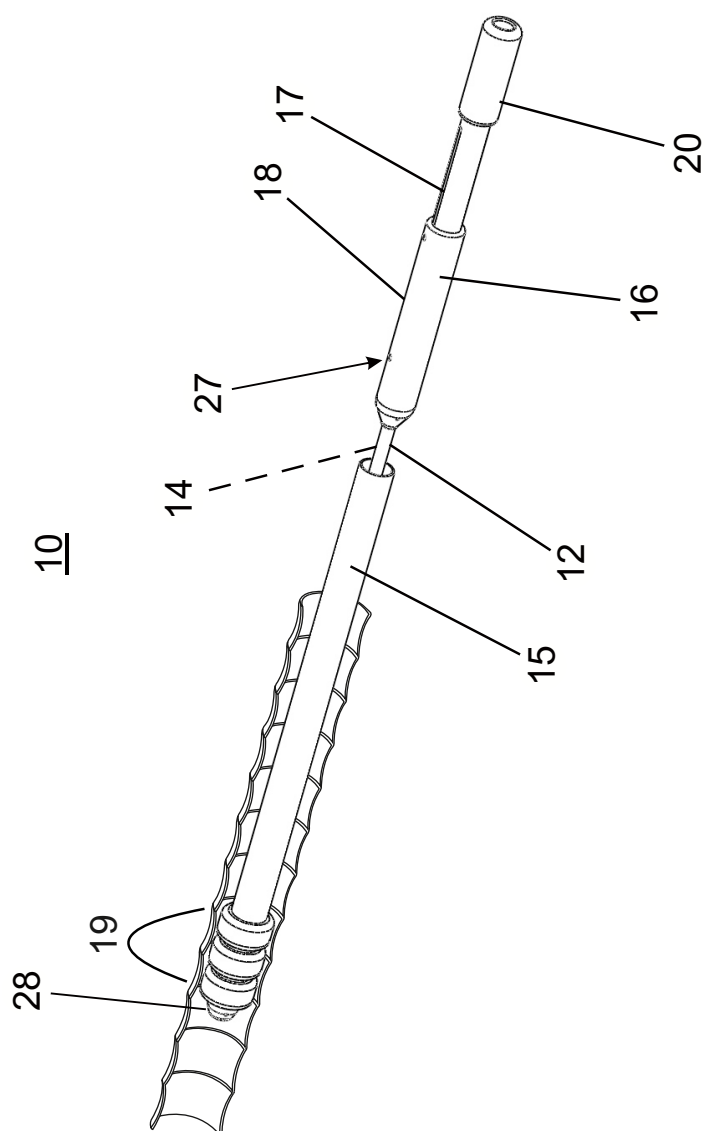


FIG. 6d

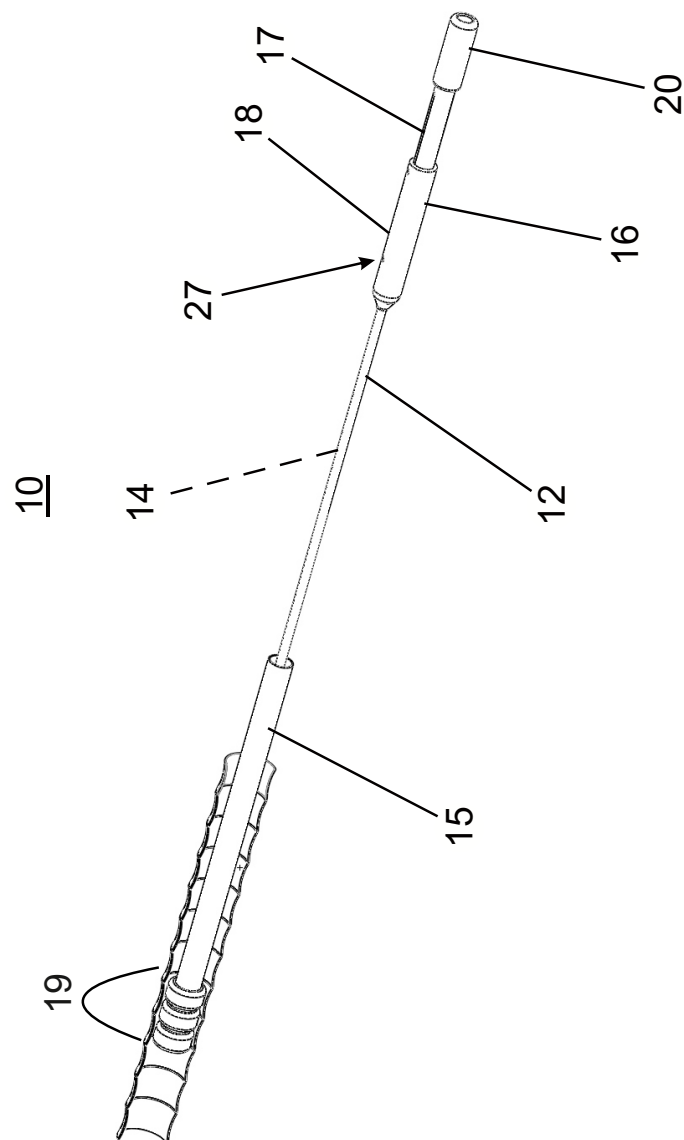


FIG. 6e

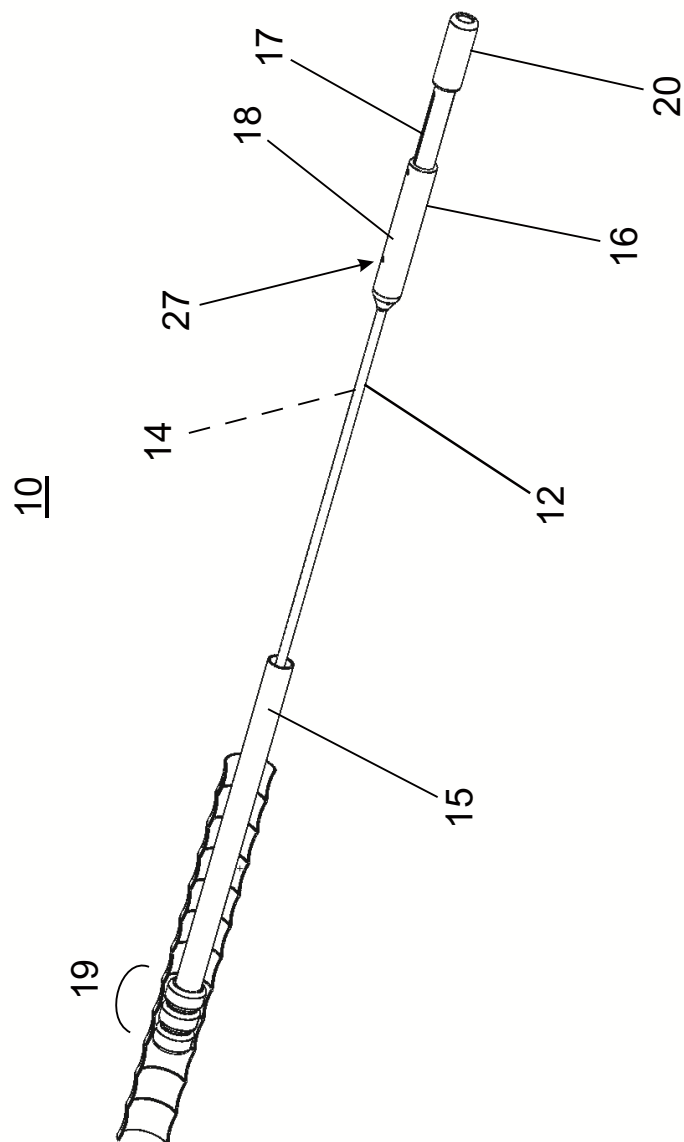


FIG. 6f

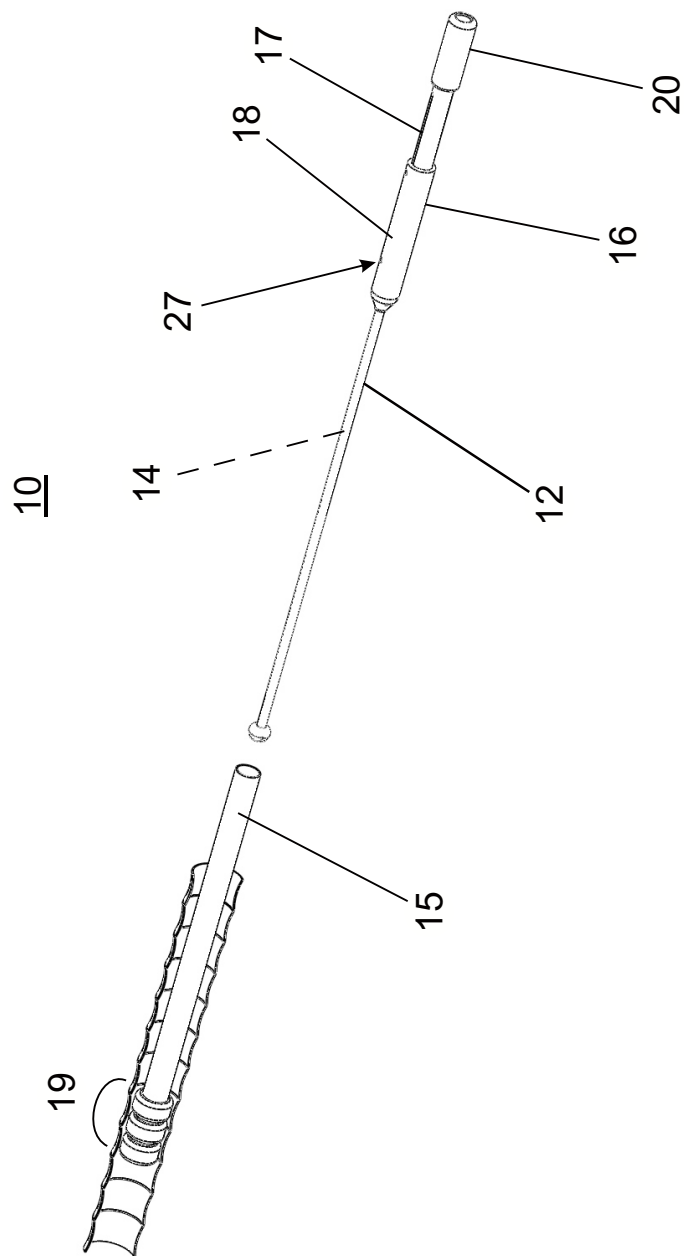


FIG. 6g

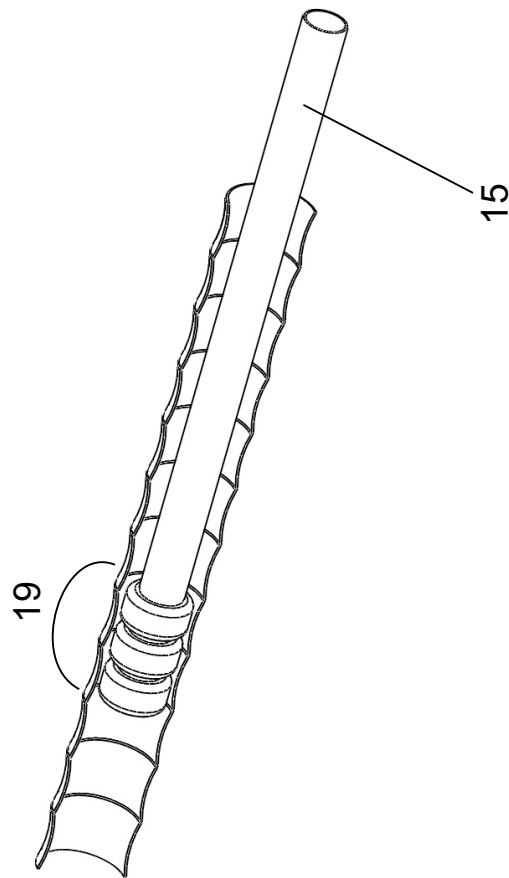


FIG. 6h

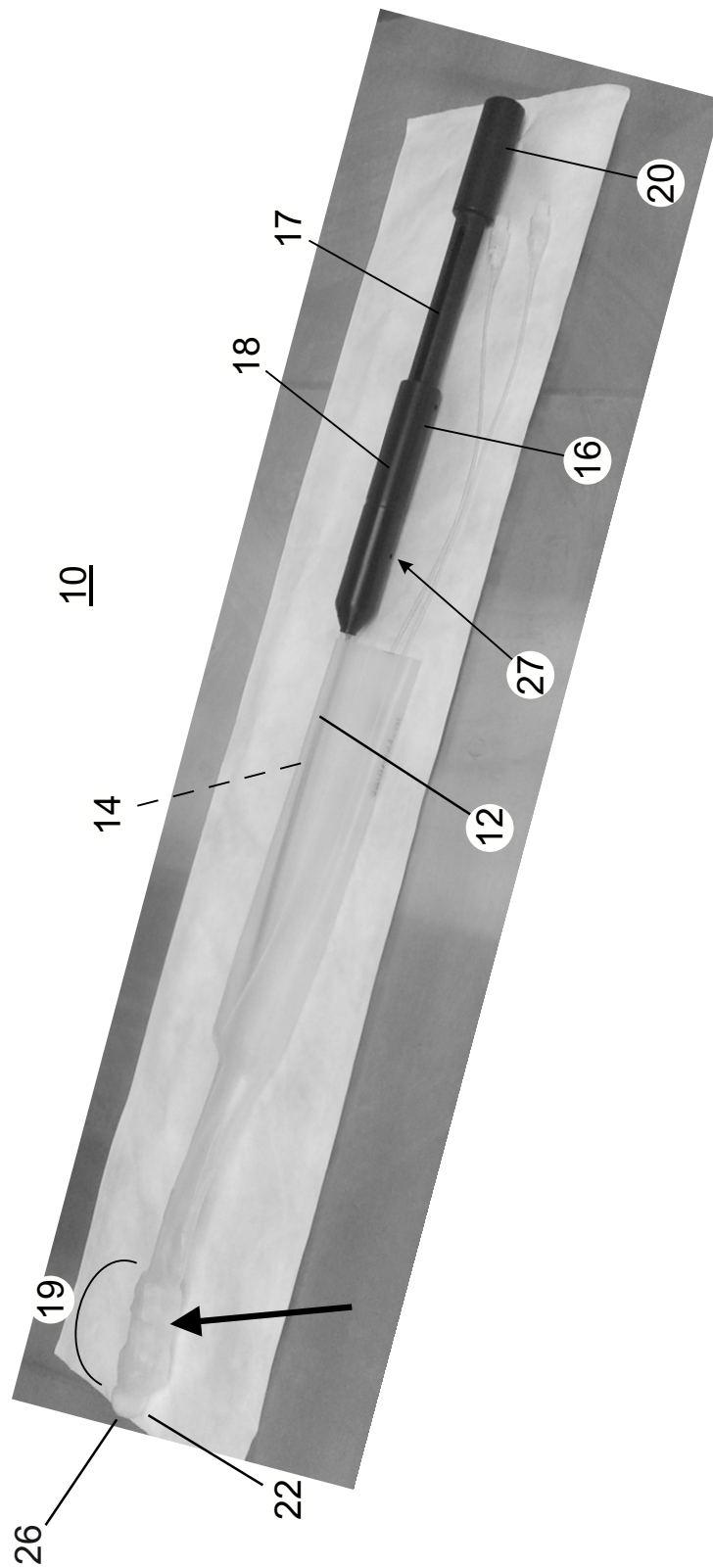


FIG. 7

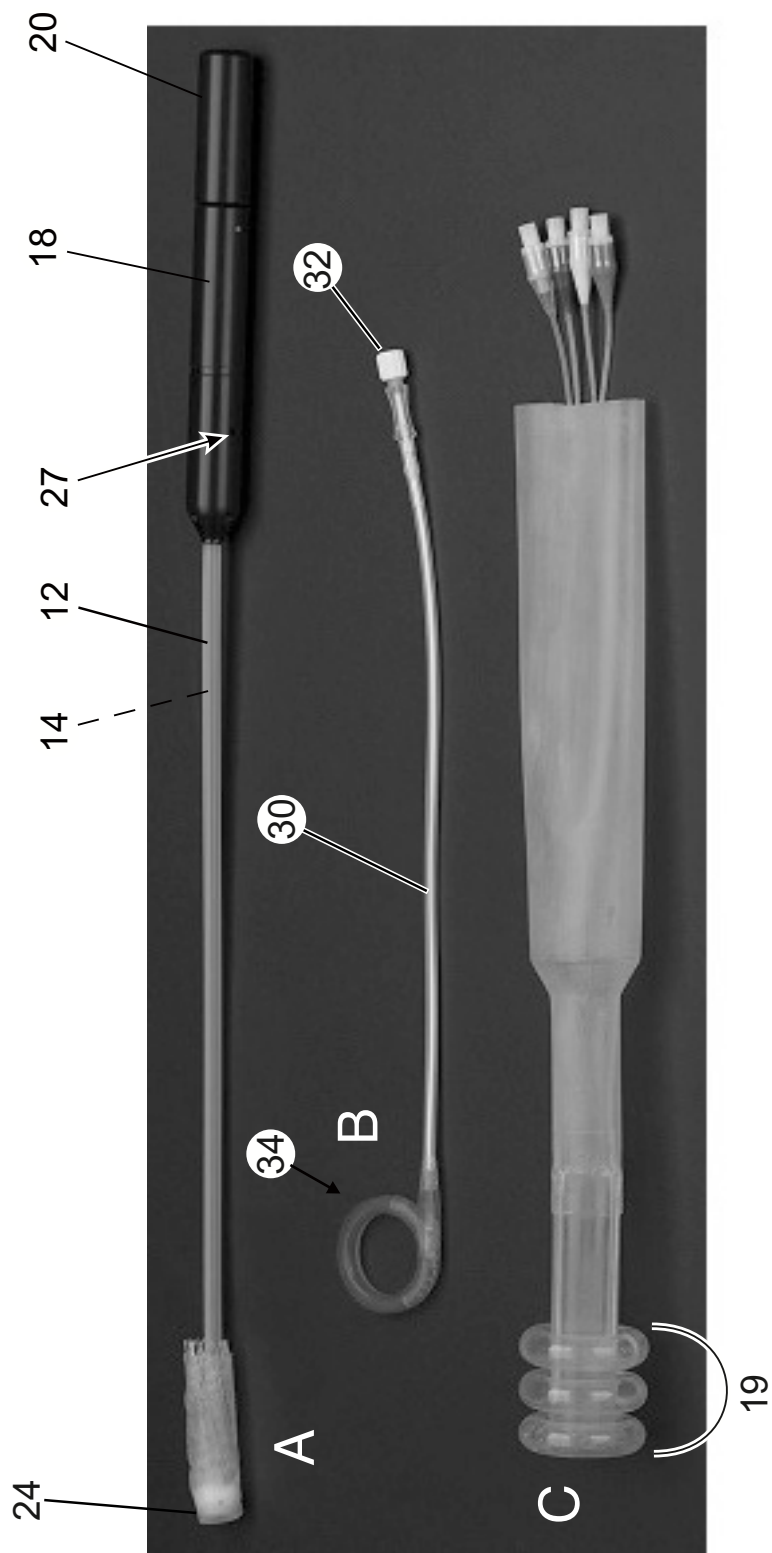


FIG. 8