



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 756**

51 Int. Cl.:
A61M 25/00 (2006.01)
A61B 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04778249 .5**
96 Fecha de presentación : **14.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1648548**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Dispositivos médicos.**

30 Prioridad: **18.07.2003 US 488644 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

73 Titular/es: **Boston Scientific Limited**
P.O. Box 1317, Seaston House, Hastings
Christ Church, BB

72 Inventor/es: **Dao, Kinh-Luan;**
Liu, Changdeng;
Mather, Patrick;
Sahatjian, Ronald, A. y
Zhong, Sheng-Ping

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 310 756 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos médicos.

5 Campo técnico

La invención se refiere a catéteres médicos.

Antecedentes

10

El organismo incluye diversos vasos sanguíneos, por ejemplo, arterias. Algunas veces, una parte de pared de un vaso sanguíneo se estira y se vuelve más fina de tal manera que el vaso sanguíneo desarrolla abombamiento, o un aneurisma. Un aneurisma es potencialmente peligroso ya que puede romperse y abrirse, provocando así que el vaso sangre. La hemorragia puede dar como resultado un accidente cerebrovascular (por ejemplo, en un aneurisma cerebral) o la muerte.

15

Un método para tratar un aneurisma es rellenar el aneurisma. Por ejemplo, el aneurisma puede rellenarse con bobinas o trenzas enrolladas helicoidalmente, algunas veces denominadas dispositivos vasooclusivos. Los dispositivos vasooclusivos pueden potenciar la formación de un coágulo y una masa que rodea a los dispositivos que rellenan y sellan el aneurisma. Como resultado, la pared debilitada del vaso no queda expuesta, por ejemplo, a la tensión arterial pulsante en el vaso, y puede reducirse la posibilidad de rotura del aneurisma.

20

Los dispositivos vasooclusivos pueden colocarse en un aneurisma mediante técnicas endovasculares usando un hilo guía y un catéter. En primer lugar, se dirige el hilo guía a través del organismo y hasta el aneurisma. A continuación, se desliza el catéter sobre el hilo guía colocado y se sigue hasta el aneurisma, por ejemplo, en la boca del aneurisma, y se retira el hilo guía. Los dispositivos vasooclusivos pueden colocarse entonces a través de una luz del catéter y en el interior del aneurisma.

25

El documento US 2002/142119 A1 da a conocer un catéter médico según el preámbulo de la reivindicación 1. Se usan fibras ópticas conectadas a una fuente luminosa controlada tal como un láser o calentamiento resistivo de ligamentos de películas para calentar la punta del catéter que comprende un material compuesto con memoria de forma para provocar un cambio de forma.

30

El documento US 6 358 238 B1 da a conocer un catéter que tiene una parte de punta distal que puede expandirse desde un primer diámetro que se aproxima a un perfil cónico hacia un segundo diámetro que se aproxima a un diámetro nominal de la parte de eje distal. La expansión de la parte de punta distal se logra mediante la aplicación de presión. Además de la presión, la parte de punta distal puede expandirse usando polímeros con memoria de forma.

35

El documento US 6 149 664 A da a conocer un introductor para retener un implante situado dentro de un dispositivo de colocación de implantes que tiene un empujador para desplazar el implante que incluye un tubo y un elemento de sujeción. El interior del tubo define un conducto para guiar el movimiento del empujador. El elemento de sujeción está compuesto por un material con memoria de forma dispuesto en el conducto alrededor del empujador. El elemento de sujeción funciona normalmente para agarrar el empujador para sujetarlo en su posición con respecto al tubo y funciona además en respuesta a una temperatura elevada para liberar el empujador para su movimiento con respecto al tubo. El elemento de sujeción puede formarse de manera solidaria con el tubo y puede comprender al menos un pliegue o anillo anular que rodea el tubo. El tubo tiene forma cónica para ser más estrecho en su extremo distal y puede formarse a partir de un material de polímero con memoria de forma.

40

45

Sumario

50

La invención se refiere a un catéter médico tal como se define en la reivindicación 1.

Las realizaciones ventajosas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes 2 a 12.

55

En un aspecto, la invención se caracteriza por un catéter que tiene una parte, por ejemplo, una parte distal, que incluye un polímero con memoria de forma. El catéter puede colocarse en un sitio objetivo, por ejemplo, cerca de un aneurisma, en una primera configuración; y en el sitio objetivo, la parte del catéter puede cambiarse a una segunda configuración diferente. Por ejemplo, el catéter puede colocarse con la parte distal en una posición recta, y posteriormente puede cambiarse la parte distal a una configuración doblada que facilita la colocación de dispositivos vasooclusivos en el aneurisma.

60

La parte de polímero con memoria de forma permite colocar el catéter, por ejemplo, sin depender de un hilo guía para poner recto el catéter y/o sin deformarse por una vasculatura sinuosa. Tras cambiar la configuración, la parte de polímero con memoria de forma proporciona una vía estable (por ejemplo, no deslizante) para la colocación de los dispositivos vasooclusivos. Al permanecer de manera fija en la configuración cambiada predeterminada, el catéter reduce la posibilidad de pandeo u otras fuerzas que pueden ejercer una tensión sobre el aneurisma.

65

ES 2 310 756 T3

En otro aspecto, la invención se caracteriza por un catéter médico que incluye un elemento tubular que tiene una primera parte que incluye un polímero con memoria de forma.

Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características. La primera parte es una parte distal del elemento tubular, o la parte más distal del elemento tubular. El elemento tubular tiene un cuerpo que incluye un polímero diferente del polímero con memoria de forma. Un extremo del cuerpo puede estar conectado a un extremo de la primera parte. La primera parte rodea una parte del cuerpo.

El polímero con memoria de forma puede incluir, por ejemplo, polinorborneno, policaprolactona, polieno, nailon, policicloocteno (PCO), una combinación de policicloocteno y caucho de estireno-butadieno, poliuretano, copolímeros de poliuretano, y/o un poli(acetato de vinilo)/poli(fluoruro de vinilideno).

El catéter puede estar en forma de un catéter de calibre 5 French o más pequeño.

La primera parte puede incluir un material radioopaco, un material visible mediante formación de imágenes por resonancia magnética y/o un agente de contraste por ultrasonidos.

Otros aspectos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción de las realizaciones preferidas de la misma y a partir de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es una ilustración de una realización de un método para tratar un aneurisma.

La figura 2A es una ilustración de una realización de un catéter en una posición generalmente recta; y la figura 2B es una ilustración del catéter de la figura 2A en una posición doblada.

La figura 3A es una ilustración de una realización de un catéter en una posición generalmente recta; y la figura 3B es una ilustración del catéter de la figura 3A en una posición doblada.

Descripción detallada

Haciendo referencia a la figura 1, se muestra un método 20 para tratar un aneurisma 22. El método 20 incluye colocar un hilo guía 24 (por ejemplo, un hilo guía dirigitivo) en un aneurisma 22 usando técnicas endovasculares convencionales (flecha A). A continuación, se hace pasar un catéter 26 sobre el hilo guía 24, y se hace avanzar cerca del aneurisma 22 (flecha B). El catéter 26 incluye un cuerpo 32 y una parte distal 28 que incluye un polímero con memoria de forma que está configurado para recordar una configuración predeterminada. Durante el avance del catéter 26, la parte distal 28 está en una configuración generalmente recta (por ejemplo, colineal con el cuerpo 32), lo que permite que el catéter siga fácilmente una trayectoria vascular sinuosa. Entonces se retira el hilo guía 24 (por ejemplo, se extrae de manera proximal, flecha C). A continuación, se cambia la parte distal 28 de la configuración recta a la configuración predeterminada (tal como se muestra, una configuración doblada). Entonces se introduce la parte distal 28 en el aneurisma 22, y se introducen bobinas vasooclusivas 30 a través del catéter 26 y hacia el aneurisma, según métodos convencionales.

El catéter 26 es generalmente un tubo alargado que tiene una o más luces. Haciendo referencia a las figuras 2A y 2B, el catéter 26 incluye generalmente un cuerpo 32 y una parte distal 28. El cuerpo 32 puede ser un eje de catéter convencional compuesto por polímeros biocompatibles, convencionales, tal como se describe, por ejemplo, en el documento U.S.S.N. 09/798.749, presentado el 2 de marzo de 2001, y titulado "Multilayer Medical Balloon", publicado como documento US 2002/0165523 el 7 de noviembre de 2002. Tal como se muestra, la parte distal 28 es un tubo extruido que tiene una parte cónica. En algunas realizaciones, haciendo referencia a las figuras 3A y 3B, la parte distal 28 es una funda que se ajusta sobre una parte distal del cuerpo 32. El cuerpo 32 puede tener un extremo distal cónico. La parte distal 28 puede estar unida al cuerpo 32, por ejemplo, mediante soldadura por láser, pegado con una resina epoxídica, unión por fusión o termocontracción. En otras realizaciones, la parte distal 28 puede ser un recubrimiento de un polímero con memoria de forma aplicado al cuerpo 32, por ejemplo, mediante inmersión del cuerpo en una disolución que contiene un polímero con memoria de forma. La parte distal 28 puede tener, por ejemplo, de aproximadamente seis a aproximadamente diez pulgadas de largo.

La parte distal 28 incluye uno o más polímeros con memoria de forma (SMP). Los polímeros con memoria de forma adecuados incluyen elastómeros que muestran transiciones de fusión o vítreas a temperaturas que están por encima de la temperatura corporal, por ejemplo, a aproximadamente de 40 a 50°C, y seguras para su uso en el organismo. Los ejemplos de polímeros incluyen poliuretanos con memoria de forma (disponibles de Mitsubishi), polinorborneno (por ejemplo, Norsorex (Mitsubishi)), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(cloruro de vinilo), polietileno (por ejemplo, polietileno cristalino), poliisopreno (por ejemplo, trans-poliisopreno), copolímero de estireno-butadieno, cauchos o polímero fotoreticulable que incluye colorante azoico, compuestos zwitteriónicos y otros materiales fotocromáticos (tal como se describe en Shape Memory Materials, Otsuka y Wayman, Cambridge University Press, 1998). Otros polímeros con memoria de forma incluyen plásticos con memoria de forma disponibles de Mnemo-Science GmbH Pauwelsstrasse 19, D-52074 Aquisgrán, Alemania. Los materiales pueden ser bioabsorbibles o no bioabsorbibles. Pueden usarse mezclas de materiales poliméricos con memoria de forma.

ES 2 310 756 T3

En algunas realizaciones, el polímero con memoria de forma está reticulado y/o es cristalino. El grado de reticulación y/o cristalinidad es suficiente para resistir una relajación de tensión o fluencia excesiva, por ejemplo, tras calentar el polímero. La reticulación también puede controlarse para ajustar la temperatura de transición vítrea o de fusión y el intervalo de temperatura de transición. En algunos casos; es deseable un intervalo de transición estrecho, por ejemplo de 10°C, 5°C o menos. La reticulación puede lograrse mediante la aplicación de radiación, tal como haz de electrones, radiación UV, gamma, de rayos x o mediante técnicas de reticulación química activada por calor (por ejemplo, con peróxidos). En algunas técnicas de reticulación por radiación, no es necesario calentar sustancialmente el polímero para lograr la reticulación.

Tal como se observó anteriormente, el polímero con memoria de forma puede mostrar propiedades de memoria de forma de tal manera que puede configurarse para recordar, por ejemplo, para cambiar a, una configuración o forma predeterminada. En algunas realizaciones, el polímero con memoria de forma se conforma o configura en una forma primaria (por ejemplo, libre de tensión) durante la reticulación. Por ejemplo, la parte distal 28 puede reticularse en una configuración doblada. Posteriormente, puede conformarse el polímero en una forma temporal, por ejemplo, calentando el polímero hasta un punto de reblandecimiento (por ejemplo, T_f o T_g), deformando el polímero y enfriando el polímero hasta por debajo de un punto de reblandecimiento. Cuando posteriormente se calienta el polímero hasta por encima de la temperatura de reblandecimiento, el polímero puede recuperar su forma primaria.

El polímero se combina para incluir un material, tal como partículas magnéticas, que es susceptible de calentarse por efectos magnéticos, tales como efectos de histéresis. Puede imponerse un campo magnético sobre el cuerpo de la endoprótesis mediante una fuente sobre un catéter o fuera del cuerpo. Las partículas magnéticas adecuadas están disponibles como el sistema Smartbond™ de Triton Systems, Inc., Chelmsford, MA. El calentamiento por efectos magnéticos se trata en la patente estadounidense número 6.056.844.

En general, el tamaño y la configuración del catéter 26 no están limitados. En algunas realizaciones, el catéter 26 está en forma de un catéter de calibre 5 French o más pequeño, por ejemplo, un catéter de calibre 4 French, 3 French, 2 French o 1 French. El catéter 26 puede tener una longitud, por ejemplo, de aproximadamente 240 cm a aproximadamente 3,5 metros. Los ejemplos de catéteres incluyen catéteres para aneurismas, catéteres guía, catéteres para urología y microcatéteres (todos disponibles de Boston Scientific Corp., Natick, MA).

El ángulo en el que puede doblarse la parte distal 28 con respecto al cuerpo 32 también puede variar. En algunos casos, el ángulo (ϕ) definido por la parte distal 28 y el cuerpo 32 (figura 2B) está entre aproximadamente 20° y aproximadamente 180°. Por ejemplo, el ángulo (ϕ) puede ser mayor o igual a aproximadamente 20°, 40°, 60°, 80°, 100°, 120°, 140° o 160°; y/o menor o igual a aproximadamente 180°, 160°, 140°, 120°, 100°, 80°, 60° o 40°.

En algunas realizaciones, la parte distal 28 contiene un material radioopaco, un material que es visible mediante formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) y/o un agente de contraste por ultrasonidos. Los materiales o el agente permiten seguir y monitorizar el catéter 26, por ejemplo, mediante fluoroscopia de rayos X, IRM o formación de imágenes por ultrasonidos. Los ejemplos de materiales radioopacos incluyen tantalito, tungsteno, platino, paladio u oro. El material radioopaco, por ejemplo, en polvo, puede mezclarse con el polímero con memoria de forma. Alternativa o adicionalmente, puede situarse el material radioopaco, por ejemplo, una banda de material radioopaco, sobre el catéter 26 en posiciones seleccionadas, tales como, por ejemplo, adyacentes a la parte distal 28.

Los ejemplos de materiales visibles mediante IRM incluyen aleaciones de metales no ferrosos que contienen elementos paramagnéticos (por ejemplo, disprosio o gadolinio) tales como terbio-disprosio, disprosio, y gadolinio; bandas metálicas no ferrosas recubiertas con una capa de óxido o de carburo de disprosio o gadolinio (por ejemplo, Dy_2O_3 o Gd_2O_3); metales no ferrosos (por ejemplo, cobre, plata, platino u oro) recubiertos con una capa de material superparamagnético, tal como $MgFe_2O_4$, $MnFe_2O_4$, $CoFe_2O_4$ o Fe_3O_4 nanocristalino; y partículas nanocristalinas de los óxidos de metales de transición (por ejemplo, óxidos de Fe, Co, Ni). Pueden mezclarse polvos de materiales visibles mediante IRM con el polímero con memoria de forma.

El agente de contraste por ultrasonidos puede ser cualquier material que potencia la visibilidad durante la formación de imágenes por ultrasonidos. Un agente de contraste por ultrasonidos puede incluir una suspensión que tiene atrapadas burbujas de tamaño suficiente para desviar las ondas sonoras.

La parte distal 28 puede incluir un fármaco o un agente terapéutico. Por ejemplo, la parte distal 28 puede incluir un agente antitrombótico, tal como heparina, para reducir la coagulación sobre el catéter. Otros ejemplos de fármacos o agentes terapéuticos se describen en el documento U.S.S.N. 10/232.265, presentado el 30 de agosto de 2002 publicado como documento US 2003/0185895 el 3 de octubre de 2003.

En algunos casos, el catéter puede conformarse en una forma deseada por un usuario (tal como un médico) en el momento de un procedimiento, por ejemplo, usando calor (vapor). Las propiedades de memoria de forma pueden usarse para conferir una forma predeterminada, que puede probar el usuario. Si la forma predeterminada no es la adecuada (por ejemplo, no es satisfactoria), el usuario puede calentar el material con memoria de forma del catéter fuera del organismo y volver a dar forma al catéter (por ejemplo, usando vapor o agua caliente) para dar una segunda forma predeterminada.

ES 2 310 756 T3

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

Ejemplo 1

5 El siguiente ejemplo muestra un método de fabricación de un catéter que tiene una parte que incluye una combinación de policicloocteno/caucho de estireno-butadieno, una combinación de polímeros con memoria de forma. El policicloocteno y las combinaciones de polímeros con memoria de forma se describen en el documento U.S.S.N. 10/683.559, titulado "Crosslinked Polycyclooctene" publicado como documento US 2004/0122184 el 24 de junio de 2004, y el documento U.S.S.N. 10/683.558, titulado "Blends of Amorphous and Semicrystalline Polymers Having

10 Shape Memory Properties" publicado como documento US 2004/0122174 el 24 de junio de 2004, ambos presentados el 10 de octubre de 2003.

Para formar la combinación, se combinaron los polímeros. Se cortó el caucho de estireno-butadieno en un molino de tipo Willy hasta 1-2 mm de malla. Se mezclaron el caucho y el policicloocteno en una proporción del 65% en peso de policicloocteno y el 35% en peso de caucho de estireno-butadieno, y se hicieron pasar por una mezcladora en seco durante aproximadamente 30 minutos. Después se puso la mezcla en una mezcladora Bra con dos cabezales de doble husillo que giraban a 20-25 rpm a 100°C. Después se puso la mezcla combinada en un baño de agua a temperatura ambiente y se granuló.

15

20 A continuación, se extruyeron los gránulos. Se extruyeron los gránulos (aproximadamente 500 gramos) en una extrusora Davis Standard (de 3/4 a una pulgada) que funcionaba con una temperatura de alimentación de aproximadamente 50°C, una segunda zona a aproximadamente 65°C, una tercera zona a aproximadamente 80°C, y una temperatura de cabezal de boquilla de aproximadamente 80°C. Se extruyeron los gránulos a través de una boquilla tubular y usando aire para ayudar a mantener la permeabilidad de la luz del tubo extruido. Se alimentó el tubo extruido a un baño de

25 agua a temperatura ambiente y se cortó en la longitud (por ejemplo, aproximadamente 15,24 cm (6 pulgadas)). El tubo puede tener, por ejemplo, un DE de 0,0762 cm (0,0305 pulgadas) y un DI de 0,0686 cm (0,027 pulgadas).

A continuación, se puso el tubo de polímero con memoria de forma (por ejemplo, aproximadamente 5 cm) en una parte distal de un catéter. El catéter tenía un hilo guía situado a través de la luz del catéter. Se fijó el catéter a una máquina de enfundar equipada con elementos de sujeción móviles y calentables. A continuación, se puso un tubo termocontráctil (disponible de Zeus o Target) sobre el tubo de polímero con memoria de forma. Se calentaron los elementos de sujeción hasta de aproximadamente 175°C a aproximadamente 200°C y se movieron a una velocidad de 13,5-17 cm/min para contraer el tubo termocontráctil y para fijar el tubo con memoria de forma al catéter. Normalmente, sólo se necesita un paso de los elementos de sujeción. En algunos casos, cuanto mayor es la concentración del caucho de estireno-butadieno en la combinación, mayor temperatura se necesita; por ejemplo, se calentó una combinación que incluía el 35% en peso de estireno-butadieno hasta aproximadamente 195°C.

30

35

Después, se retiró el catéter de la máquina de enfundar, y se separó el tubo termocontráctil del catéter bajo un microscopio.

40

Después se le dio forma al catéter, por ejemplo, para dar una curva (por ejemplo, con forma de J) o una línea recta. Puede situarse un mandril de conformación en la luz del catéter.

Después se envió el catéter a una instalación (tal como Steris Isomedix) para su reticulación con radiación gamma. Dependiendo del espesor de la parte de polímero con memoria de forma, se irradió la parte de polímero con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 megarads. Para los microcatéteres, se irradió aproximadamente 1 megarad.

45

Ejemplo 2

50 Se preparó una disolución de polímero con memoria de forma disolviendo quince gramos de polinorborneno (Nosorex, de Mitsubishi) y tres gramos de Kraton 1650 G (GLS Corp.) en 500 ml de xileno. Se calentó la disolución hasta aproximadamente 70°C y se agitó sobre una placa de agitación magnética con un ajuste bajo (aproximadamente 50 rpm) durante aproximadamente 30 minutos.

55 Se insertó un mandril curvado en un catéter (catéter Imager (urología) o catéter Renegade (neurología), disponibles de Boston Scientific Corp.) para proporcionar un catéter curvado. Se sumergió el catéter curvado, de aproximadamente 15,24-25,4 cm (aproximadamente 6-10 pulgadas) en la disolución con memoria de forma. Dependiendo de la velocidad a la que se retiró el catéter de la disolución, se cree que el espesor del polímero con memoria de forma está entre aproximadamente 0,0025-0,0127 cm (0,001-0,005) pulgadas de espesor. Se secó al aire el catéter durante aproximadamente veinte minutos. Después se retiró el mandril.

60

Se puso recto el catéter curvado sumergiendo el catéter en un baño de agua a 50°C.

El catéter recto puede devolverse a su forma curvada calentando el catéter por encima de la temperatura corporal, por ejemplo, 45-50°C.

65

Otras realizaciones están dentro de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Catéter médico que comprende:

un elemento tubular que comprende un cuerpo (32) y una primera parte (28) que comprende un polímero con memoria de forma, estando adaptada la primera parte (28) para cambiar a una configuración doblada, **caracterizado** porque la primera parte (28) comprende además un material susceptible de calentarse por efectos magnéticos para calentar dicho polímero con memoria de forma para cambiar la primera parte (28) a dicha configuración doblada.

2. Catéter según la reivindicación 1, en el que la primera parte es una parte distal del elemento tubular.

3. Catéter según la reivindicación 1, en el que la primera parte es la parte más distal (28) del elemento tubular.

4. Catéter según la reivindicación 1, en el que el polímero con memoria de forma comprende un material seleccionado del grupo que consiste en un polinorborneno, una policaprolactona, un policicloocteno, una combinación de policicloocteno/estireno-butadieno y un poli(acetato de vinilo)/poli(fluoruro de vinilideno).

5. Catéter según la reivindicación 1, en el que dicho material (28) comprende partículas magnéticas susceptibles de calentarse por efectos de histéresis.

6. Catéter según la reivindicación 1, en el que el cuerpo (32) comprende un polímero diferente del polímero con memoria de forma.

7. Catéter según la reivindicación 6, en el que un extremo del cuerpo (32) está conectado con un extremo de la primera parte (28).

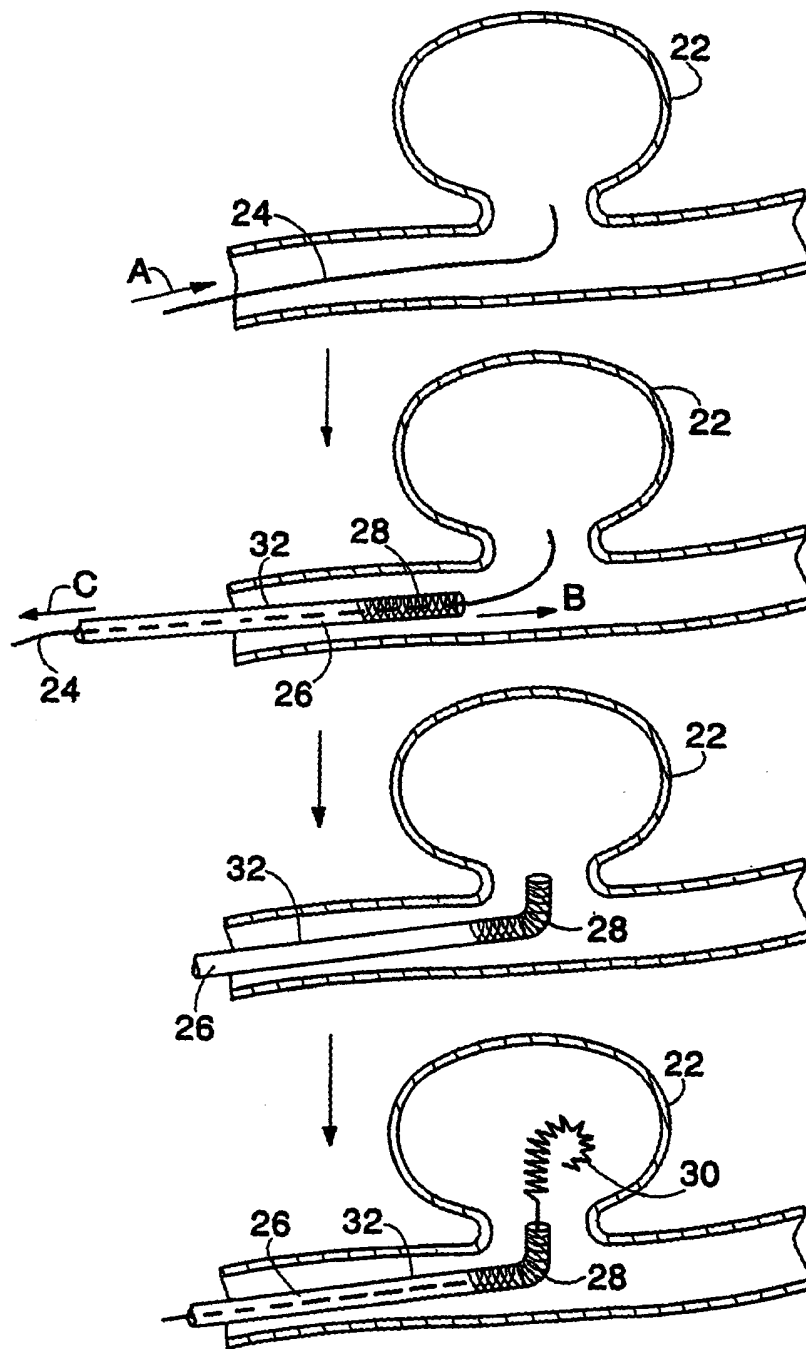
8. Catéter según la reivindicación 6, en el que la primera parte (28) rodea una parte del cuerpo (32).

9. Catéter según la reivindicación 1, en forma de un catéter de calibre 5 French o más pequeño.

10. Catéter según la reivindicación 1, en el que la primera parte (28) comprende además un material radioopaco.

11. Catéter según la reivindicación 1, en el que la primera parte (28) comprende además un material visible mediante formación de imágenes por resonancia magnética.

12. Catéter según la reivindicación 1, en el que la primera parte (28) comprende además un agente de contraste por ultrasonidos.



20

FIG. 1

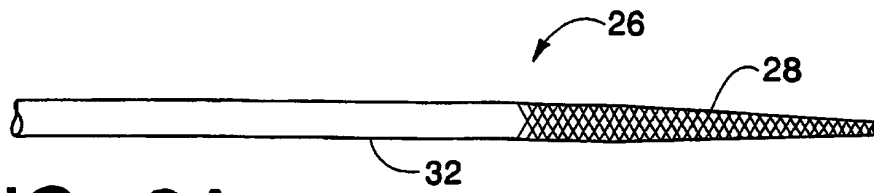


FIG. 2A

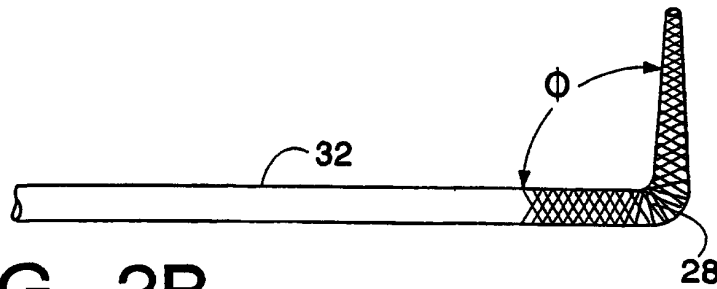


FIG. 2B

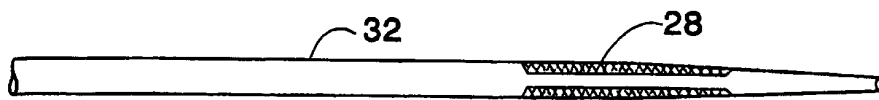


FIG. 3A

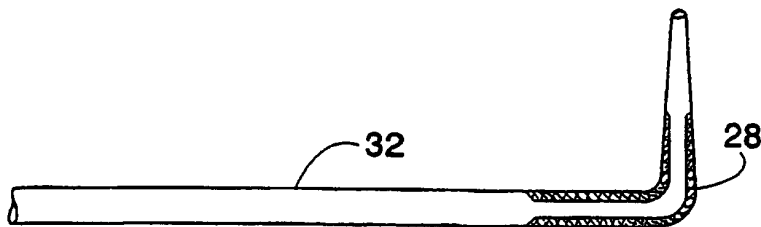


FIG. 3B