

P 3502963

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

(Missouri)

MALLINCKRODT MEDICAL, INC., St. Louis, US

35033

72942

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/04213
A nemzetközi bejelentés napja: 1994. 04. 12.
Nemzetközi közzététel száma: WO 94/23789
Nemzetközi közzététel kelte: 1994. 10. 27.
Elsőbbsége: 1993. 04. 13. (93201059.§) EP

Gyógyászati eszköz radioaktív sugárforrás testbe ültetésére

Kivonat

A találmány tárgya gyógyászati eszköz radioaktív sugárforrás testbe ültetésére, amely katéteren keresztül a testbe vezethető flexibilis vezeték⁽¹⁰⁾ és koaxiálisan a flexibilis vezetékhez⁽¹⁰⁾ csatlakoztatott vékonyfalú csőalakú tartályként kiképzett, radioaktív sugárforrást tömítet⁽¹²⁾ ten tartalmazó kapszulát⁽¹²⁾ foglal magában. A találmány szerint a kapszula⁽¹²⁾ titániumból készült.

(1. ábra) ✓



P9502963

35000

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Képviselő:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Budapest

(A)

Gyógyászati eszköz radioaktív sugárforrás testbe ültetésére

(Missouri)

MALLINCKRODT MEDICAL, INC., St. Louis, US

Feltaláló:

BORNEMAN Wim, Tuirjenhorn, NL

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/04213

A nemzetközi bejelentés napja: 1994. 04. 12.

Nemzetközi közzététel száma: WO 94/23789

Nemzetközi közzététel kelte: 1994. 10. 27.

Elsőbbsége: 1993. 04. 13. (93201059.8) EP

A találmány tárgya gyógyászati eszköz radioaktív sugárforrás testbe ültetésére, amely katéteren keresztül a testbe vezethető flexibilis vezeték és koaxiálisan a flexibilis vezetékhez csatlakoztatott vékonyfalú csőalakú tartályként kiképzett, radioaktív sugárforrást tömítetlen tartalmazó kapszulát foglal magában. Ilyen gyógyászati eszközt ismert az US 3 750 656 számú szabadalmi leírás. A leírás olyan vékonyfalú keskeny csőről ír, amely elülső végén zárt és amely bevezethető az emberi testbe. A cső hátulsó végrésze kívül marad a testen úgy, hogy a cső helyreillesztését követően a csőbe radioaktív anyagú sugárforrást helyezhetünk. Ennek az ismert eszköznek számos hátránya van, többek között használata kényelmetlen, a sugárforrás csupán pontatlanul pozicionálható, nincs lehetőség az eszközt

mélyen bejuttatni a testbe, és a műanyag sugárforrás takaró anyag alkalmazása nem illeszkedik a radioaktív sugárforrás felhasználásához.

A katéterezés a gyógyászatban rendkívüli módon népszerűvé vált és mindeddig szinte korlátlan lehetőségeket biztosít, hogy mélyen be tudjunk hatolni a páciens testébe. Azonban ezek a lehetőségek komolyan korlátozottak, ha például a fent említett USA szabadalmi leírásból megismerhetők gyógyászati eszközöket használjuk. Különösen számos olyan helyet, amelyet katéterrel el tudnánk érni, például számos belső emberi szervet nem tudunk az ismert megoldás szerinti eszközzel radioaktív sugárforrással közvetlenül kezelni.

Az US 4 861 520 számú szabadalmi leírás részben kiküszöböli a fenti berendezéssel kapcsolatos problémákat, és az emberi testbe radioaktív sugárforrás bevezetésére alkalmas olyan gyógyászati eszközt javasol, amely teljesíti az alábbi feltételeket:

- I. Lehetőség van a sugárforrásnak a kezelendő daganathoz viszonyított nagy pontosságú pozicionálására;
- II. A sugárforrás biztonságosan be van zárva a radioaktív sugárforrásnak ellenálló fémkapszulába, és
- III. A gyógyászati eszköz általában felhasználható, tehát alkalmazható olyan daganatok sugárterápiás kezelésénél is, amelyeket egyébként igen nehéz megközelíteni, különösen a tüdődaganatok valamint a vérutakon keresztül vagy perkután módon katéterezhető, tehát hozzáférhető belső szervekben keletkező daganatok esetében.

Az US 4 861 520 számú szabadalmi leírásban ismertetett gyógyászati eszköz flexibilis vezetékkel tartalmaz, amelyet katéteren keresztül be tudunk juttatni az emberi testbe, és amelynek elülső végén koaxiálisan kapszula helyezkedik el, amely előnyösen hermetikusan tömítetten irídium-192 anyagot tartalmaz olyan mennyiségben, amelynek kapacitása elegendő a gyógyászati kezeléshez. A kapszula vékonyfalú csőszerű tartályt tartalmaz, amelynek egyik vége tömítetten csatlakozik a flexibilis vezetékhez, másik vége pedig le van zárva és le van kerekítve.

A vezetéknek kellően flexibilisnek kell lennie ahhoz, hogy követni tudja a katéter nyomvonalát. A rugalmas kábelnek a kapszulával ellentétes végén olyan szilárd végrész van kiképezve, amelyen szükség esetén elhelyezhető a sugárforrás természetére vonatkozó összes lényeges információ. A kábel és a koaxiálisan ahhoz csatlakozó kapszula olyan méretű,

hogy az azt megelőzően a testbe bevezetett katéteren keresztül a kívánt helyre manőverezhető. Ennek igen nagy a fontossága, mivel a testben számos hely hozzáférhető katéterrel, például a testüregek vagy más helyek. A vezeték rugalmassága lehetővé teszi, hogy a sugárforrással egyébként nehezen elérhető testrészeket is elérjük, különösen a légrendszer mélyebben részeit, vagy más belső szerveket, például a májat és veséket, amelyeket katéterrel vagy a vér úton keresztül vagy perkután módon tudunk megközelíteni. A kábelhez koaxiálisan csatlakozó kapszula hossza lényeges fontosságú, mert a kapszulát fémből kell gyártani, ennek megfelelően merev egység.

A tartály hosszára vonatkozó fejlesztése közé tartozik a nemrég publikált WO 92/00776 számú szabadalmi leírás, amelynél radioaktív sugárforrásként egyetlen irídium-192 rudat használnak hagyományosan pellet alakú irídium-192 helyett, és az irídium-192 rudat dúsított irídium-191 besugárzásával állítják elő.

Az ismert szerkezetek hátrányául róható fel továbbra is, hogy több műveletet kell a "forró", tehát már a radioaktív sugárforrást magában foglaló kapszulával elvégezni. A veszélyes radioaktívan sugárzó anyagnak a műveletek során való kezelése hátrányosan befolyásolhatja a minőség ellenőrzést és csökkenti a precizitást ami az optimálist el nem érő minőségű termékek gyártásához vezet. Ilyen műveletekre például példa az egyes radioaktív pelletek vagy rudak radioaktivitás mérése, azoknak a kapszulába való becsomagolása a kapszula tömített lezárása, például lehegesztése, hogy bezárjuk a radioaktív anyagot valamint a "forró" kapszulának a hagyományos tesztelése, például annak gáztömörségre való megvizsgálása.

A találmánnyal célunk olyan gyógyászati eszköz létrehozása, amely az ismert és felsorolt eszközök kedvező tulajdonságainak megtartása mellett nem rendelkezik azok hátrányaival, kedvezőtlen hatásaival.

A kitűzött feladat megoldása során olyan gyógyászati eszközből indultunk ki, radioaktív sugárforrás testbe ültetésére, amely katéteren keresztül a testbe vezethető flexibilis vezeték és koaxiálisan a flexibilis vezetékhez csatlakoztatott vékonyfalú csőalakú tartályként kiképzett, radioaktív sugárforrást tömítetten tartalmazó kapszulát foglal magában. Ezt a találmány értelmében úgy fejlesztettük tovább, hogy a kapszula titániumból készült.

A rozsdamentes acéllal szemben, amelyet általában kapszula anyagaként alkalmazunk, a titánium kapszulát minden változtatás nélkül tudjuk az inaktív anyag burkolataként alkal-

mazni, lehetővé téve, hogy az inaktív anyag a kapszulán belül egy reaktorban termikus neutronokkal való besugárzás útján a kívánt radioaktív anyaggá váljon. Ennek következtében a titánium kapszulát megtölthetjük az inaktív anyaggal, majd megfelelő módon tömítetten lezárhatjuk és továbbíthatjuk a fent említett műveletekhez, azaz megvizsgálhatjuk gáztömörségét. Ezt követően a kapszulát besugározzuk, hogy inaktív tartalmát radioaktív anyaggá változtassuk, ily módon létrehozva a kívánt radioaktív sugárforrást. A besugárzott kapszulát a végső lépésben kötjük össze a flexibilis vezetékkel, melyet követően a kezünkben van a kívánt sugárzást biztosító gyógyászati eszköz.

Meglepetésszerűen úgy találtuk, hogy a besugárzott kapszula radioaktivitási tulajdonságai nem különböznek a betokozás nélküli inaktív anyag azonos körülmények között történő besugárzási műveletével nyert sugárforrás tulajdonságaitól úgy, hogy levonhattuk azt a következtetést, hogy a titánium kapszula egyáltalán nem befolyásolja a besugárzás eredményét. Ez teljesen más, ha a kapszula anyagául rozsdamentes acélt használunk. Az acél tudniillik 20 napján is hosszabb felezési idejű radioaktív izotópokat generál, amelyek interferenciába lépnek a radioaktív sugárforrással és így komolyan zavarják a kívánt gyógyhatást, és lehetetlenné teszik a radioaktív sugárforrással történő kezelést.

Ezen túlmenően úgy találtuk, hogy a titániumból készített kapszula kifogástalan merev és megbízható kapcsolatot képes a flexibilis vezetékkel, például hegesztés útján megvalósítani.

A kapszula hosszának a csökkentése érdekében és ezen keresztül az eszköznek a páciens testében való manőverezhetőségének javítása érdekében a kapszula tartályának előnyösen olyan nyitott vége van, amely tömítetten csatlakozik a flexibilis vezetékhez valamint egy lekerekített külső másik vége van. A kapszula alja mindössze 0,2 mm vastagságúra vékonyítható. Egy megfelelő kiviteli alak esetében a kapszula annak nyitott végét hermetikusan lezáró dugóval van ellátva, amely előnyösen a fent nevezett hegesztéssel van a flexibilis vezetékhez csatlakoztatva. Ennek a dugónak olyan keskenyebb középső része, van, amely benyúlik a tartály nyitott végébe és azt biztonságosan letömíti. Úgy találtuk, hogy ennek a vékony központi résznek mindössze 0,1 mm hosszúságúnak kell lenni ahhoz, hogy nagy biztonsággal elláthassa tömítési feladatát.

A flexibilis vezeték mechanikusan kellőképpen erős, de flexibilis anyagból, előnyösen rozsdamentes acélból készítjük. A kívánt flexibilitás elérése érdekében a kábelt előnyösen

szótt acélszál kötetből állítjuk elő. Annak biztosítására, hogy a találmány szerinti eszközzel az emberi testben egyébként nehezen hozzáférhető helyekre is elérjünk, elsősorban a légúti rendszer mélyebben elhelyezkedő részeihez vagy más belső szervekhez, a tartály külső átmérőjét valamint a flexibilis vezeték átmérőjét legfeljebb kb. 1,1 mm nagyságúra választottuk. Egy ilyen méretekkkel rendelkező eszköz könnyen bevezethető a testbe egy 1,3 mm belső átmérőjű katéteren keresztül. A csőszerű tartály falvastagságát figyelembe véve a tartály körülbelül 0,7 mm belső átmérőjű. Hogy kellő mennyiségű, radioaktív hatást biztosító sugárzó anyagot tudjon befogadni, kb. legalább 10 Curie radioaktivitású anyagot, a kapszula tartály hosszát optimalizálnunk kell, figyelemben tartva azt, hogy minél rövidebb minél merevebb a kapszula, a gyógyászati eszközt annál könnyebben tudjuk a páciens testében a kívánt helyre manőverezni.

A tartály hosszát érintő továbbfejlesztéseket, amelyeket a már említett WO 92/00776 számú szabadalmi leírás ismertet, a találmány szerinti gyógyászati eszköznél is alkalmazhatjuk. A kapszula radioaktív sugárforrásként több irídium-192 pelletet tartalmazhat, de a tartály hosszának minimalizálása érdekében célszerűen ilyen radioaktív anyagú egyetlen rudat tartalmaz. Ezen a módon 11,2 Curie aktivitású radioaktív sugárforrást tudunk megvalósítani, ha 0,7-3,8 mm belső méretekkkel rendelkező tartályú kapszulát alkalmazunk, vagy 13,6 Curie aktivitású radioaktív sugárforrást nyerünk, ha a kapszula tartályát 0,7 x 4,5 mm belső méretekkkel készítjük el.

A találmány ezen túlmenően a fent ismertetett gyógyászati eszközben használható kapszulára is vonatkozik, amely tömítetten radioaktív sugárforrás befogadására alkalmas és titániumból készült. Mint korábban leírtuk, a kapszulában elhelyezendő radioaktív sugárforrás előnyösen pelletekként vagy egyetlen rúdként előállított irídium-192 anyagot tartalmaz. Egy előnyös kiviteli alakban a kapszula irídium pelleteket, sajtolt irídiumport vagy egyetlen irídiumrudat tartalmaz, amelyből besugárzás útján hozzuk létre a radioaktív sugárforrást, azaz az irídium-192 anyagot. Mint előzőleg ismertettük az inaktív anyag, például irídium-191 besugárzását nem befolyásolja a kapszula titánium fala úgy, hogy nem befolyásolja hátrányosan a kész gyógyászati eszköz megfelelő működését. Az inaktív anyag előnyösen irídium-191 annak érdekében, hogy a lehető legkisebb méretűre tudjuk a kapszula tartály belső térfogatát kiképezni.

A találmány szerinti gyógyászati eszköz egy előnyös kiviteli alakja értelmében a kapszula hegesztéssel van a flexibilis vezetékhez csatlakoztatva.

A találmány szerinti gyógyászati eszköz egy további előnyös kiviteli alakja értelmében a tartálynak a flexibilis vezetékhez tömítetten csatlakoztatott nyitott vége és egy, lekerekített alakú zárt vége van.

Ugyancsak előnyös a találmány értelmében, ha a tartály nyitott végét előnyösen hegesztéssel a flexibilis vezetékhez csatlakoztatott dugó zárja le hermetikusan tömítetten.

A találmány szerinti gyógyászati eszköz egy további előnyös kiviteli alakja értelmében a flexibilis vezeték rozsdamentes acélból készült.

Előnyös a találmány értelmében továbbá, ha a tartály külső átmérője és a flexibilis vezeték átmérője legfeljebb 1,1 mm körüli.

Fentieken túlmenően ugyancsak előnyös a találmány értelmében, ha a radioaktív sugárforrás legalább megközelítőleg 10 Curie kapacitású.

Továbbá előnyös, ha a radioaktív sugárforrás irídium-192 pelleteket vagy egyetlen irídium-192 rudat tartalmaz.

A találmányt az alábbiakban a csatolt rajz segítségével ismertetjük részletesebben, amelyen az

1. ábra a gyógyászati eszköz egy előnyös kiviteli alakjának hosszmetszete, míg a kapszulának a vezetékhez való csatlakoztatása előtt a
2. ábrán az 1. ábra szerinti gyógyászati eszköz egy része, pontosan bekábelezett A részlete látható, és a
3. ábra a találmány szerinti gyógyászati eszköz egy további lehetséges kiviteli alakjának hosszmetszete, alkalmazása, használatra kész állapotban.

A találmány szerinti, radioaktív sugárforrást gyógyászati célra az emberi testbe bejuttató gyógyászati eszköz, amelynek csupán előnyös példakénti kiviteli alakját tüntettük fel a rajzon, nagy vonalakban olyan kialakítású és méretezésű, mint a már korábban említett WO 92/00776 számú szabadalmi leírásban ismertetett eszköz. A gyógyászati eszköz flexibilis 10 vezetékkel tartalmaz, amelynek hátsó végén 11 merev szakasz van kiképezve, valamint különálló 12 kapszulát tartalmaz, amely hegesztéssel erősíthető a flexibilis 10 vezeték elül-

ső végéhez. A flexibilis 10 vezetéket nagy számú rozsdamentes acélszálból szőtt pászma alkotja, és körülbelül 1,1 mm átmérőjű.

Inaktív irídium-191 anyagból készült egyetlen 14 rúd a 12 kapszulába van bezárva. A 12 kapszula olyan vékonyfalú csőalakú titánium tartály, amelynek elülső lekerekített 15 vége van, és másik, nyitott végét hasonlóképpen titániumból készült dugó zárja le. A dugónak kisebb átmérőjű, a csőalakú tartályba benyúló 16 első szakasza van, amely az inaktív anyagot a tartályban tartja, és szorosan illeszkedik a tartály 17 falához. A dugó 18 második része a 16 első résszel egy darabból van kiképezve, és külső végével vagy peremével a tartály 17 falának peremén fekszik fel, Mint az a 2. ábrán tisztán kivehető, a tartály pereme és fala körkörösén 19 varraton keresztül össze van hegesztve, például elektronsugaras hegesztéssel, lézerhegesztéssel vagy dörzshegesztéssel, így megbízható és hermetikus tömítést érünk el.

Az irídiumot tartalmazó kapszulát termikus neutronokkal reaktorban besugározzuk, melynek következtében a kapszulában irídium-192 anyagú radioaktív sugárforrás alakul ki. Ezt követően a 12 kapszula dugóját hegesztéssel hozzáerősítjük a flexibilis 10 kábel előre elkészített 13 elülső végéhez, ugyancsak például lézerhegesztéssel, elektronsugaras vagy dörzshegesztéssel.

A merev 12 kapszula külső méreteit tekintve igen szigorú követelményeket kell kielégítenünk annak érdekében, hogy az emberi test mélyebben elhelyezkedő szerveit, részeit is el tudjuk érni a javasolt gyógyászati eszközökkel, katéterbe való bevezetés útján. A cső alakú tartály külső hossza kb. 5,0 mm, 15 lekerekített végétől a dugó 18 második része peremének hátsó éléig, azaz a 10 kábel preparált végének végéig, és külső átmérője megközelítőleg 1,1 mm, ami optimális méretnek tekinthető, mert ezekkel a méretekkal biztosítani tudjuk a szükséges helyet a kellő mennyiségű radioaktív anyag, például az egyetlen irídium-192 rúd számára, amellyel így 11,2 Curie aktivitású sugárforrást nyerünk. A kapszula tartály belső méretei ekkor 0,7 x 3,8 mm-re adódnak. Ha a tartály belső hosszát 4,5 mm-re növeljük meg, akkor a kapszula némi hossznövekedés mellett 13,6 Curie aktivitású radioaktív kapacitással bír. Ilyen radioaktivitás mennyiségek rendkívül alkalmasak belső szervek daganatainak, például tüdődaganatok sugárkezelése. Ki kell hangsúlyoznunk, hogy a titánium kapszulába zárt inaktív irídium besugárzásával nyert radioaktivitás kapacitások, tehát a 11,2 és 13,6 Curie aktivitású radioaktivitások ugyanakkorák, mint amekkorákat a tokozatlan irídium anyag besugárzásával nyertünk.

A tartály 17 fala több 20 bevágást tartalmaz, amelyek befelé nyúló vállakként jelentkeznek. A 20 bevágások biztosítják az irídiumrúdnak a tartályon belüli megfelelő helyzetét és csökkentik annak a kockázatát, hogy az irídium rúd kiessen a tartályból.

A 3. ábrán a találmány szerinti gyógyászati eszköz egy másik lehetséges kiviteli alakját tüntettük fel vázlatosan, metszetben, miután a besugárzott kapszulát csatlakoztattuk a flexibilis vezetékhez. Ennél a kiviteli alaknál a titániumból készített 100 kapszulát, amely eredetileg irídium rudat tartalmaz és 112 nyitott vége és 114 zárt vége van, besugárzását követően flexibilis 100 vezetékhez erősítjük. Pontosabban a 110 kapszula 114 zárt végét 120 varrat által jelölten hozzáhegesztjük a flexibilis 100 vezetékhez. A 110 kapszula olyan, egyetlen irídium-192 130 rudat tartalmazó tartályt foglal magában, amely sugárforrásként hat. A 110 kapszula 112 nyitott végét ugyancsak titániumból készített 140 dugó tömíti le hermetikusan, amelynek nyújtott 142 szakasza benyúlik a 110 kapszula 112 nyitott végébe. A 140 dugónak ezen túlmenően 144 nyúlványa van, amely a 140 dugóhoz 146 gyengítési helyen keresztül kapcsolódik. A 140 dugó 142 nyúlványa kb. 0,1 mm hosszú, és még így is kifogástalan tömítést és zárást biztosít a 110 kapszula számára. A 140 dugó 144 nyúlványát fogantyúként használhatjuk egy húzóvizsgálat során, amikor azt vizsgáljuk, hogy megfelelő szilárdságú és megbízhatóságú-e a hegesztés 120 varrata. A vizsgálat eredményes befejezését követően a 140 dugó 144 nyúlványát egyszerűen letörjük a 140 dugóról a 146 gyengítési helynél. A bemutatott kiviteli alak úgy van méretezve, hogy a merev rész hosszúsága 0,5-, 1,0 mm-rel nagyobb mint az irídium-192 anyagú 130 rúd befogadásához szükséges hely. Pontosabban a bemutatott kiviteli alak merev része kb. 4,5 mm hosszúságú. Ha dúsított irídium-191 anyag besugárzásával nyert irídium-192 anyagot használunk sugárforrásként, az eszköz merev részének hosszát tovább csökkenthetjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati eszköz radioaktív sugárforrás testbe ültetésére, amely katéteren keresztül a testbe vezethető flexibilis vezetékét és koaxiálisan a flexibilis vezetékhez csatlakoztatott vékonyfalú csőalakú tartályként kiképzett, radioaktív sugárforrást tömítetten tartalmazó kapszulát foglal magában, *azzal jellemezve*, hogy a kapszula titániumból készült.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a kapszula hegesztéssel van a flexibilis vezetékhez csatlakoztatva.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a tartálynak a flexibilis vezetékhez tömítetten csatlakoztatott nyitott vége és egy, lekerekített alakú zárt vége van.
4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a tartály nyitott végét előnyösen hegesztéssel a flexibilis vezetékhez csatlakoztatott dugó zárja le hermetikusan tömítetten.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a flexibilis vezeték rozsdamentes acélból készült.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a tartály külső átmérője és a flexibilis vezeték átmérője legfeljebb 1,1 mm körüli.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a radioaktív sugárforrás legalább megközelítőleg 10 Curie kapacitású.
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati eszköz *azzal jellemezve*, hogy a radioaktív sugárforrás irídium-192 pelleteket vagy egyetlen irídium-192 rudat tartalmaz.
9. Kapszula az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati eszközhöz, amely hermetikusan tömítetten radioaktív sugárforrást tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy titániumból készült.
10. A 9. igénypont szerinti kapszula, *azzal jellemezve*, hogy a benne lévő radioaktív su-

gárforrást irídium-192 pelletek vagy egyetlen irídium-192 rúd alkotja.

11. A 10. igénypont szerinti kapszula *azzal jellemezve*, hogy irídium pelleteket sajtolt irídiumport vagy egyetlen irídium rudat tartalmaz, amelyek sugárzás útján alkotják a radioaktív sugárforrást.

12. A 11. igénypont szerinti kapszula *azzal jellemezve*, hogy az irídium dúsított irídium-191.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Antalffy Andor

1 rajz. 3 ábra

[Signature]

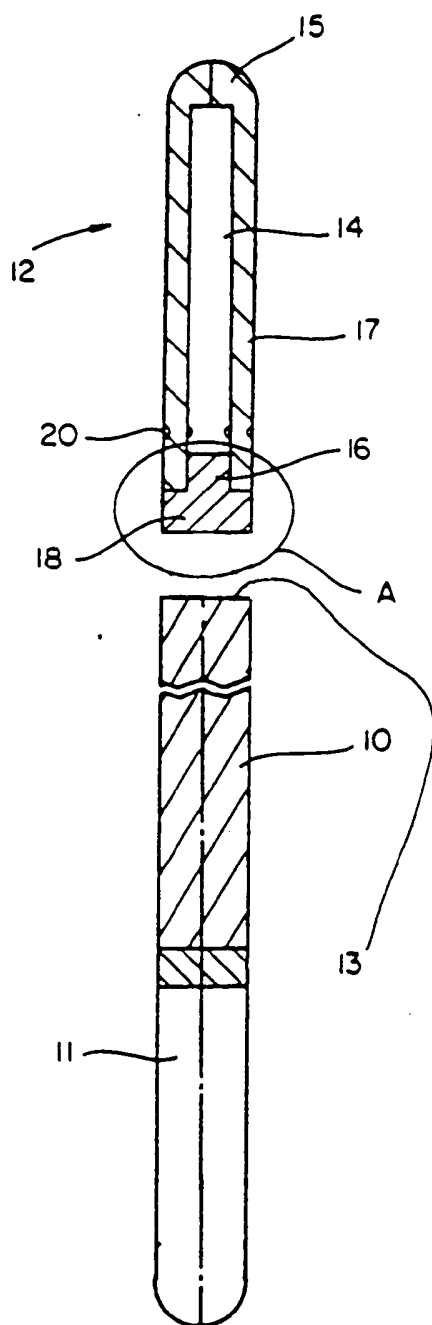


Fig. 1

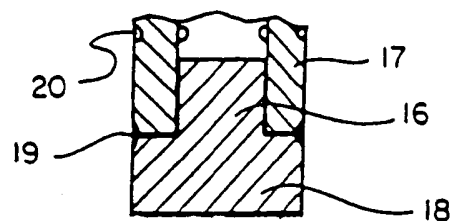


Fig. 2

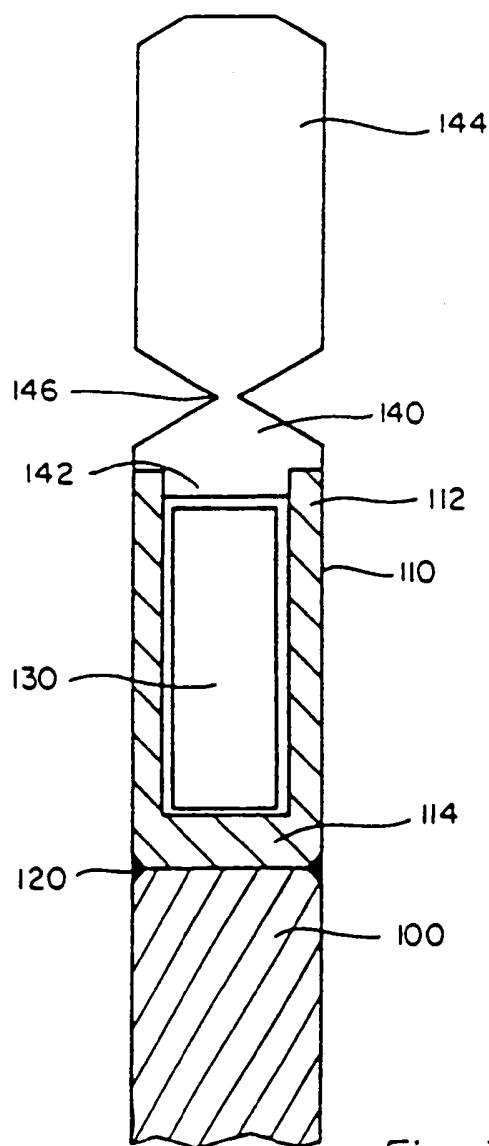


Fig. 3