



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 198**

51 Int. Cl.:
A61F 2/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01906396 .5**

96 Fecha de presentación : **16.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1248579**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2002**

54 Título: **Válvula de implante para ser implantada en un vaso sanguíneo.**

30 Prioridad: **17.01.2000 NL 1014095**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.04.2011

73 Titular/es: **Cornelis Hendrikus Anna Wittens
K. van Tollaen 6
3065 DA Rotterdam, NL
WITTENS ADVISORY Ltd. y
ANGIODYNAMICS, Inc.**

72 Inventor/es: **Wittens, Cornelis, Hendrikus, Anna**

74 Agente: **Molinero Zofío, Félix**

ES 2 356 198 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

Válvula de implante para ser implantada en un vaso sanguíneo.

La invención se refiere a una válvula de implante para ser implantada en un vaso sanguíneo.

De acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 válvula de implante se dio a conocer a partir de la patente US 5 851 232 como aplicación para regular la circulación de la sangre a través de un sistema vascular como pudiera el sistema vascular humano.

En la patente US 5 851 232 se describe una válvula venosa que dispone de un tubo flexible con una vaina flexible, la cual está integrada en el tubo y se expande, disponiendo dicho tubo de una parte axialmente contigua que conforma un cuerpo de válvula tubular flexible sin soporte.

De acuerdo a US 5 851 232 la válvula es de constitución relativamente compleja debido a la integración de la vaina en la pared del tubo flexible. Además, el cuerpo de válvula tubular flexible sin soporte no siempre permite la correcta apertura y cierre de la válvula.

La patente EP 0 850 607 divulga una válvula de corazón que tiene una vaina que coopera con la pared exterior del tubo flexible, mientras que los medios soporte provistos no forman parte del soporte.

La patente US 5 855 601 divulga una válvula de corazón teniendo una vaina que coopera con la pared interior del tubo, sin que el tubo tenga provisto una segunda parte axialmente contigua que conforme un cuerpo de válvula flexible.

El sistema vascular, en particular, el sistema vascular venoso de las piernas y los brazos, posee en ciertas localizaciones, válvulas en forma de bolsa, también llamadas "cúspides".

La función de las válvulas es la de impedir que la sangre fluya en la dirección contraria a la circulación de la sangre a través del sistema vascular. En particular, esta función es importante en el período de baja presión arterial relativa en el sistema vascular que se produce entre las sístoles del corazón.

En algunos casos, sin embargo, las válvulas no se cierran adecuadamente dentro de los vasos del sistema vascular. Ello puede ocasionar que la sangre fluya a través de las válvulas en sentido contrario a la circulación de la sangre. Este problema ocurre principalmente cuando las válvulas se han dañado como resultado de coágulos sanguíneos (trombosis). Además por otra parte, la acción de cierre de las válvulas o cúspides se puede perder debido al incremento en el diámetro de las venas, por ejemplo cuando disminuye la elasticidad de las venas.

Cuando la acción de bloqueo de las válvulas es insuficiente, existe la posibilidad de que se produzca una insuficiente circulación de la sangre a través del sistema vascular y de que se acumule sangre en un punto determinado. En particular esto producido en las extremidades inferiores del cuerpo como los tobillos, bajo la influencia de la gravedad, puede causar un aumento de la presión venosa, lo que puede conllevar mayor dilatación del sistema venoso y, en venas que se encuentran en la superficie del cuerpo, incluso en vasos sanguíneos gravemente dilatados y finalmente provocar defectos de la piel (úlceras).

Para contrarrestar estos problemas, es conocida la fijación de implantes de válvulas en las venas, válvulas en forma de bolsas producidas artificialmente.

Para evitar la intervención quirúrgica tanto como sea posible, ya se ha propuesto introducir el implante de la válvula dentro de la vena en una localización de fácil acceso, por ejemplo, en el punto de la ingle para transportar el implante de la válvula con la ayuda de un medio de inserción, a través de la vena hasta el lugar deseado, por ejemplo en la localizado en la parte inferior de la pierna justo por debajo de la parte superior de la rodilla, y allí fijar por expansión el implante de la válvula en la vena. El válvula de implante con soporte que se expande provisto de válvulas en forma de bolsas y el método para fijar por vía cutánea en vena dicho implante se conoce mediante la patente holandesa NL 1004827.

Una desventaja de la conocida válvula de implante, es que en sí mismo, aumenta considerablemente la probabilidad de coagulación de la sangre o la trombosis. En particular, existe la probabilidad de que se coagule la sangre por una circulación insuficiente en la dirección del flujo, detrás del cuerpo de la válvula en forma de bolsa cerca del lugar donde colinda con la pared de la vena. Además, el conocido cuerpo de la válvula, tiene una superficie relativamente rugosa e irregular, lo que aumenta las posibilidades de coagulación por adhesión. Incluso, la resistencia del flujo en la dirección de la circulación sanguínea no es que sea óptimamente baja.

Además, la válvula que se conoce es difícil de fabricar debido a su compleja constitución. En particular, la fabricación del cuerpo de la válvula a partir de material específico para el cuerpo es problemática.

Adicionalmente, también ha resultado problemático diseñar un diámetro lo que sea lo suficientemente pequeño para poder desplazarlo a las extremidades del cuerpo como los antebrazos o piernas inferiores, ello debido a la relativamente compleja constitución de la válvula de implante.

El objeto de la invención es un implante válvula que no tenga los inconvenientes mencionados anteriormente, tal y como se define en la reivindicación 1.

Debido al hecho de que el soporte coopera con el interior del tubo flexible y también debido a que los medios de soporte forman parte del soporte mismo, la válvula puede ser de simple y fiable lo que es especialmente adecuado para su utilización en el sistema vascular venoso de la pierna con un tubo de material biocompatible o bio-específico, por ejemplo, una vena, como tubo flexible.

Por tanto, se consigue que la válvula tenga una constitución simple, siendo relativamente fácil fabricarla con un diámetro pequeño. Además, el tubo flexible de la válvula se puede diseñar con relativa facilidad a partir material específico para el cuerpo. Adicionalmente, la resistencia al flujo sanguíneo que ofrece la válvula es relativamente baja, en particular cuando se aplica un tubo flexible básicamente cilíndrico y cuando la sangre fluye a través de él desde la parte rígida tubular en la dirección de la circulación de la sangre, mientras que la circulación en sentido contrario por la deformación del cuerpo de la válvula tubular flexible es contrarrestada eficazmente. Además se consigue reducir considerablemente la probabilidad de coagulación de la sangre como resultado de la válvula.

Dentro de las sub-reivindicaciones se describen posteriores materializaciones ventajosas de la invención.

Cabe señalar, en este contexto, en aras de la brevedad, que también se conoce a la válvula de implante como válvula. La invención será posteriormente aclarada sobre la base de una realización ejemplar, representada en un dibujo:

En el dibujo:

La Fig. 1 muestra una perspectiva esquemática, parcialmente seccional de una primera realización de la válvula de implante.

La Fig. 1A muestra una vista esquemática en perspectiva de un soporte en la posición inicial;

La Fig. 1B muestra una vista esquemática en perspectiva de un soporte en la posición de implantación;

La Fig. 2A muestra una vista esquemática en perspectiva del válvula de implante de la Fig. 1 en condición de implantado durante una sístole de la bomba muscular;

La Fig. 2B muestra la válvula de implante de la fig. 2A en la fase diastólica entre dos sístoles de la bomba muscular.

La Fig. 3 muestra una sección transversal esquemática de una segunda realización de la válvula de implante.

La Fig. 4 muestra una representación esquemática de la implantación de la válvula de implante con la ayuda de un dispositivo de transporte.

Cabe señalar que las Figuras son sólo representaciones esquemáticas de las realizaciones preferidas de la invención. En las Figuras, las piezas idénticas o correspondientes se designan con los mismos números de referencia.

En referencia a las Figuras 1 y 2, se muestra un válvula de implante para su implantación en un vaso sanguíneo 2. La válvula de implante se compone de un tubo flexible 3 y un soporte hueco sustancialmente cilíndrico 4. El tubo 3 se fabrica a partir de material biocompatible, preferiblemente material específico para el cuerpo. El soporte 4 tiene una vaina 5, que se expande en diámetro desde una posición inicial I a una posición de implante II. La Fig. 1A muestra el soporte 4 en la posición inicial I y la Fig. 1B muestra el soporte 4 en la posición implante II. Desde la posición inicial I, el soporte 4 se expande en toda su longitud 1 en dirección radial en relación a su eje longitudinal A, de manera que el diámetro de la vaina 5 del soporte 4 se incrementa desde un primer valor D1 a un valor mayor D2. Cabe señalar que, normalmente, la longitud 1, disminuye después a un valor 1'.

La vaina 5 del soporte 4 se construye preferentemente a partir del entrelazado de dos uniones cilíndricas de alambres en forma de zig-zag, de metal biocompatible 6. El entrelazado puede diseñarse para ser empujado, con la ayuda de un globo catéter, desde la posición inicial I hasta la posición de implantación II (Globo de tipo extensible), aunque también puede diseñarse de metal con memoria, el cual al expandirse, se despliega desde la condición inicial a la condición de implantación II (tipo Auto expandible). A estos soportes se los denomina normalmente como "stents", y al ser conocidos en general, no van a ser adicionalmente descritos aquí.

El soporte 4 se extiende sobre una parte 1 de la longitud L del tubo 3. La vaina 5 del soporte 4 está conectado a la pared interna 3A del tubo 3, por ejemplo, en donde los cables 6 de la vaina 5 del soporte 4 se cosen al tubo 3, de manera que la pared interna 3A, en la posición de implantación I, envuelve holgadamente sin apretar la superficie de la vaina externa

5A del soporte 4. La superficie exterior 5A de la vaina 5 coopera con la pared interna 3A del tubo 3 de tal manera que, en la posición de implantación, la superficie externa 5A del soporte tira de la pared interna 3A tensamente para formar una funda rígida 9. La funda rígida 9 se extiende sobre una primera parte 1 de la longitud L del tubo 3. Una segunda parte 2 del tubo 3 contigua en la dirección axial A no queda soportada por el soporte 4 y forma un cuerpo flexible de válvula tubular 10.

En la condición de implantado en un vaso sanguíneo 2, la funda rígida 9 se extiende básicamente de manera coaxial a lo largo del interior de la pared 2A del vaso sanguíneo, y la pared exterior 3B del tubo 3 queda fijada por el soporte 4 en la posición implantación II, en una forma tubular, contra la pared interna 2A de los vasos sanguíneos 2. La segunda parte del tubo 3 contiguo aquí en dirección axial forma un cuerpo flexible de válvula tubular 10, que se extiende sobre la parte k de la longitud L del tubo, extendiéndose básicamente de forma limpia en el vaso sanguíneo 2. En particular, la pared exterior 3B del tubo 3 es entonces evidente de manera sustancial en la pared interna 2A del vaso sanguíneo 2.

En la condición de implantado, la sangre puede pasar en la dirección de la flecha 11 en el sentido de la circulación de la sangre a través del válvula de implante 1, por ejemplo en una sístole de la bomba muscular. La entrada de flujo en la apertura 12 de la válvula de implante 1 coincide con el inicio de la materialización rígida de la funda 9, de modo que la sangre pueda fluir con facilidad dentro del implante de la válvula 1. Posteriormente, como resultado del flujo de la sangre en la dirección de la flecha 11, el cuerpo de la válvula tubular 10 se estira tensamente y la sangre fluye con poca resistencia al flujo a través de la válvula de un implante 1, en la dirección de la flecha 11, hacia la apertura de salida del flujo 14 de la válvula.

El tubo flexible 3 tiene preferentemente una forma básicamente cilíndrica, o divergente y ello para conseguir un orificio cuya apertura aumente o sea lo más constante posible. En la práctica, con un tubo cilíndrico 3, la apertura del flujo de salida 14 puede ser un poco más pequeña que la apertura de flujo de entrada 12.

Cuando durante un período entre dos sístoles de la bomba muscular, la sangre intenta fluir en sentido opuesto a la dirección de la circulación de la sangre, es decir, en la dirección de la flecha 13, por ejemplo por influencia de la gravedad, se producirá el colapso hundimiento ó relajación del cuerpo de la válvula tubular flexible 10 (Fig. 2B). El cuerpo flexible de la válvula tubular 10 es no es suficientemente rígido como para mantener abierta la apertura del flujo de salida 14. Ya colapsado bajo la influencia de un flujo inicial en contra de la circulación de la sangre en la dirección de la flecha 13, el cuerpo de la válvula tubular flexible 10 cubrirá el orificio de flujo de la funda rígida 9 como una válvula impidiendo así el flujo a través del cuerpo de la válvula 1.

Durante la sístole subsiguiente, el cuerpo flexible de la válvula tubular 10 se estirará de nuevo como resultado del flujo en la dirección de la circulación de la sangre. Dado que, el cuerpo flexible de la válvula tubular 10 colinda en cada caso prácticamente con la pared interna del vaso sanguíneo 2 para a continuación volver a colapsarse, se evita así que la sangre quede retenida durante un largo periodo entre el cuer-

po tubular de la válvula 10 y la pared interna 2A del vaso sanguíneo 2.

Preferiblemente, la relación entre la longitud de la parte 1 a la parte k se encuentra en el intervalo de 1:2 a 2:1 De manera ventajosa, la longitud de la parte 1 es menor o igual a la longitud de la parte k.

Para impedir que el cuerpo de la válvula 10, bajo la influencia de un flujo sanguíneo en sentido de la flecha 13 se pliegue de nuevo en el paso de la funda rígida 9, y permita un flujo de renovación en el sentido a la dirección de la flecha 13, el soporte 4 puede ir provisto de medios de soporte que se extienden en la dirección del eje longitudinal A. Los medios de soporte soportan la pared interna 3A a lo largo de una parte P de la circunferencia durante al menos una parte de la longitud F de la segunda parte k del tubo 3, correspondiente al cuerpo flexible de la válvula tubular 10. En la realización mostrada en las Figuras 1-2, los medios de soporte han sido diseñados como una extensión en forma de dedo 17 de la vaina 5 del soporte 4. Además, en lugar de una extensión en forma de dedo 17, se pueden proporcionar por ejemplo dos extensiones en forma de dedo 17, situadas una frente a la otra, o tres extensiones en forma de dedo 17 espaciadas a lo largo de la circunferencia de la vaina 5.

En referencia a la figura 3, se muestra una segunda realización del válvula de implante. En esta realización, el tubo 3 se pliega dos veces para que la pared interna 3A del tubo 3, de la superficie exterior 5A de la vaina 5, mientras forma el cuerpo flexible de la válvula tubular 10, se extienda a lo largo de la superficie interna 5B de la vaina del soporte 4. De este modo, se consigue que el soporte 4, a lo largo de su vaina interior 5B, pueda cubrirse suavemente, lo que facilita la circulación a través de la válvula, disminuyendo la probabilidad de la coagulación de la sangre.

Los extremos 20 y 21 del tubo 3 están conectados para formar un anillo alrededor del soporte. De ahí, el tubo 3 queda conectado alrededor del soporte 4. Al colocar los extremos externos 20, 21 del tubo de 3 a la superficie externa 5B de la vaina 5, se consigue empujar los extremos 20 y 21 del válvula de implante 1, en condición de implantado, contra la pared interna 2A del vaso sanguíneo 2 y que la sangre no fluya a su alrededor. Por lo tanto, toda la superficie de la válvula de implante, en tanto a la cual la sangre fluye en condición de implantado, puede ser tersa y lisa, de modo que la resistencia al flujo de la válvula de implante se reduce aún más reduciendo también la posibilidad de coagulación de la sangre.

De manera ventajosa, la válvula de implante se fabrica a partir de una parte sustancialmente cilíndrica de una vena. Al girar la vena de adentro hacia afuera, se puede lograr que la superficie exterior 3B del tubo 3 quede formada por células endoteliales. En particular, cuando los extremos exteriores 20, 21 de la vena, girados de dentro hacia afuera, se conectan en forma de anillo y los extremos exteriores 20, 21 se sitúan en la superficie exterior 5B de la vaina 5, como se describe más arriba, se obtiene un válvula de implante con una muy baja resistencia al flujo en la dirección de la corriente sanguínea y una muy pequeña posibilidad de que ésta provoque la coagulación de la sangre.

Preferiblemente, el implante de válvula se fabrica a partir de una parte de una vena específica del cuerpo. Por ejemplo, a un paciente se le puede extraer una parte básicamente cilíndrica de una vena situada cerca de

la superficie del cuerpo, para su posterior aplicación como tubo flexible 3 para un válvula de implante 1, e implantarla en una vena más profunda. Por lo tanto, a un paciente que sufra de trombosis, se le puede quitar una parte de una vena cerca la superficie de la parte inferior de la pierna para su posterior aplicación como tubo flexible de un válvula de implante e implantarla en una vena más profunda en la parte inferior de la pierna de ese paciente.

El implante de válvula puede fabricarse mediante el posicionamiento del soporte 4 con su vaina interna 5B en torno a la pared externa 3B de la parte en forma de tubo 3, girando la parte en forma de tubo 3 de dentro hacia fuera doblando los extremos 20, 21 de la parte del tubo a lo largo de la vaina exterior 5A del soporte 4, y conectando los extremos entre sí, formando de esta manera un cuerpo flexible de válvula tubular 10 axialmente contiguo al soporte 4. Los extremos 20 y 21 del tubo pueden conectarse el uno al otro mediante la técnica quirúrgica ya conocida, por ejemplo, mediante puntos 18. De ese modo, el interior de la superficie 3A del tubo de 3, es decir, la superficie exterior original de la vena, puede conectarse a la superficie exterior e interior 5A, 5B respectivamente de la vaina 5, de manera que el tubo 3, en la posición de la implantación II del soporte 4, se coloca fuertemente a lo largo de la superficie exterior 5A de la vaina 5. De esta manera, se consigue que solamente la capa de la parte tubular de la vena cubierta por endotelio pueda contactar con la sangre, mientras que el soporte y cualquiera de las partes soportes 17 así conectadas quedan cubiertas protegidas de la sangre.

La válvula de implante 1 puede implantarse mediante el posicionamiento del implante de la válvula con el soporte 4 inicial en posición I en el vaso sanguíneo, para luego transportarlo, con la ayuda de un dispositivo de transporte, a través de la vena hasta un lugar ó localización de implantación (Fig. 4). Un ejemplo de ello es la inserción cutánea mínimamente invasiva de la válvula de implante en una vena en la localización de la ingle 26 de una persona y después, la posible eliminación de válvulas con mal funcionamiento presentes en la vena 26, transportando la válvula de implante a través de la vena 26 a la parte de dicha vena en la localización de implantación 28, situada justo debajo o encima de la rodilla 27. La válvula implante 1, puede entonces fijarse mediante el soporte 4 en la implantación de la posición II, por lo que una primera parte del tubo se fija como funda rígida 9 básicamente de manera coaxial a lo largo de la pared interna 27A de la vena 27, mientras que una segunda parte del tubo 3, contiguo en la dirección del eje A, forma un cuerpo flexible de válvula tubular, que se extiende de manera sustancialmente clara en la vena. El cuerpo flexible de la válvula tubular 10, visto por ejemplo desde la ingle 26, queda pues situado previo a la parte en forma de funda rígida 9, de modo que se evite el flujo hacia abajo a través del cuerpo de la válvula 10 en contra del flujo de la circulación de la sangre, consecuencia de la gravedad, mientras al mismo tiempo el flujo ascendente como resultado de la sístole contracción del corazón se obstruye tan poco como sea posible en la dirección de la circulación de la sangre.

Puede utilizarse preferiblemente como dispositivo de transporte, un globo catéter 30. La válvula de implante, con el soporte 4 en posición inicial I, se fija entonces de manera coaxial alrededor del globo 31

del catéter globo 30. La válvula implante puede fijarse en el lugar de implantación 28 por expansión del globo 3, tomando entonces el soporte 4 en la implantación de la posición II. Después de la contracción del globo 3, el catéter globo 30 mientras se deja tiempo la válvula de implante detrás, puede posteriormente recuperarse. Los catéteres globo y la forma en la que se utilizan son conocidos por los expertos en la materia por lo que no van a explicarse adicionalmente.

Es posible utilizar también diferentes tipos de dispositivos de transporte. Por ejemplo, una válvula de implante puede ser equipada con un soporte del tipo "auto-expandible", en el cual el soporte se mantiene en la posición inicial mediante la fijación de la válvula del implante a una manga. El dispositivo de transporte puede entonces formarse por una manga la cual se puede insertar con la ayuda de un cable coaxial,

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

y donde al desplazar los cables respectos entre si, la válvula del implante puede impulsarse desde el contenedor, después de lo cual se expande.

Es evidente que la invención no se limita a las realizaciones preferentes aquí mencionadas, sino que son posibles muchas variaciones de las mismas. En particular, el tubo flexible y/o el soporte pueden fabricarse a partir de material de plástico biocompatible. Además, los medios de soporte, en particular, las extensiones en forma de dedo, pueden proporcionarse con una capa protectora o se pueden hacer de cierto diseño flexible para reducir el riesgo de daño del tubo flexible durante su uso y aumentar la durabilidad de la válvula de implante.

Tales variantes se entiende que entran dentro del alcance de la invención según lo dispuesto en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una válvula de implante (1) para su implantación en un vaso sanguíneo, comprendiendo un tubo flexible (3) y un soporte de espacio hueco básicamente cilíndrico (4) con una vaina (5) cuyo diámetro se expande desde una posición inicial (I) hasta una posición de implantación (II), extendiéndose el soporte (4) sobre una parte (I) de la longitud (L) del tubo (3) de forma básicamente coaxial a lo largo de la pared del tubo (3), la vaina (5) del soporte (4) cooperante con la pared del tubo (3) y, en la posición de implantación (II), formando una primera parte del tubo una rígida funda (9) y una segunda parte, axialmente contigua (k) del tubo dentro de una cuerpo de la válvula tubular flexible (10), **caracterizado** porque la vaina (5) del soporte (4) coopera con la pared interna (3A) del tubo (3) y porque el soporte (4), posee medios de soporte que se extienden de manera axial (17) para soportar, a lo largo de una parte (P) de su circunferencia, la pared interna (3A) de la segunda parte (k) del tubo (3) del cuerpo flexible de la válvula tubular (10) formado en la posición de implantación (II).

2. Una válvula de implante (1) según la reivindicación 1, en donde los medios de soporte (17) com-

prenden una extensión en forma de dedo de la vaina (5) del soporte (4).

3. Una válvula de implante (1) según la reivindicación 2, en donde los medios de soporte (17) constan de dos o tres extensiones en forma de dedo repartidas a lo largo de la circunferencia de la vaina (5).

4. Una válvula de implante (1) de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde el tubo (3) se pliega dos veces, de manera que la pared interna (3A) del tubo (3) se extiende desde la superficie externa (5B) de la vaina (5), para formar la segunda parte del tubo (k) hacia la superficie interna (5A) de la vaina (5) del soporte (4).

5. Una válvula de implante (1) según la reivindicación 4, en donde los extremos (20, 21) del tubo (3) están conectados formando un anillo que rodea el soporte (4).

6. Una válvula de implante según la reivindicación 5, en donde los extremos conectados (20, 21) del tubo se sitúan en la superficie externa (5B) de la vaina (5).

7. Una válvula de implante (1) de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde el tubo (3) comprende una parte de una vena que se ha vuelto del revés, de manera que el endotelio de la vena forma la superficie externa (3A) del tubo (3).

30

35

40

45

50

55

60

65

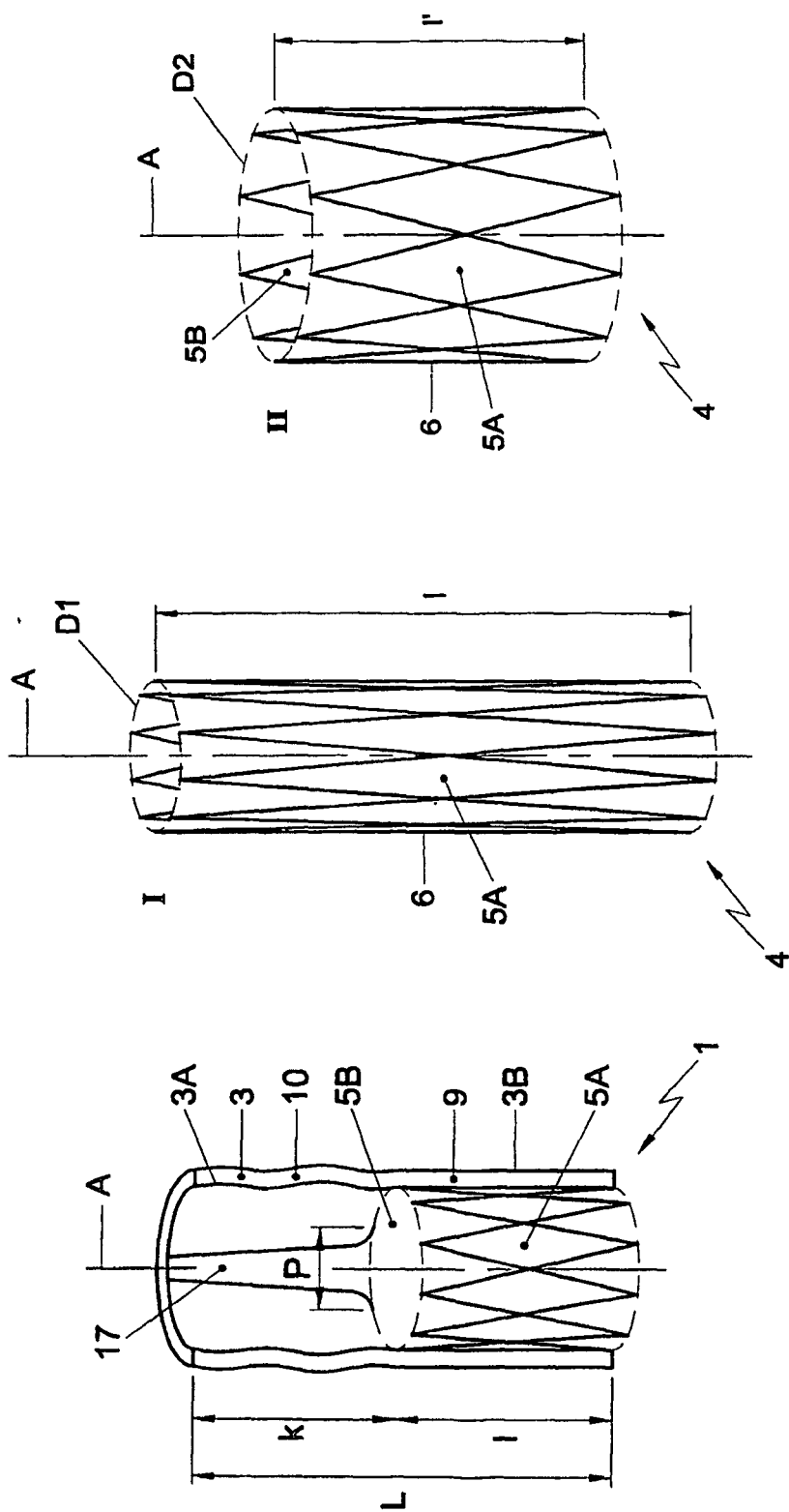


Fig. 1B

Fig. 1A

Fig. 1

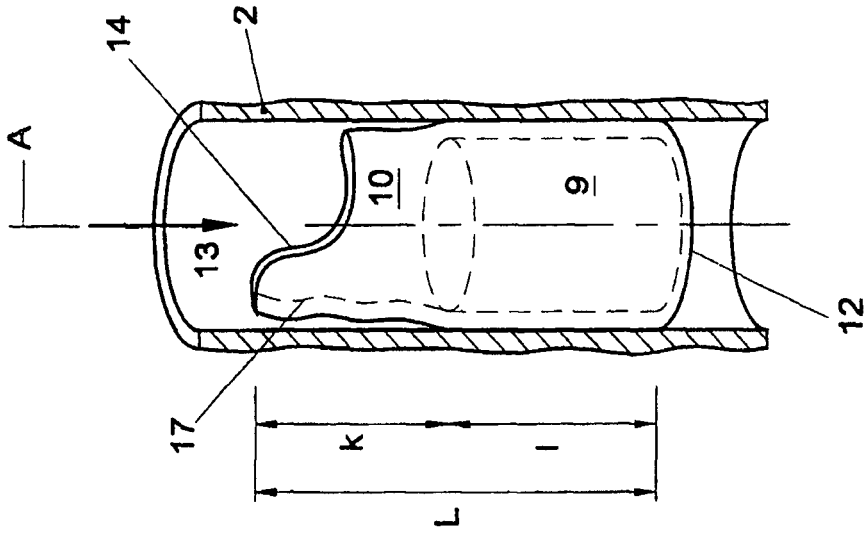


Fig. 2B

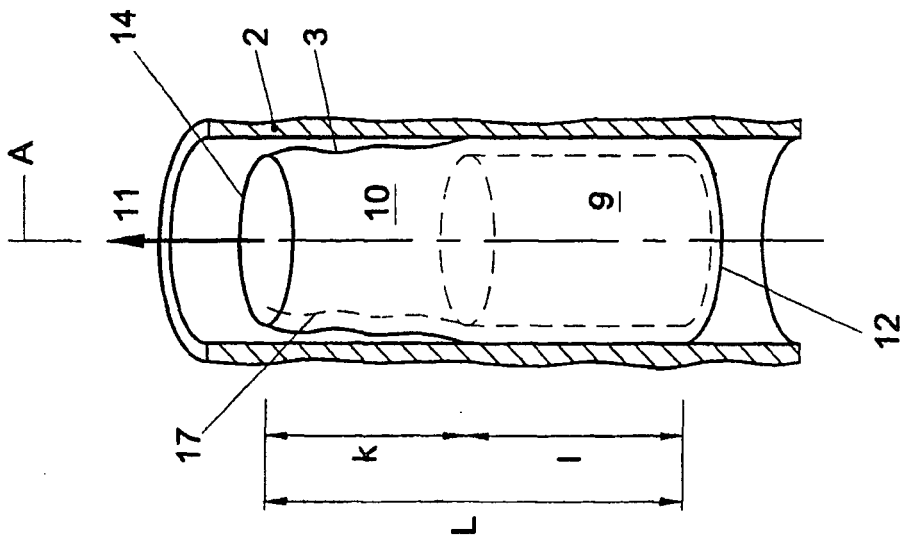


Fig. 2A

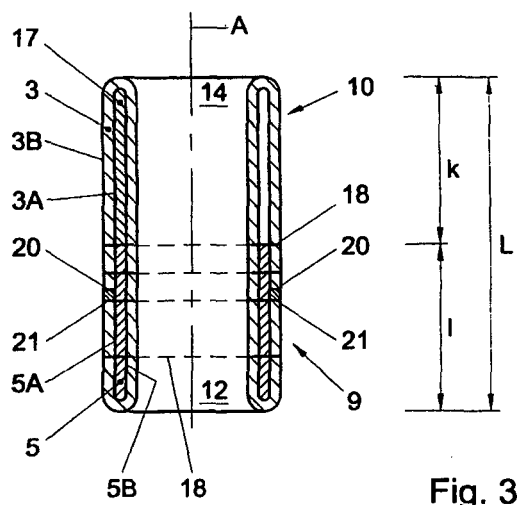


Fig. 3

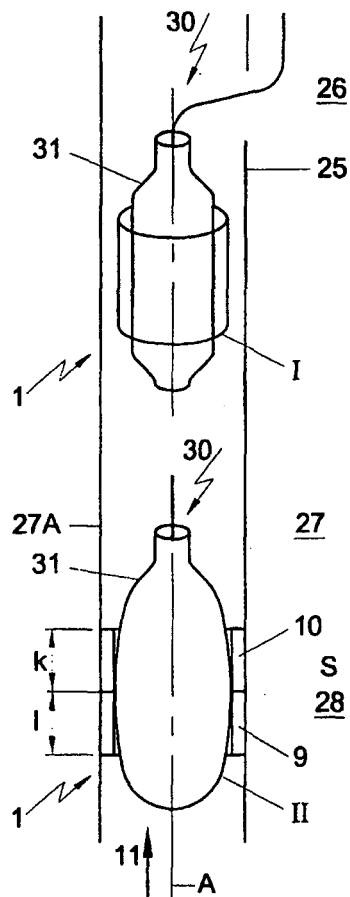


Fig. 4