

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 399 100**

(51) Int. Cl.:

A61B 19/00

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006 E 06736662 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1871268**

(54) Título: **Sistema para marcar cavidades corporales**

(30) Prioridad:

02.03.2005 US 70813

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.03.2013

(73) Titular/es:

**C.R.BARD, INC. (100.0%)
730 CENTRAL AVENUE
MURRAY HILL, NJ 07974, US**

(72) Inventor/es:

KNAPP, TRACEY, E.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 100 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

Sistema para marcar cavidades corporales

Antecedentes

- A menudo se requiere que los cirujanos inspeccionen cavidades corporales internas para diagnosticar o remediar una afección médica. Por ejemplo, un cirujano puede inspeccionar los cálices renales de un paciente en busca de cálculos renales, y para extraerlos. El documento US-A1-2002/0119116 da a conocer el uso de un gel para estabilizar un cálculo renal, de forma que el cálculo pueda ser extraído de forma más sencilla del cuerpo después de la fragmentación. El gel puede contener una tinción tal como cristal violeta.
- En el caso de una inspección renal y de extracción de cálculos, el cirujano puede necesitar inspeccionar cada uno de los múltiples cálices renales. La FIG. 1 ilustra un riñón típico 10 que es representativo de un riñón que un cirujano puede tener necesidad de inspeccionar. Como se muestra en la FIG. 1, el riñón 10 incluye una cápsula externa 12 que rodea una corteza renal 14 en la que hay formada una pluralidad de cálices menores 16. Cada uno de los cálices menores 16 puede extenderse desde un cáliz mayor 18 que, a su vez, se extiende desde la pelvis renal 20. La pelvis renal 20 está conectada a la unión ureteropélvica 22, que conduce hasta el uréter 24.
- Para inspeccionar el riñón 10, el cirujano normalmente insertará un dispositivo de visualización, tal como un endoscopio, en cada uno de los cálices 16 del riñón 10 para permitir una inspección visual de cada cáliz en busca de cálculos. Tal dispositivo de visualización puede ser insertado en el riñón a través del tracto urinario. También se puede utilizar fluoroscopia durante tal procedimiento para ayudar al cirujano a colocar el dispositivo de visualización en la porción deseada del riñón. El documento US-A-4802461 da a conocer un endoscopio.
- Es habitual que los cirujanos utilicen un enfoque de arriba abajo cuando inspeccionan el riñón 10. En tal procedimiento, el cirujano comprueba un primer cáliz 16, determina si contiene cálculos o no y, suponiendo que no los haya, comprueba el siguiente cáliz.
- Cuando se descubre un cálculo, es fragmentado, si es necesario, y extraído del cáliz 16 utilizando un dispositivo de recuperación. Este procedimiento continúa desde la parte superior 26 del riñón 10 hasta la parte inferior 28 del riñón hasta que cada cáliz 16 ha sido inspeccionado y cada cáliz o fragmento de cálculo ha sido extraído. Durante el procedimiento, el cirujano o el personal quirúrgico hace un seguimiento de qué cálices 16 han sido inspeccionados en un intento por garantizar que se ha comprobado cada cáliz.
- Debido a que puede haber muchos cálices distintos 16 por inspeccionar y debido a que la posición del dispositivo de visualización solo puede determinarse por inferencia a partir de imágenes capturadas por el dispositivo de visualización y cualquier imagen fluoroscópica capturadas, a menudo es difícil que el cirujano sepa con alguna certeza si un cáliz dado ha sido inspeccionado o no. Como resultado, el cirujano puede volver a mirar uno o más cálices una o más veces para garantizar que ha sido comprobado y no contiene ningún cálculo. Esta "doble comprobación" prolonga el tiempo requerido para completar el procedimiento, aumentando de ese modo el riesgo y/o la molestia para el paciente.
- Incluso en casos en los que el cirujano y el personal tienen cuidado al hacer un seguimiento de qué cálices 16 han sido inspeccionados, es posible que cometan un error que de como resultado que no se inspeccionen uno o más cálices. En tal caso, pueden quedar uno o más cálculos o fragmentos de cálculos que pueden actuar como sedes de formación adicional de cálculos.
- En casos en los que un cálculo debe ser fracturado antes de ser extraído, por ejemplo si el cálculo es demasiado grande para ser extraído como un único trozo, se puede llevar a cabo una litotripsia para romper el cálculo en fragmentos más pequeños. Cuando se lleva a cabo una litotripsia, es posible que un fragmento de cálculo sea propulsado al interior de un cáliz 16 que ya ha sido comprobado. Si esto ocurre, pueden quedar uno o más cálculos o fragmentos de cálculos que, de nuevo, pueden actuar como sedes para una formación adicional de cálculos.

Resumen

- La invención está definida en la siguiente reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes están dirigidas a características preferentes y a características opcionales.

Breve descripción de los dibujos

El sistema dado a conocer puede ser comprendido mejor con referencia a los siguientes dibujos. Los componentes en los dibujos no están necesariamente a escala.

- La FIG. 1 es una vista esquemática en corte transversal de un riñón.

La FIG. 2A es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra una inspección de un primer cáliz utilizando un dispositivo de visualización.

La FIG. 2B es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra la marcación del primer cálix con un material de marcado.

La FIG. 2C es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra la inspección de un segundo cálix utilizando un dispositivo de visualización.

5 La FIG. 2D es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra la extracción de un cálculo del segundo cálix utilizando un dispositivo de recuperación.

La FIG. 2E es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra la marcación del segundo cálix con un material de marcado.

10 La FIG. 3A es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra la marcación de un tercer cálix con un material de marcado.

La FIG. 3B es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra la extracción de un cálculo del tercer cálix utilizando un dispositivo de recuperación.

La FIG. 4 es una vista esquemática en corte transversal de un riñón, que ilustra el llenado de un grupo de cálices con un primer material de marcado, y el llenado de un cálix aparte con un segundo material de marcado.

15 Descripción detallada

Como se ha descrito en lo que antecede, puede ser difícil mantener un seguimiento de qué cavidades corporales múltiples han sido inspeccionadas o no durante un procedimiento quirúrgico. Sin embargo, como se expone a continuación se puede indicar claramente el progreso de tal inspección utilizando un material de marcado. A modo de ejemplo, tal material de marcado puede ser utilizado para marcar una o más cavidades que ya han sido inspeccionadas. De forma alternativa, se puede utilizar un material de marcado para marcar una o más cavidades de interés, por ejemplo que contienen un objeto que debe ser extraído. En una alternativa adicional, se puede utilizar un primer tipo de material de marcado para marcar cavidades de un primer tipo (por ejemplo, que contienen objetos que deben ser extraídos) y un segundo tipo para marcar cavidades de un segundo tipo (por ejemplo, que no contienen objetos que deben ser extraídos). El material de marcado contiene una sustancia de marcado que puede ser visualizada con un dispositivo de visualización y/o que puede ser visualizada fluoroscópicamente. En el primer caso, la sustancia de marcado puede comprender una tinción. En el segundo caso, la sustancia de marcado puede comprender un agente de contraste.

Con referencia ahora a los dibujos, en los que los números similares de referencia identifican componentes correspondientes, las FIGURAS 2A-E ilustran diversas etapas en una realización de un procedimiento para inspeccionar una pluralidad de cavidades corporales internas. En el ejemplo de las FIGURAS 2A-2E, las cavidades corporales comprenden cálices de un riñón que deben ser inspeccionados en busca de cálculos renales. Aunque se muestra una aplicación renal en las figuras y se describe con detalle en el presente documento con fines ejemplares, los sistemas de la presente divulgación pueden ser aplicados a otras cavidades corporales internas.

35 Comenzando con la FIG. 2A, se ilustra el riñón 10 descrito en primer lugar en relación con la FIG. 1. Según se ha descrito anteriormente, el riñón 10 comprende una pluralidad de cálices 16 que pueden comprender cálculos renales que deben ser extraídos (no hay ninguno visible en la vista de la FIG. 2A). Aunque los cuerpos de algunos de los cálices 16 son visibles en la FIG. 2A, solo son visibles las aberturas de otros cálices (indicadas por círculos en las FIGURAS 2A-2E).

40 Como se ilustra en la FIG. 2A, se ha insertado un dispositivo 30 de visualización interna en el riñón 10 a través del uréter 24. A modo de ejemplo, el dispositivo 30 de visualización comprende un ureteroscopio que ha sido insertado a través de una vaina 32 de acceso uretral que ha sido insertado en el tracto urinario a través del meato externo. Aunque se muestra el uso de una vaina 32 de acceso en la FIG. 2A, el dispositivo 30 de visualización podría ser insertado, de forma alternativa, a través del tracto urinario sin la vaina de acceso. Sin embargo, el uso de la vaina 32 de acceso simplifica la inserción y la extracción del dispositivo 30 de visualización, particularmente en casos en los que el dispositivo de visualización debe ser insertado y extraído reiteradamente, como cuando se extraen múltiples fragmentos de cálculos. En realizaciones alternativas, el dispositivo 30 de visualización puede ser introducido en el riñón 10 utilizando otros procedimientos, por ejemplo de forma percutánea.

50 Haciendo referencia adicional a la FIG. 2A, se puede maniobrar el dispositivo 30 de visualización en el interior de un primer cálix 34 de la porción superior del riñón 10. Por ejemplo, ese cálix 34 puede ser un cálix adecuado para iniciar un procedimiento de inspección de arriba abajo, tal como el descrito en lo que antecede. Como se muestra en la FIG. 2A, el cálix 34 está libre de cualquier cálculo u otros objetos que requerirían ser extraídos. Debido a esto, no se requiere ninguna acción adicional con respecto al cálix 34, y el cirujano puede avanzar al siguiente cálix 16 del riñón 10.

55 Como se ha descrito anteriormente, puede ser difícil que un cirujano o el personal quirúrgico mantenga un seguimiento de qué cálices 16 han sido inspeccionados o no. Para evitar este problema, el cirujano puede marcar el

cáliz 34 antes de avanzar al siguiente cálix 16. Al marcar el cálix 34 de esta forma, el cirujano puede determinar inmediatamente que ya ha inspeccionado ese cálix y entender que ya no es necesaria una inspección adicional del cálix. En algunas realizaciones, se puede conseguir la marcación al llenar el cálix 34 con un material de marcado.

5 Tal procedimiento se ilustra en la FIG. 2B. Como se indica en esa figura, el cálix 34 ha sido llenado de un material 36 de marcado. Aunque se muestra todo el cálix 16 lleno de ese material 36 de marcado, el cálix (u otra cavidad) podría estar marcado al llenar únicamente una porción del cálix con el material de marcado. Por ejemplo, se podría utilizar el material 36 de marcado para llenar únicamente la entrada del cálix 34, si se desea.

El material 36 de marcado puede ser depositado utilizando diversos dispositivos y técnicas distintos. En algunas 10 realizaciones, se inyecta el material 36 de marcado dentro del cálix 34 (u otra cavidad) utilizando un canal de trabajo o de irrigación del dispositivo 30 de visualización. En otras realizaciones, se administra el material 36 de marcado utilizando un catéter aparte que se inserta a través del tracto urinario (no mostrado). En otras realizaciones adicionales, se inyecta de forma percutánea el material 36 de marcado en el sitio deseado utilizando un dispositivo externo de inyección, tal como una jeringa.

15 Con independencia de la forma en la que se deposita el material 36 de marcado, el material de marcado contiene una sustancia de marcado que es visible utilizando uno del dispositivo de visualización y fluoroscopia, o ambos. En algunas realizaciones, el material 36 de marcado comprende una o más tinciones que permiten al cirujano identificar inmediatamente el material de marcado cuando ve el interior del riñón utilizando el dispositivo 30 de visualización. Las tinciones adecuadas incluyen, por ejemplo, tinciones de metileno, tal como azul de metileno y rojo de metileno. Cuando se utiliza tal tinción, el cirujano podrá determinar inmediatamente que el cálix 34 ya ha sido inspeccionado al volver posteriormente a esa zona del riñón 10.

20 El material 36 de marcado incluye, además, un agente de contraste que permite la identificación del material de marcado, y la cavidad en la que se coloca, mediante fluoroscopia. La expresión "agente de contraste" hace referencia a cualquier material radioopaco capaz de ser monitorizado de forma fluoroscópica. El agente de contraste puede ser bien soluble en agua o bien insoluble en agua. Los ejemplos de agentes de contraste solubles en agua incluyen metrizamida, iopamidol, iotalamato sódico, iodomida sódica, y meglumina. Los ejemplos de agentes de contraste insolubles en agua incluyen tantalio, óxido de tantalio y sulfato de bario, cada uno de los cuales está disponible comercialmente en la forma apropiada para un uso *in vivo*. Otros agentes de contraste insolubles en agua incluyen oro, tungsteno y platino. Al igual que la tinción, el agente de contraste ayuda al cirujano a determinar qué cálices 16 (u otras cavidades) ya han sido inspeccionados.

25 30 En algunas realizaciones preferentes, el material 36 de marcado tiene forma líquida antes de su deposición, pero forma un gel después de la deposición, o durante la misma. En algunas realizaciones, el material 36 de marcado puede ser un material sensible a la temperatura que tiene forma de líquido por debajo de una temperatura corporal normal, pero que forma un gel a la temperatura corporal, o por encima de la misma. Tales materiales incluyen materiales de temperatura de solución crítica inferior, tales como copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (PEO-PPO). Cuando se utiliza tal material, puede ser administrado al cálix 34 en forma de líquido, y luego puede evolucionar en un gel cuando es calentado por el riñón 10. Los materiales alternativos sensibles a la temperatura incluyen los que tienen forma de líquido a una temperatura corporal normal, o superior a la misma, pero que forman un gel por debajo de la temperatura corporal. En tal caso, el material puede ser depositado en el interior del cálix 34 y enfriado para formar un gel. Ejemplos de tales materiales incluyen materiales de gelatina.

35 40 45 En otras realizaciones, el material 36 de marcado comprende dos componentes separados que, cuando son mezclados, forman un gel. Un ejemplo de tales materiales son los que incluyen polímeros reticulables que forman un gel cuando hacen contacto con un agente reticulante. Los polímeros reticulables que pueden ser adecuados para ser utilizados en la invención incluyen polímeros tanto reticulables iónicamente como no reticulables iónicamente. Los agentes reticulantes que pueden ser empleados incluyen tanto agentes reticulantes iónicos como agentes reticulantes no iónicos. Los polímeros reticulables iónicamente incluyen polímeros reticulables aniónicos y polímeros reticulables catiónicos que pueden ser utilizados junto con agentes reticulantes aniónicos y agentes reticulantes catiónicos, respectivamente.

50 55 Con independencia del tipo de material 36 de marcado utilizado, el material de marcado es un implante temporal, que es extraído automática o manualmente una vez que ya no es necesario para identificar el cálix 34 (u otra cavidad). Por ejemplo, en casos en los que el material 36 de marcado es un material sensible a la temperatura, el material se degradará lentamente en el riñón y será excretado. Opcionalmente, se puede aumentar la velocidad con la que el gel sensible a la temperatura se descompone bien al enfriar o bien al calentar el material 36 de marcado, dependiendo de si el material forma un gel a temperaturas mayores o menores.

En casos en los que el material 36 de marcado comprende dos componentes separados que forman conjuntamente un gel, se puede conseguir una descomposición del material de marcado, por ejemplo, al proporcionar un tercer material que degrade el gel. Por ejemplo, si el material 36 de marcado incluye un polímero reticulable, se puede utilizar un agente antirreticulante adecuado para disolver el gel, en cuyo caso el material será excretado de nuevo. Los agentes antirreticulantes adecuados incluyen fosfato sódico, citrato sódico, sulfatos inorgánicos, ácido etilendiamina tetracético y tetraacetato de etilendiamina, citratos, fosfatos orgánicos (por ejemplo, fosfato de

celulosa), fosfatos inorgánicos (por ejemplo, tripolifosfato de pentasodio, fosfato monobásico y dibásico de potasio, pirofosfato sódico), ácido fosfórico, carboximetiloxisuccinato de trisodio, ácido nitrilotriacético, ácido maleico, oxalato, ácido poliacrílico, iones de sodio, potasio, calcio, o de magnesio.

5 En otras realizaciones adicionales, el gel puede ser extraído al aspirar el gel fuera del cálix utilizando una luz del dispositivo de visualización o un catéter aparte.

Aunque el material 36 de marcado puede, en algunos casos, degradarse naturalmente y ser excretado con el paso del tiempo, el material de marcado permanecerá en su sitio durante al menos la duración del procedimiento de inspección. Por lo tanto, según avanza el cirujano a otros cálices 16 (u otras cavidades), el material 36 de marcado continuará proporcionando un marcador visual de los lugares en los que ya ha estado el cirujano.

10 Con referencia ahora a la FIG. 2C, el cirujano ha manipulado el dispositivo 30 de visualización, de forma que está colocado para ser insertado en un segundo cálix 38 (que se extiende al interior de la página en la FIG. 2C). Suponiendo que el segundo cálix 38 comprende un cálculo (no visible en la FIG. 2C), el cirujano puede identificar el cálculo utilizando el dispositivo 30 de visualización, y luego extraerlo. Con referencia a la FIG. 2D, el cirujano ha extraído el cálculo 40 utilizando un dispositivo 42 de recuperación. A modo de ejemplo, se inserta el dispositivo 42 de recuperación a través de un canal de trabajo del dispositivo 30 de visualización. En tal caso, se pueden retirar conjuntamente el dispositivo 42 de recuperación y el dispositivo 30 de visualización del cuerpo (por ejemplo, a través de la vaina 32 de acceso) para extraer el cálculo 40. De forma alternativa, se puede insertar el dispositivo 42 de recuperación en el riñón 10 por separado del dispositivo 30 de visualización.

20 Después de que se ha extraído el cálculo 40, y suponiendo que no existen otros cálculos en el segundo cálix 38, se puede marcar el cálix con el material 36 de marcado de forma similar a la descrita anteriormente en relación con el primer cálix 34. En consecuencia, el segundo cálix 38 puede ser llenado, por ejemplo, con el material 36 de marcado como se indica en la FIG. 2E. De nuevo, se puede llevar a cabo tal llenado utilizando un canal de trabajo o de irrigación del dispositivo 30 de visualización, un catéter aparte, o un dispositivo de inyección percutánea.

25 El procedimiento descrito anteriormente puede continuar de forma similar hasta que se haya inspeccionado cada cálix 16, se hayan extraído todos los cálculos, y todos los cálices inspeccionados hayan sido marcados. En tal caso, el cirujano puede determinar inmediatamente que se ha inspeccionado cada cálix. En casos en los que el material 36 de marcado comprende un gel, se proporciona un beneficio adicional si se lleva a cabo una litotripsia. Específicamente, una vez se ha llenado un cálix 16, o su entrada, con un material de marcado a base de gel, los fragmentos que se desprenden de un cálculo durante la litotripsia no podrán entrar en el cálix. Por lo tanto, el cirujano no necesita volver a comprobar los cálices inspeccionados anteriormente después de la litotripsia.

30 Las FIGURAS 3A y 3B ilustran un ejemplo de una aplicación adicional de la marcación. Comenzando con la FIG. 3A, un cálix 44 dado comprende una pluralidad de cálculos 46 que deben ser extraídos. A modo de ejemplo, los cálculos 46 comprenden fragmentos de un cálculo mayor que fue fragmentado mediante litotripsia. Suponiendo que el cirujano solo puede extraer un cálculo 46 cada vez, el cirujano puede necesitar volver al cálix 44 una o más veces 35 después de retirar el dispositivo 30 de visualización. En tal caso, puede ser difícil que el cirujano vuelva a localizar el cálix 44 o que lo distinga de otros cálices 16 del riñón 10. Para ayudar al cirujano en tal reubicación, el cirujano puede marcar el cálix 44 con el material 36 de marcado, como se indica en la FIG. 3A. Despues de marcar el cálix 44, el cirujano puede extraer entonces los cálculos 46 (por ejemplo, de uno en uno) del cálix a través del material 36 de marcado utilizando el dispositivo 42 de recuperación. En casos en los que el material 36 de marcado es un gel, el material de marcado se quedará en su sitio a pesar de la inserción y de la retirada del dispositivo 30 de visualización 40 y/o del dispositivo 42 de recuperación.

45 La FIG. 4 ilustra una aplicación adicional de la marcación. En la presente solicitud, se han marcado varios de los cálices 48 con un primer material 50 de marcado para indicar una primera condición, y se ha marcado un cálix 52 con un segundo material 54 de marcado para indicar una segunda condición. En este ejemplo, la primera condición es la ausencia de cualquier cálculo y la segunda condición es la presencia de uno o más cálculos 56. El material 50 de marcado puede distinguirse del material 54 de marcado de una o más formas. En algunas realizaciones, el material 50 de marcado comprende una tinción de distinto color que la que comprende el material 54 de marcado. En tal caso, el cirujano puede distinguir los dos tipos de cálices (por ejemplo, los que contienen cálculos y los que no contienen cálculos) utilizando el dispositivo 30 de visualización. Además o como excepción, el material 50 de marcado comprende una distinta concentración de agente de contraste que el material 54 de marcado. En tal caso, el cirujano puede distinguir los dos tipos de cálices a partir de una imagen fluoroscópica.

50 Como se indica en la FIG. 4, cada uno de los cálices 48 se extiende desde un cálix mayor 58. En tal caso, en el que las cavidades que van a ser marcadas comprenden todas las cavidades de un grupo o rama dada de cavidades, todo el cálix 58 puede ser llenado del material 50 de marcado para indicar que ya se ha inspeccionado esa porción completa del riñón 10.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (30) para inspeccionar de forma fluoroscópica una pluralidad de cavidades corporales internas que son cálices (34) de un riñón humano (10) y extraer objetos de las cavidades, comprendiendo el sistema:
 - 5 un endoscopio a través del cual se pueden visualizar directamente las cavidades desde el interior del cuerpo;
 - un dispositivo (42) de recuperación para extraer objetos (40) de las cavidades;
 - dos tipos distintos de material (36) de marcado que pueden ser depositados en la cavidad corporal para marcar visiblemente las cavidades, de forma que se transmita información visual relativa a la cavidad corporal marcada, por lo que se puede utilizar un primer tipo del material de marcado para marcar cavidades que contienen un objeto para ser extraídos y se puede utilizar un segundo tipo del material de marcado para marcar cavidades que no contienen objetos para ser extraídos; y
 - 10 un mecanismo de administración para depositar el material de marcado en las cavidades, comprendiendo el material de marcado un agente de contraste radioopaco y una tinción colorante que es visible utilizando el endoscopio.
- 15 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de administración comprende un canal del endoscopio.
3. El sistema de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de administración comprende un catéter separado (32).
- 20 4. El sistema de una cualquiera de las reivindicación precedentes, en el que el material de marcado tiene forma de líquido antes de su deposición en el interior de la cavidad corporal, pero forma un gel después de la deposición, o durante la misma, en la cavidad corporal.
5. El sistema de la reivindicación 4, en el que el material de marcado es sensible a la temperatura y evoluciona en un gel tras ser calentado o enfriado.
- 25 6. El sistema de la reivindicación 4, en el que el material de marcado comprende componentes separados que, cuando se combinan, forman un gel.

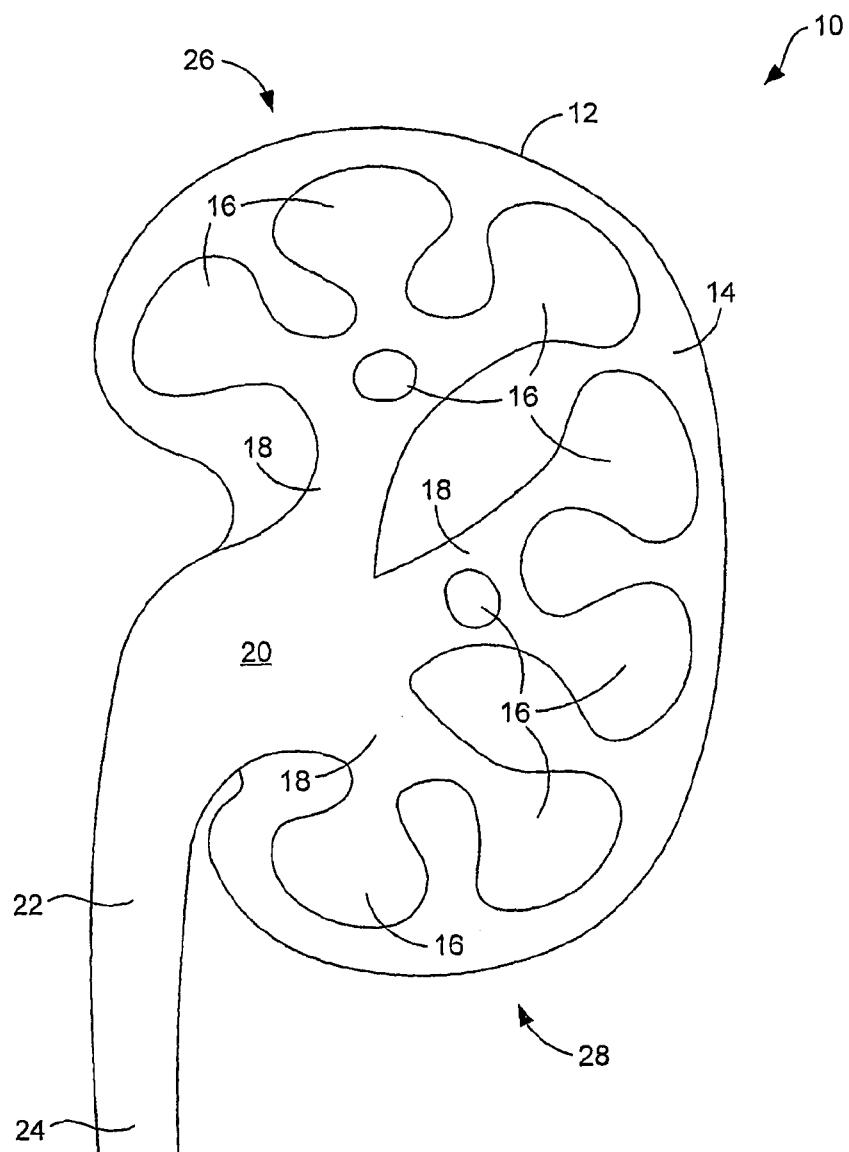


FIG. 1

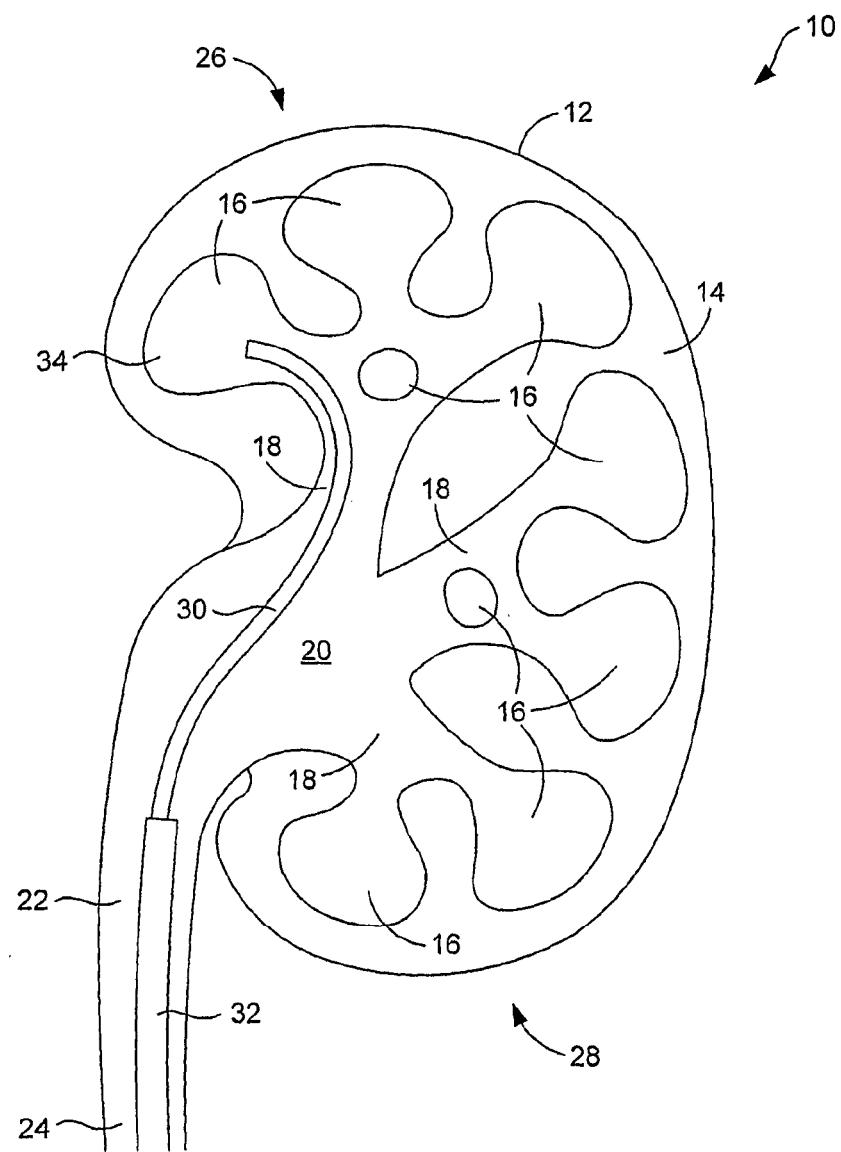


FIG. 2A

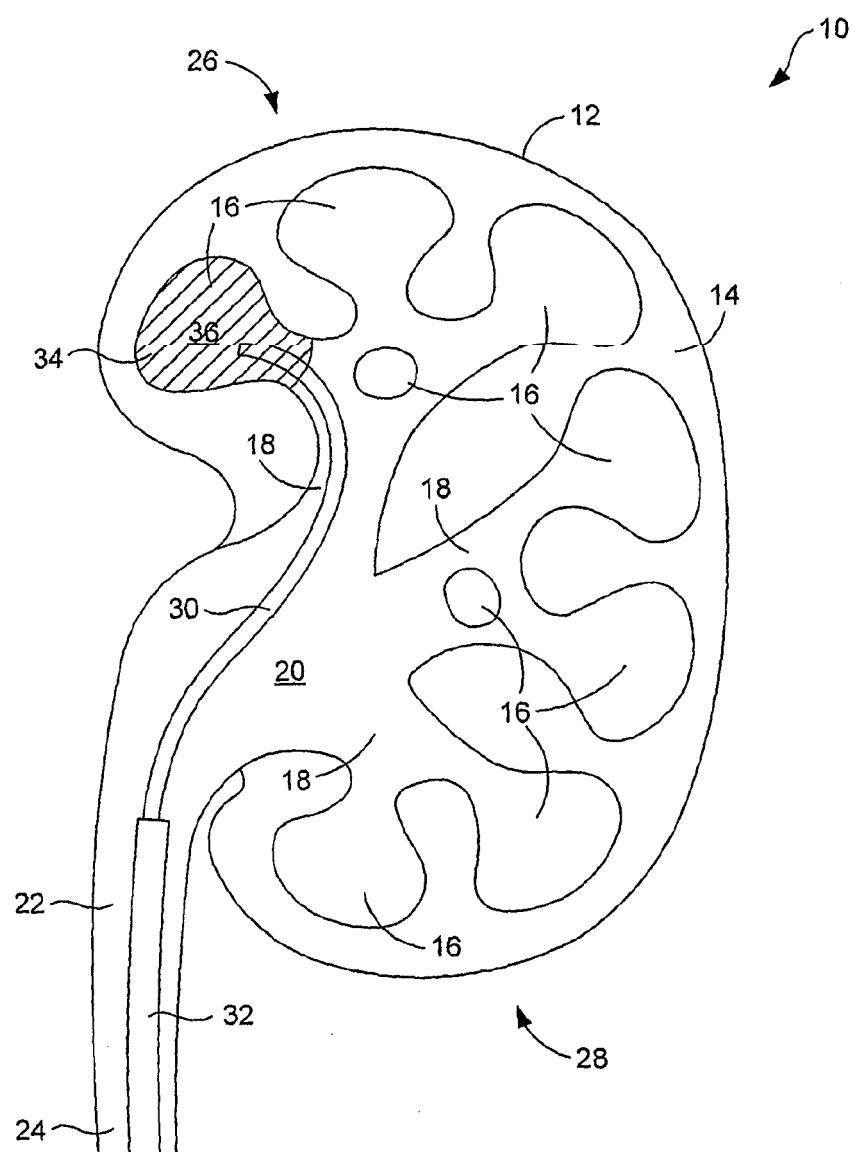


FIG. 2B

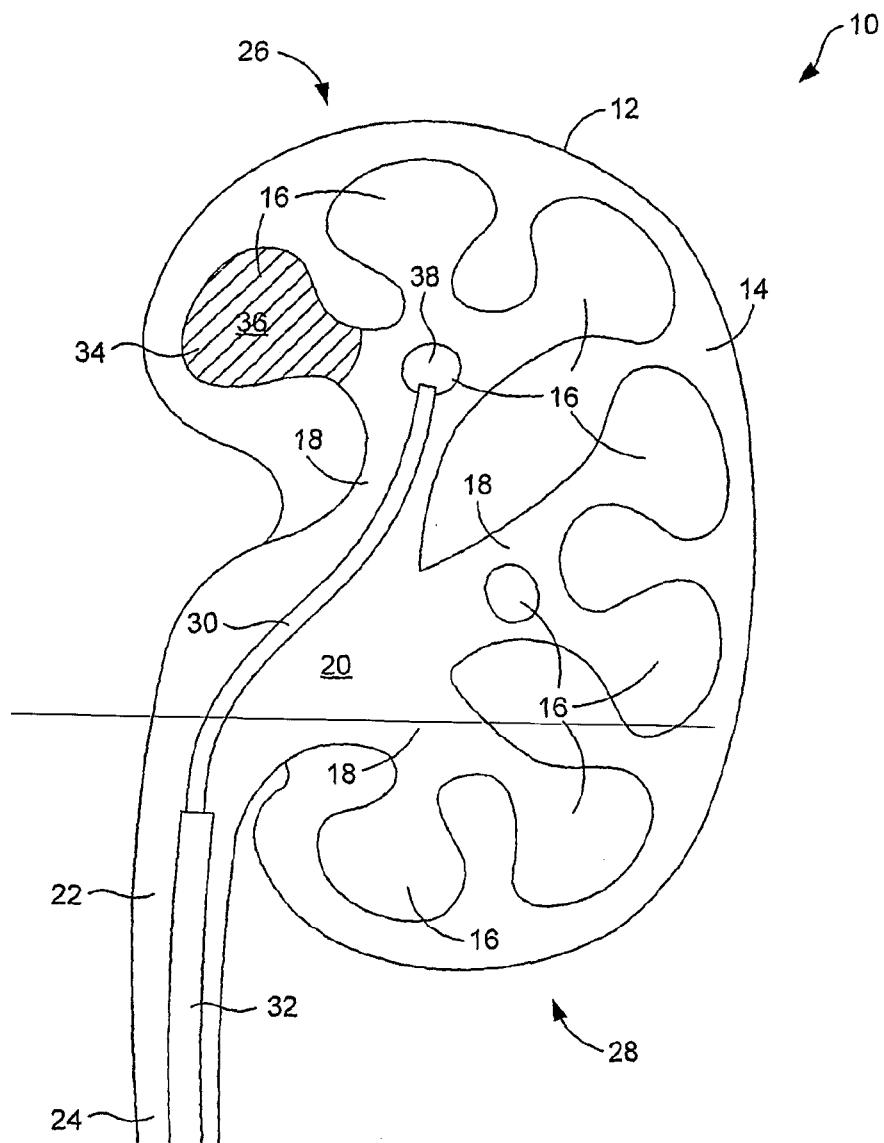


FIG. 2C

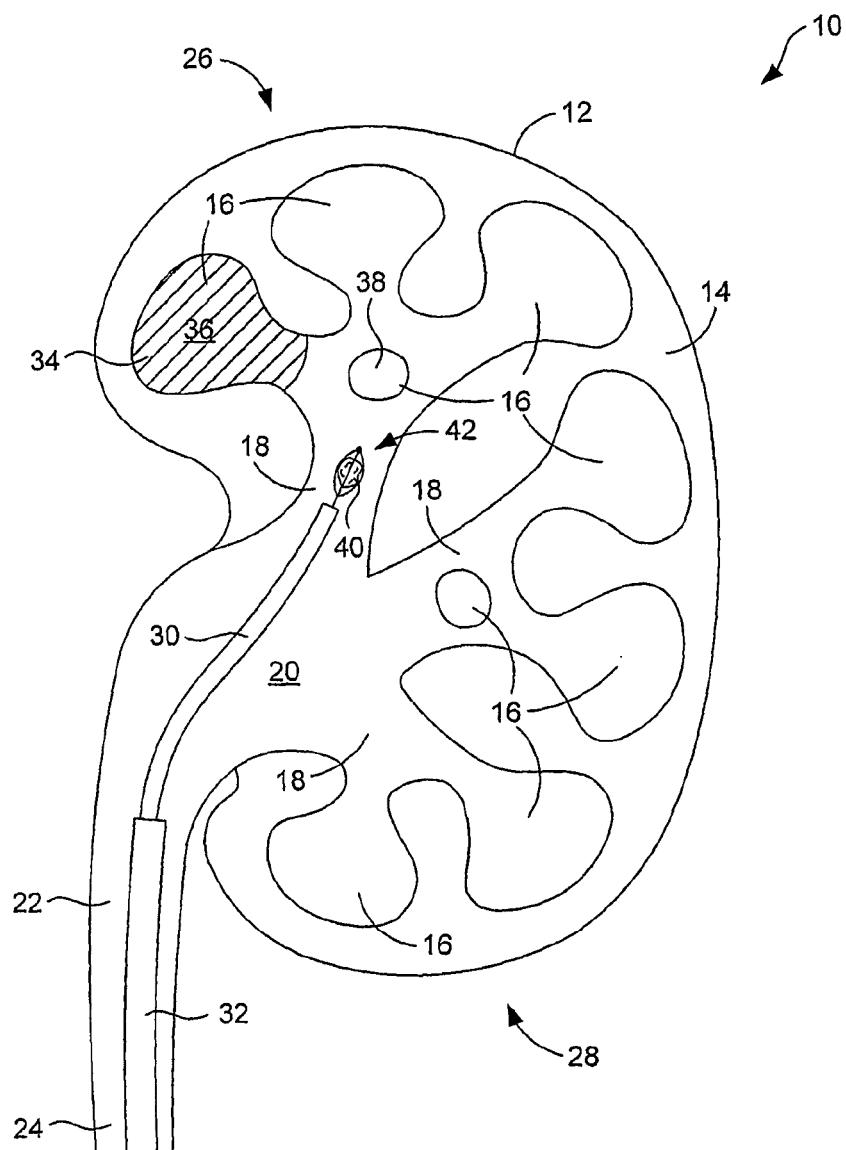


FIG. 2D

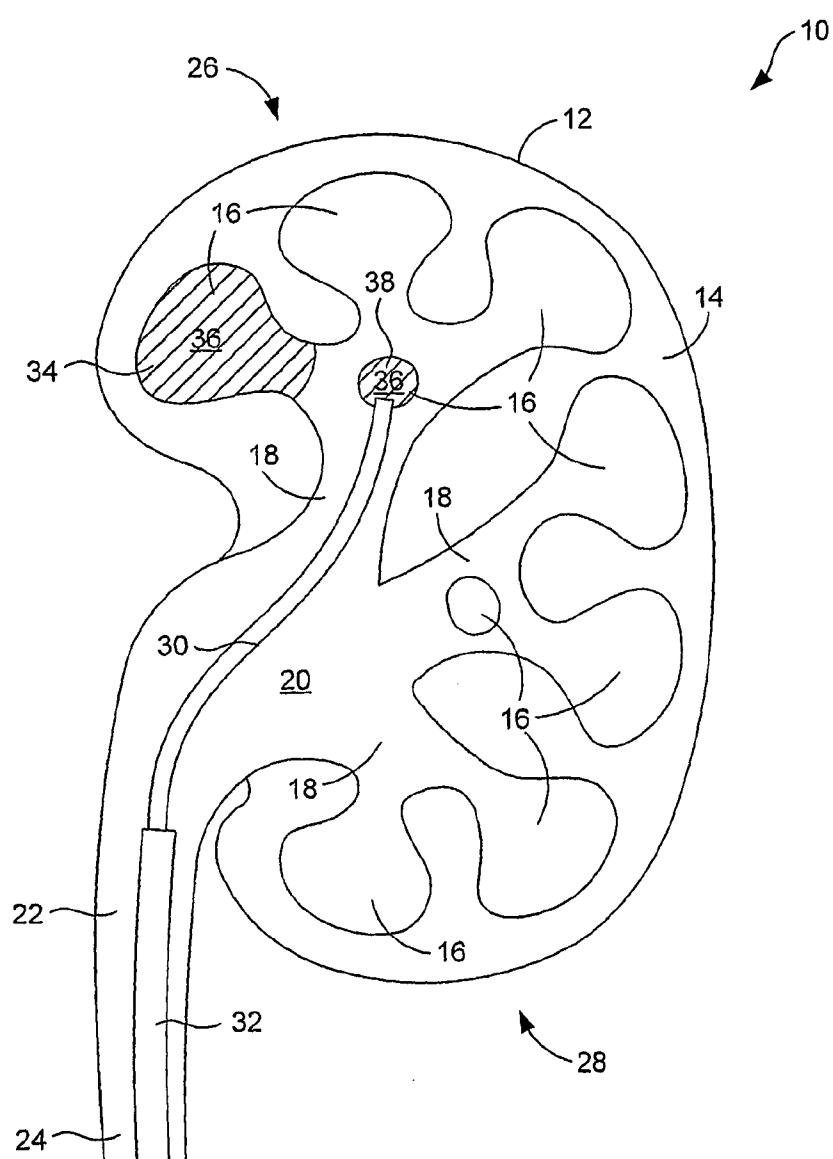


FIG. 2E

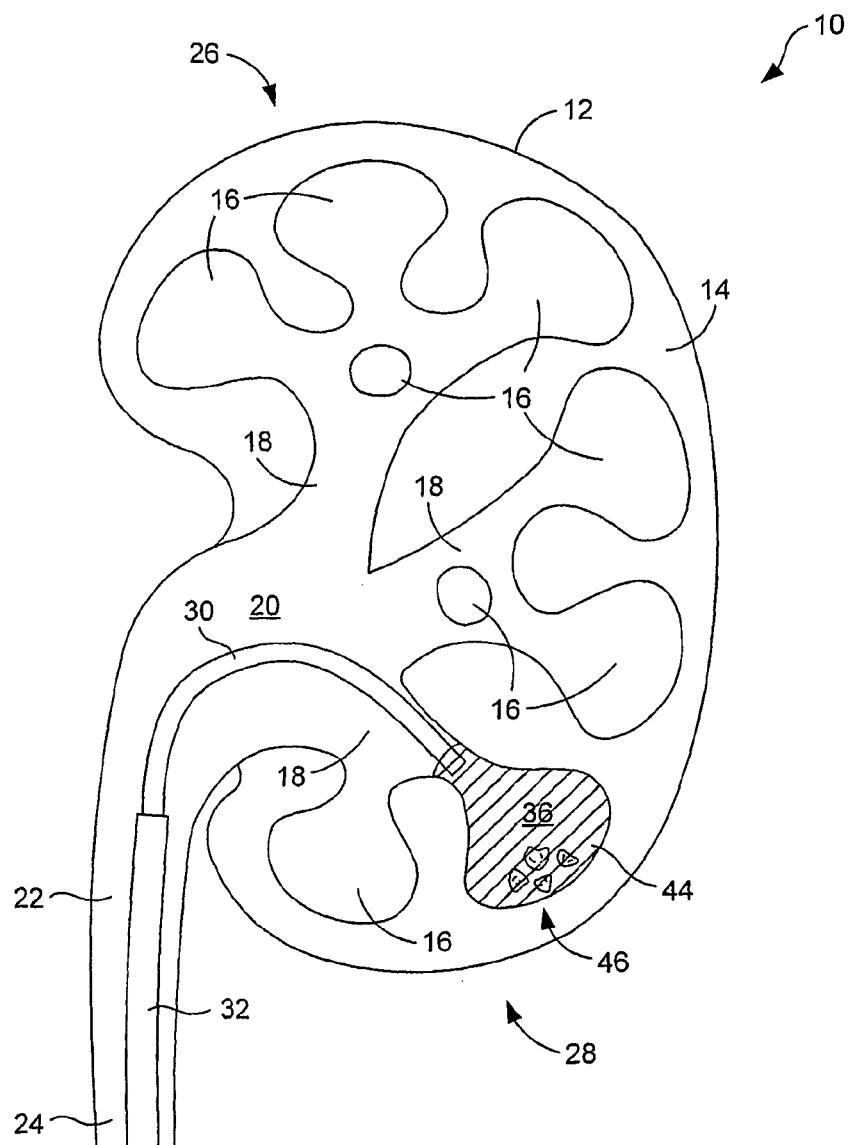


FIG. 3A

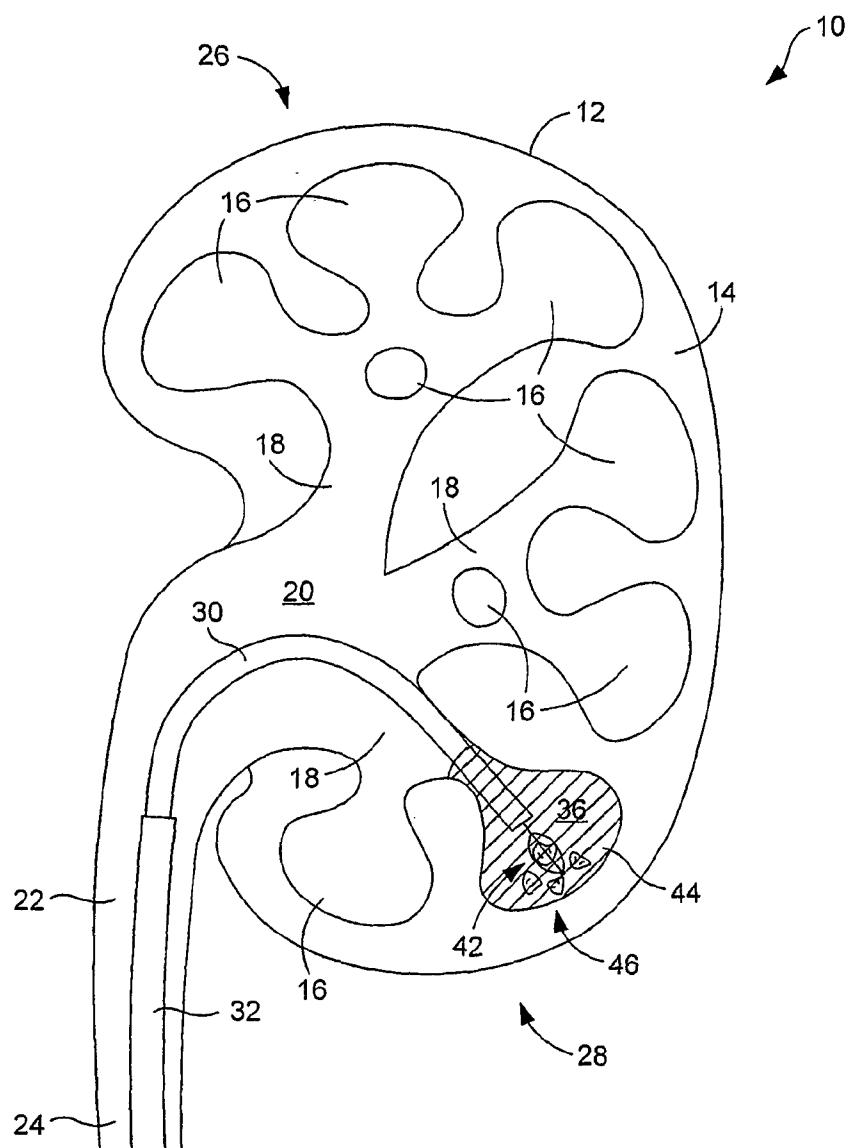


FIG. 3B

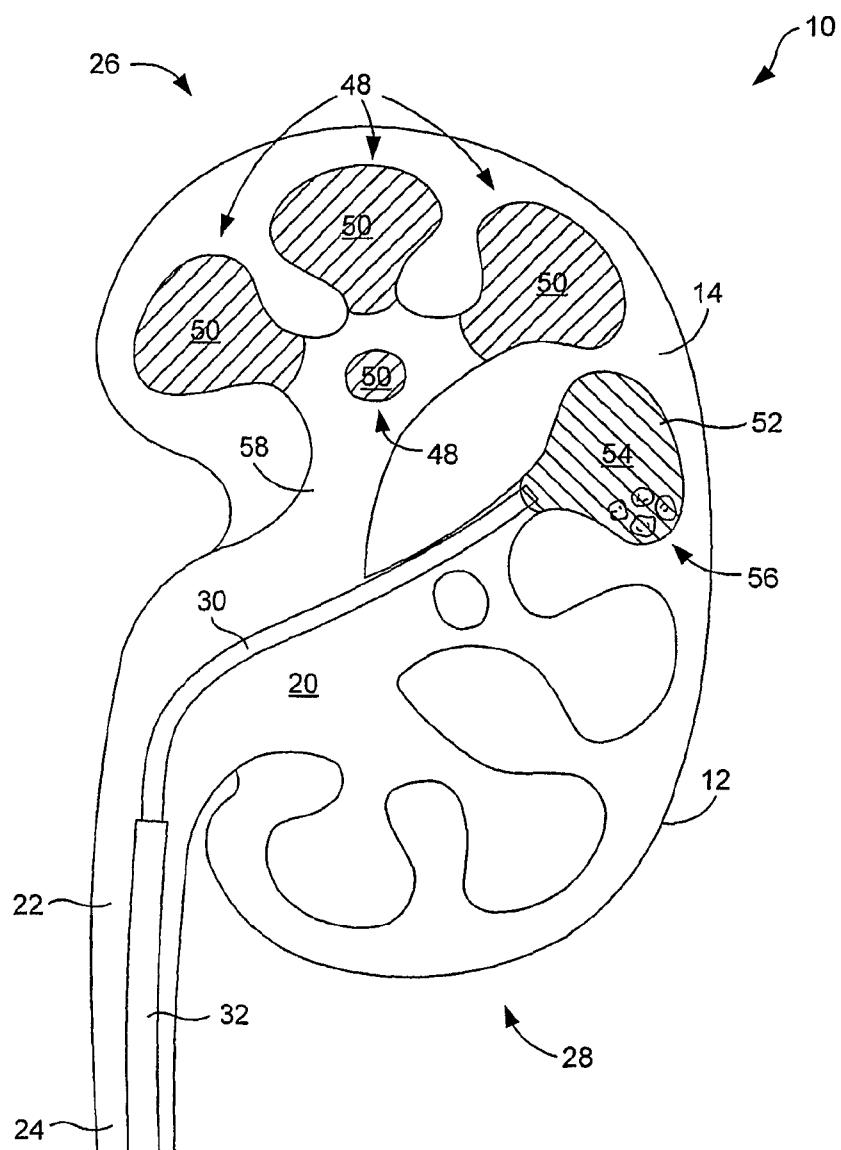


FIG. 4