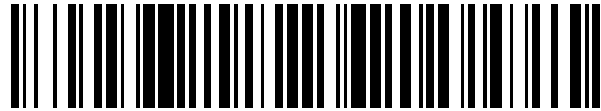


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 582**

51 Int. Cl.:

A61F 2/90 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2009 E 09789617 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2315560**

54 Título: **Stent eluyente de fármacos**

30 Prioridad:

23.07.2008 US 178180

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

25.02.2014

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, MN 55311-1566, US**

72 Inventor/es:

**ROBAINA, SAMUEL;
HITZMAN, CORY;
ROBERTSON, KIM;
DAVIS, LIZA y
LENZ, JASON, T.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 444 582 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

Stent eluyente de fármacos

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a dispositivos médicos implantables.

Descripción de la técnica relacionada

10 Un stent es un dispositivo médico introducido en un lumen del cuerpo y es bien conocido en la técnica. Normalmente, un stent se implanta en un vaso sanguíneo en el sitio de una estenosis o aneurisma por vía endoluminal, es decir, por medio de las denominadas "técnicas mínimamente invasivas" mediante las cuales el stent, en una configuración reducida radialmente, opcionalmente restringido en una configuración comprimida radialmente por una vaina y / o catéter, es entregado por un sistema de entrega de stent o "introduccion" al sitio en el que se le requiere. El introduccion puede entrar en el cuerpo desde una localización de acceso fuera del cuerpo, tal como a través de la piel del paciente, o por una técnica de "corte" en la que el vaso sanguíneo de entrada es expuesto por medios quirúrgicos menores.

15 Los stents y dispositivos similares, tales como un stent, injertos de stent, marcos expandibles, y dispositivos médicos implantables similares, son endoprótesis expansibles radialmente que son normalmente implantes intravasculares que pueden ser implantados transluminalmente y agrandados radialmente después de haber sido introducidos por vía percutánea. Los stents se pueden implantar en una variedad de lúmenes o vasos corporales, tales como dentro del sistema vascular, vías urinarias, conductos biliares, trompas de Falopio, vasos coronarios, vasos secundarios, etc. Pueden ser auto expandibles, expandidos en una fuerza radial interna, tal como cuando se montan en un balón, o una combinación de auto expandible y expandible por balón (híbrido expandible).

20 Los stents se pueden crear por procedimientos que incluyen corte o grabado por ataque químico de un diseño de un material tubular, de una lámina plana que se corta o se graba por ataque químico y que se enrolla posteriormente o de uno o más alambres o trenzas entrelazados.

25 Para prevenir la trombosis y reestenosis, y para tratar el tejido vascular, existe una necesidad de proporcionar agentes terapéuticos directamente en el sitio de despliegue del stent. Un enfoque es por medio del uso de stents medicados. Las realizaciones de la presente invención proporcionan diversas estructuras de stent para contener agentes terapéuticos.

30 El documento norteamericano 6.896.697 B1 desvela un stent intravascular. El stent conocido tiene diferentes grosores a lo largo de sus tirantes y micro depósitos que contienen fármacos en los enlaces del stent.

El problema técnico de la invención es proporcionar un stent para entregar agentes terapéuticos que tenga una gran flexibilidad con respecto al perfil de liberación del agente terapéutico.

El problema se resuelve por un stent de acuerdo con la reivindicación 1.

35 Sin limitar el ámbito de la invención, a continuación se expone un breve resumen de algunas de las realizaciones reivindicadas de la invención. Los detalles adicionales de las realizaciones resumidas de la invención y / o de realizaciones adicionales de la invención se pueden encontrar en la Descripción detallada de la invención que sigue.

Breve resumen de la invención

40 En al menos una realización, la invención se refiere a un stent para el suministro de agentes terapéuticos a un lumen del cuerpo. El stent comprende una pluralidad de bandas serpentinas circunferenciales, comprendiendo cada banda una pluralidad de tirantes. Al menos un tirante tiene al menos una primera región de pocillo y al menos una segunda región de pocillo. La al menos una primera región de pocillo tiene un primer grosor, y la al menos una segunda región de pocillo tiene un segundo grosor, siendo el primer grosor mayor que el segundo grosor. Cada región de pocillo define un pocillo, teniendo cada pocillo una profundidad. Al menos algunos de los pocillos contienen un agente terapéutico.

45 En algunas realizaciones, al menos una segunda región de pocillo está situada entre dos primeras regiones de pocillo.

En al menos una realización, la profundidad de al menos uno de los pocillos se extiende completamente a través del grosor del tirante.

En algunas realizaciones, la profundidad de al menos uno de los pocillos se extiende sólo parcialmente a través del grosor del tirante.

En al menos una realización, la región de pocillo comprende un recubrimiento duradero, estando situado inmediatamente adyacente el recubrimiento duradero y definiendo al menos parcialmente al menos un pocillo.

- 5 Estas y otras realizaciones que caracterizan la invención se señalan con particularidad en las reivindicaciones adjuntas a la presente memoria descriptiva y forman parte de la misma. Sin embargo, para una mayor comprensión de la invención, sus ventajas y objetivos obtenidos por su uso, se debe hacer referencia a los dibujos que forman una parte adicional de la misma y la materia descriptiva que se acompaña, en la que se ilustran y describen realizaciones de la invención.

10 **Breve descripción de las diversas vistas del dibujo o dibujos**

Una descripción detallada de la invención se describe en la presente memoria descriptiva y a continuación haciendo referencia específica a los dibujos.

La figura 1 es una ilustración de un stent liberador de fármacos de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 15 La figura 2 es una vista en perspectiva de un tirante con pocillos de un stent liberador de fármacos, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 3 es una vista en perspectiva de un tirante con pocillos de un stent liberador de fármacos, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 4 es una vista en sección transversal del tirante que se muestra en la figura 2.

- 20 La figura 5 es una vista en sección transversal de un tirante con pocillos en otra realización de la presente invención.

La figura 6 es una vista en perspectiva de un tirante con pocillos de un stent liberador de fármacos, de acuerdo con una realización de la presente invención.

- 25 La figura 7 es una vista en sección transversal de un tirante con un recubrimiento duradero, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 8 es una vista en sección transversal de un tirante con un recubrimiento duradero, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 9 es una vista en sección transversal de un tirante con un recubrimiento duradero, de acuerdo con una realización de la presente invención.

30 **Descripción detallada de la invención**

Aunque esta invención se puede realizar de muchas formas diferentes, en la presente memoria descriptiva se describen en detalle realizaciones preferidas específicas de la invención. Esta descripción es una ejemplificación de los principios de la invención y no pretende limitar la invención a las realizaciones particulares que se ilustran.

- 35 Para los propósitos de esta descripción, los mismos números de referencia en las figuras se referirán a características iguales a menos que se indique lo contrario.

La figura 1 es una ilustración de una realización de un stent para entregar agentes terapéuticos a un vaso en el cuerpo. Un stent 10 que comprende una pluralidad de bandas serpentinas 12 se representa en la figura 1. Las bandas serpentinas se encuentran dispuestas alrededor de un eje longitudinal 14 y están dispuestas de tal manera que el stent tiene un cuerpo generalmente tubular 16. Como se ve en la figura 1, las bandas serpentinas están compuestas por una pluralidad de tirantes 18. Al menos algunos de los tirantes 18 incluyen reservorios o pocillos 20 (en la presente memoria descriptiva y a continuación serán denominados "pocillos"). Como se explicará en mayor detalle más adelante, en algunas realizaciones los pocillos 20 están cargados con agentes terapéuticos para la entrega en un lumen o vaso corporal.

- 40 Volviendo ahora a la figura 2, se representa una porción de un tirante 18. El tirante 18 tiene un grosor variable T a lo largo de al menos una porción de su longitud L. Los pocillos 20 se colocan a lo largo de al menos una porción de la longitud del tirante. En la realización representada en la figura 2, las primeras regiones de pocillo se muestran como 22. Una primera región 22 de pocillo define un pocillo 20. Las primeras regiones de pocillo se disponen generalmente en lugares a lo largo de la longitud del tirante, en los que el grosor T es mayor que en las regiones adyacentes. Una segunda región 24 de pocillo también se representa en la figura 2. Las segundas regiones de pocillo se colocan

generalmente en lugares a lo largo de la longitud del tirante en los que el grosor T es menor que en las regiones adyacentes. Por ejemplo, en la figura 2, las primeras regiones 22 de pocillo se disponen en las regiones del tirante con grosor T_1 . Y las segundas regiones 24 de pocillo se disponen en las regiones del tirante con grosor T_2 , en las que T_1 es mayor que T_2 .

5 Como se ha mencionado más arriba, las regiones 22, 24 de pocillo definen los pocillos 20. Cada pocillo 20 se extiende al menos parcialmente a través del material de tirante del tirante 18. De esta manera, cada pocillo 20 tiene una profundidad que puede ser menor o igual al grosor del tirante. En una realización en la que la profundidad del pocillo es igual al grosor del tirante, tal como se muestra en la figura 2 y en la vista en sección transversal de la figura 4, los pocillos 20 se extienden completamente a través del grosor del material de tirante. El pocillo está abierto tanto en la superficie exterior 26 como en la superficie interior 28 en una realización de este tipo. En la figura 2, los pocillos 20 de las primeras regiones 22 tienen una profundidad D_1 y un volumen V_1 , mientras que el pocillo 20 de la segunda región 24 tiene una profundidad D_2 y un volumen V_2 , siendo D_1 mayor que D_2 . En una realización en la que la profundidad del pocillo es menor que el grosor del tirante, tal como se muestra en la vista en sección transversal de la figura 5, los pocillos 20 se extienden sólo parcialmente a través del grosor del material de tirante de tal manera que el pocillo está abierto en una de entre la superficie exterior 26 o la superficie interior 28.

Se debe apreciar que si los pocillos tienen sustancialmente las mismas dimensiones, con la excepción de la profundidad, que el volumen V_1 de los pocillos más profundos de las primeras regiones 22 es mayor que el volumen V_2 de los pocillos situados en las segundas regiones 24. Por lo tanto, los pocillos más profundos, cuando se llenan sustancialmente en su totalidad con un agente terapéutico, proporcionan un mayor volumen de agente terapéutico para la entrega en comparación con los pocillos que son menos profundos. Además, los pocillos más profundos permiten el uso de una capa de barrera para proporcionar un gradiente de liberación direccional para el agente terapéutico, mientras que los pocillos menos profundos sin una barrera de este tipo producen la elución bidireccionalmente. Finalmente, los pocillos profundos proporcionan una liberación sostenida del agente terapéutico mientras que los pocillos menos profundos proporcionan dosis en bolo.

20 En algunas realizaciones de la invención, el tirante incluye dos primeras regiones 22 de pocillo separadas por una segunda región 24 de pocillo, como en la figura 2. En al menos algunas realizaciones, un diseño de tirante grueso - delgado - grueso es necesario para mejorar el comportamiento mecánico del tirante. Las realizaciones de la presente invención se aprovechan de esta necesidad colocando los pocillos dentro de las porciones gruesa - delgada - gruesa con el fin de optimizar la liberación del agente terapéutico en el cuerpo.

25 En al menos una realización, dispuesto a lo largo de la longitud del tirante hay un patrón de repetición de una primera región de pocillo, seguida a continuación por una segunda región de pocillo, seguida a continuación por una primera región de pocillo, y seguida a continuación por una segunda región de pocillo, repitiéndose como se desee. En algunas realizaciones, se proporciona un tirante que tiene una sola primera región de pocillo seguida por una o más segundas regiones de pocillo. Hay numerosas combinaciones de primera región de pocillo y de segunda región de pocillo que un experto normal en la técnica podrá reconocer. Todas estas combinaciones, aunque no se detallan expresamente en la presente memoria descriptiva, se consideran que forman una porción de esta divulgación.

30 En algunas realizaciones, se incluye una pluralidad de orificios dentro de una región de pocillo para aumentar la cantidad de agente terapéutico que puede ser entregado en el sitio de implantación, como se muestra en la figura 3. Las primeras regiones 22 y la segunda región 24 de la figura 3 representan múltiples orificios dentro de cada región 22, 24 de pocillo en el tirante 18.

Haciendo referencia de nuevo a la figura 2, se debe hacer notar que el material de tirante adicional que forma el grosor añadido de una primera región 22 de pocillo se extiende tanto hacia fuera desde la superficie exterior 26 del tirante, como hacia dentro desde la superficie interior del tirante 28. Esto contrasta con la realización representada en la figura 6.

35 Como se ilustra en la figura 6, el material de tirante que forma el grosor añadido de una primer región 22 de pocillo se extiende sólo hacia fuera desde la superficie exterior 26 del tirante. En una realización alternativa, el material de tirante adicional se extiende sólo hacia el interior desde la superficie interior 28 del tirante.

Haciendo referencia a continuación a las figuras 7 - 9, en algunas realizaciones, la región 22 de pocillo puede comprender un revestimiento duradero 30. El revestimiento duradero 30 se coloca inmediatamente adyacente a un pocillo 20 de tal manera que define parcialmente el pocillo. O el revestimiento duradero 30 puede ser colocado, según se desee, sobre un tirante de tal manera que un pocillo se pueda crear entonces a través de la capa duradera. En al menos una realización, el pocillo es creado a través de al menos una porción del material de tirante. El pocillo puede ser creado a través del recubrimiento duradero y del material del tirante mediante cualquier técnica conocida por aquellos de conocimiento normal en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, ataque químico y ablación con láser.

40 La figura 7 representa un tirante 18 con un recubrimiento duradero metálico o de cerámica 30 que se coloca tanto en la superficie exterior 26 como en la superficie interior del tirante. Los recubrimientos duraderos se pueden emplear

- cerca de los pocillos 20 para aumentar el volumen global del agente terapéutico 30 que puede estar contenido dentro del pocillo. En al menos una realización, puede ser deseable aplicar el recubrimiento duradero sobre toda la circunferencia de al menos una porción de la longitud de un tirante, de tal manera que al menos una porción de la superficie exterior, la superficie interior, y los lados del tirante tengan aplicado el recubrimiento duradero. El término circunferencia se entiende que incluye el límite de un tirante, con independencia de las características de la sección transversal del tirante. Por lo tanto, un tirante con una sección transversal cuadrada, rectangular, circular, semicircular, o elíptica, o cualquier otra forma de sección transversal, tiene una circunferencia como se usa el término en la presente memoria descriptiva.
- La figura 8 representa un tirante 18 con un revestimiento duradero 30 sobre solamente una superficie del tirante, que se muestra aquí como la superficie exterior 26. Una persona de conocimiento normal de la técnica reconocerá que el recubrimiento duradero puede ser depositado sobre la superficie interior del tirante en lugar de sobre la superficie exterior.
- Las figuras 7 - 8 representan ambos tirantes con recubrimientos duraderos 30 aplicados de tal manera que el grosor del revestimiento duradero 30 se estrecha desde un grosor T_3 inmediatamente adyacente al pocillo 20, a un grosor menor T_4 a medida que aumenta la distancia D desde el pocillo 20. En contraste, la figura 9 representa un tirante con un recubrimiento duradero que tiene un grosor T_3 tal que a medida que la distancia D desde el pocillo aumenta, el grosor de T_3 permanece sustancialmente constante. Aunque en la figura 9 el recubrimiento 30 se aplica sólo en la superficie exterior 26, una persona de conocimiento normal de la técnica reconocerá que el recubrimiento se puede colocar tanto en la superficie exterior e interior, o sólo en la superficie interior.
- Una persona de conocimiento normal de la técnica reconocerá que hay un número de materiales disponibles que se pueden utilizar como un recubrimiento duradero. Una lista no limitativa de materiales adecuados incluye los siguientes: óxido de iridio (IrOx), óxido de titanio (TiOx), dióxido de titanio (TiO₂), óxido de cromo (CrOx), óxido nitroso de titanio (TiNOx), y carbono similar al diamante (DLC).
- Haciendo referencia de nuevo a las figuras 7 - 9, se muestran los pocillos 20 conteniendo un agente terapéutico 32. Un agente terapéutico puede ser un fármaco u otro producto farmacéutico, tal como agentes no genéticos, agentes genéticos, material celular, etc. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos no genéticos adecuados incluyen, pero no se limitan a: agentes anti - trombogénicos tales como la heparina, derivados de la heparina, promotores del crecimiento celular vascular, inhibidores del factor de crecimiento, Paclitaxel, etc. Cuando un agente incluye un agente terapéutico genético, un agente genético de este tipo puede incluir, pero no se limita a: ADN, ARN y sus respectivos derivados y / o componentes; proteínas de erizo, etc. Cuando un agente terapéutico incluye material celular, el material celular puede incluir, pero no se limita a: células de origen humano y / o de origen no humano, así como sus respectivos componentes y / o derivados de los mismos. Cuando el agente terapéutico incluye un agente polimérico, el agente polimérico puede ser un copolímero de tribloque de poliestireno - poliisobutileno - poliestireno (SIBS), óxido de polietileno, caucho de silicona y / o cualquier otro sustrato adecuado. En al menos una realización, el agente polímero puede ser biodegradable (por ejemplo, PLA, PLGA, etc.)
- En algunas realizaciones, la al menos una porción del stent está configurada para incluir uno o más mecanismos adicionales para la entrega de un agente terapéutico. A menudo, el agente será en forma de un revestimiento u otra capa (o capas) de material colocadas en una región de la superficie del stent, que está adaptado para ser liberado en el sitio de implantación o áreas del stent adyacentes al mismo.
- En al menos una realización de la presente invención, el retroceso del stent se puede reducir mediante la optimización de la relación de aspecto del stent. Es decir, el retroceso se puede reducir aumentando el grosor de los tirantes, y disminuyendo la anchura de los tirantes,. Algunas realizaciones de la invención incluyen proporciones de grosor a anchura que se encuentran en la gama de grosor del tirante: anchura del tirante 1:2, o grosor del tirante: anchura del tirante 2:1, por ejemplo. En una realización de este tipo, puede ser deseable reducir el diámetro del pocillo para acomodar el tirante más estrecho. Además de reducir el retroceso, el tirante más estrecho proporciona al stent un perfil más pequeño cuando se encuentra en un estado engarzado. El perfil engarzado se refiere a la cantidad de metal presente en una sección circunferencial, mientras el stent está engarzado. El perfil engarzado del stent está directamente relacionado con la capacidad de cruzar pequeñas lesiones del lumen.
- En algunas realizaciones, el stent, el sistema de entrega u otra porción del conjunto pueden incluir una o más áreas, las bandas, recubrimientos, miembros, etc., que es (son) detectables por modalidades de tratamiento por imagen, tales como rayos X, resonancia magnética, ultrasonidos , etc. En algunas realizaciones, al menos una porción del stent y / o del montaje adyacente es opaco al menos parcialmente a la radiación.
- Dentro de la vasculatura no es raro que las estenosis se formen en una bifurcación del vaso. Una bifurcación es un área de la vasculatura u otra porción del cuerpo en la que un primer vaso (o principal) se bifurca en dos o más vasos ramificados. Cuando una lesión o lesiones estenóticas se forman en una bifurcación de este tipo, la o las lesiones pueden afectar sólo a uno de los vasos (es decir, ya sea uno de los vasos ramificados o el vaso principal) dos de los

vasos, o los tres vasos. Al menos una realización de la presente invención se refiere a un stent bifurcado que tiene tirantes con pocillos.

5 La divulgación anterior pretende ser ilustrativa y no exhaustiva. Esta descripción sugerirá muchas variaciones y alternativas a alguien de conocimiento normal de esta técnica. Los diversos elementos mostrados en las figuras individuales y que se han descrito más arriba se pueden combinar o modificar para combinaciones si se desea. Todas estas alternativas y variaciones están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones, en las que el término "que comprende" significa "que incluye, pero no está limitado a".

10 Además, las características particulares presentadas en las reivindicaciones dependientes se pueden combinar entre sí de otras maneras dentro del alcance de la invención, de tal manera que la invención debe ser reconocida como que está dirigida también específicamente a otras realizaciones que tienen cualquier otra posible combinación de las características de las reivindicaciones dependientes. Por ejemplo, con el propósito de la publicación de las reivindicaciones, cualquier reivindicación dependiente que sigue debe ser tomado como escrita alternativamente en una forma de múltiple dependencia de todas las reivindicaciones previas que poseen todos los antecedentes referidos en dicha reivindicación dependiente si dicho formato de múltiple dependencia es un formato aceptable dentro de la jurisdicción (por ejemplo, cada reivindicación que dependa directamente de la reivindicación 1 se debe tomar alternativamente como dependiente de todas las reivindicaciones previas). En las jurisdicciones en las que los múltiples formatos de las reivindicación dependientes están restringidos, cada una de las reivindicaciones dependientes que siguen también debe ser tomada como escrita alternativamente en cada formato de reivindicación de dependencia única que crea una dependencia de una reivindicación previa que posee antecedentes distintos a la reivindicación específica que figura en dicha reivindicación dependiente más abajo .

20 Esto completa la descripción de las realizaciones preferidas y alternativas de la invención. Las personas expertas en la técnica pueden reconocer otros equivalentes a la realización específica descrita en la presente memoria descriptiva en las que se pretende que sus equivalentes queden incluidos por las reivindicaciones adjuntas a la presente memoria descriptiva.

25

REIVINDICACIONES

1. Un stent (10) para el suministro de agentes terapéuticos a un lumen del cuerpo, comprendiendo el stent:
 - 5 una pluralidad de bandas serpentinas circunferenciales (12), comprendiendo cada banda una pluralidad de tirantes (18), teniendo al menos un tirante (18) al menos una primera región (22) de pocillo y al menos una segunda región (24) de pocillo, teniendo la al menos una primera región (22) de pocillo un primer grosor (T_1), teniendo la al menos una segunda región (24) de pocillo un segundo grosor (T_2), siendo el primer grosor (T_1) mayor que el segundo grosor (T_2), definiendo cada región de pocillo al menos un pocillo (20), teniendo cada pocillo (20) una profundidad (D_1, D_2), conteniendo al menos algunos de los pocillos (20) un agente terapéutico, **que se caracteriza porque**
 - 10 cada pocillo (20) tiene un volumen (V_1, V_2), teniendo el al menos un pocillo (20) definido por la al menos una primera región (22) de pocillo un primer volumen (V_1), teniendo el al menos un pocillo (20) definido por la al menos una segunda región (24) de pocillo un segundo volumen (V_2), siendo el primer volumen (V_1) mayor que el segundo volumen (V_2).
- 15 2. El stent de la reivindicación 1, en el que al menos una región (24) de pocillo se encuentra situada entre dos primeras regiones (22) de pocillo.
3. El stent de la reivindicación 1, en el que la profundidad (D_1, D_2) de al menos uno de los pocillos (20) se extiende completamente a través del grosor del tirante (18).
4. El stent de la reivindicación 1, en el que la profundidad (D_1, D_2), de al menos uno de los pocillos (20) se extiende sólo parcialmente a través del grosor del tirante (18).
- 20 5. El stent de la reivindicación 1, en el que el tirante (18) comprende, además, una anchura, y en el que al menos uno de entre el primer grosor y el segundo grosor tiene una relación con respecto a la anchura del tirante de 1 : 2.
6. El stent de la reivindicación 1, en el que el tirante comprende, además, una anchura, y en el que al menos uno de entre el primer grosor y el segundo grosor tiene una relación con respecto a la anchura del tirante de 2 : 1.
- 25

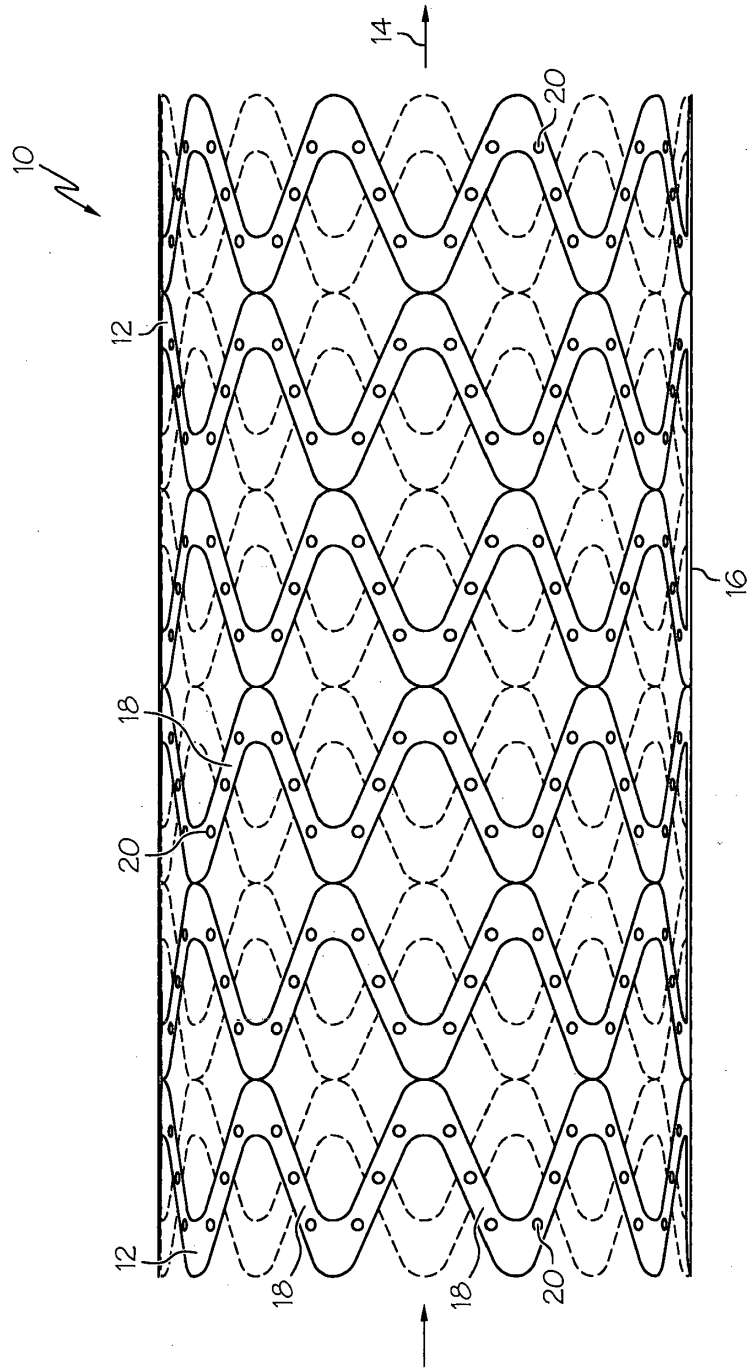


FIG.1

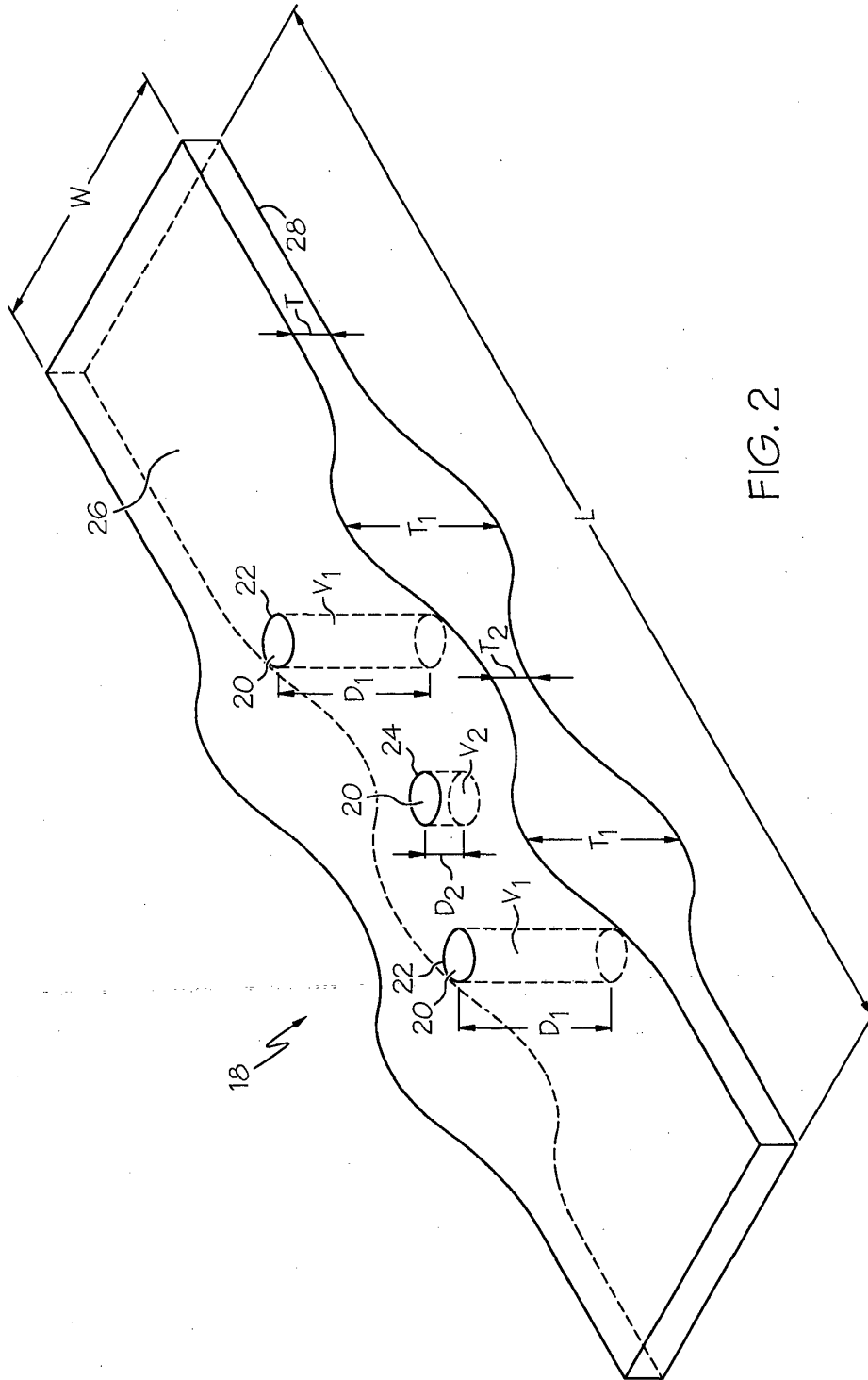


FIG. 2

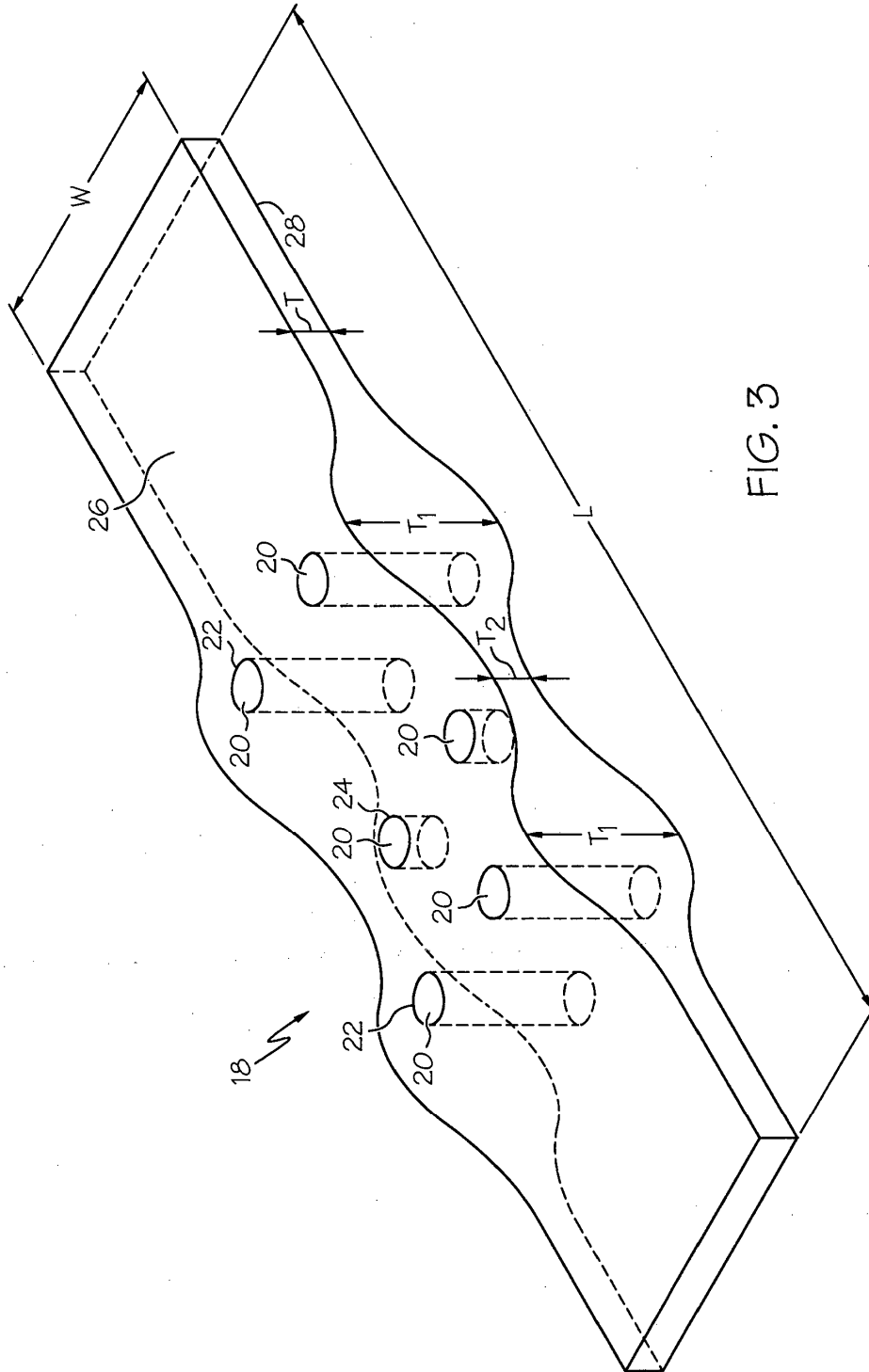


FIG. 3

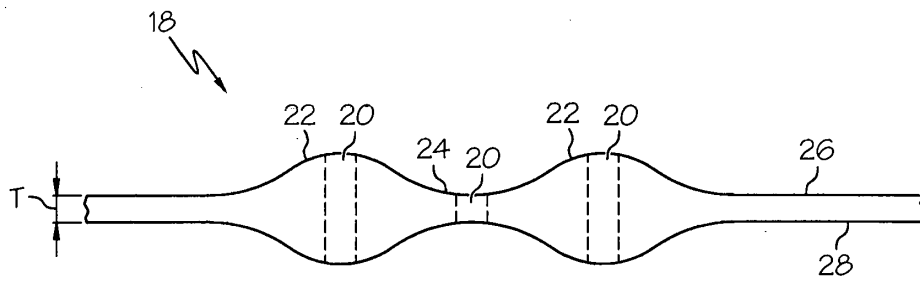


FIG. 4

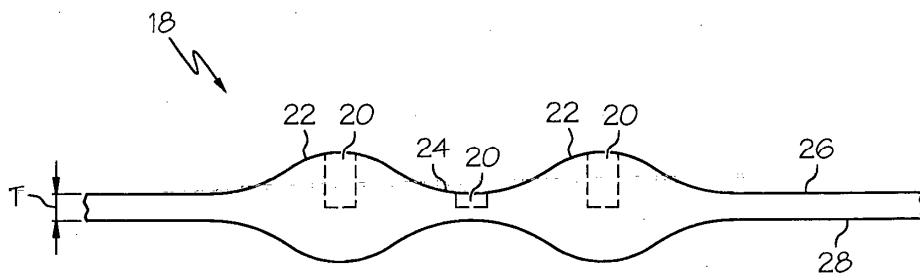


FIG. 5

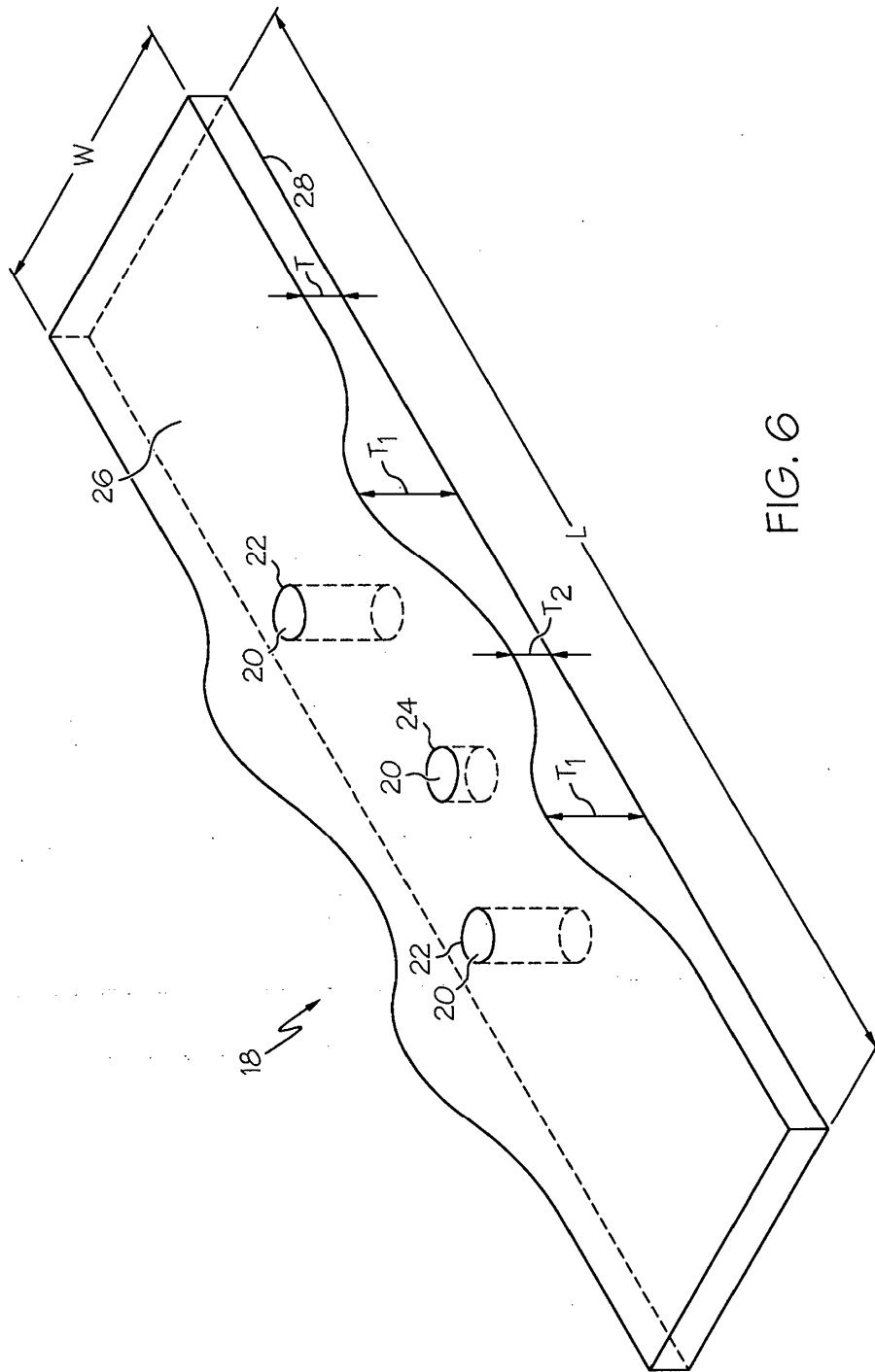


FIG. 6

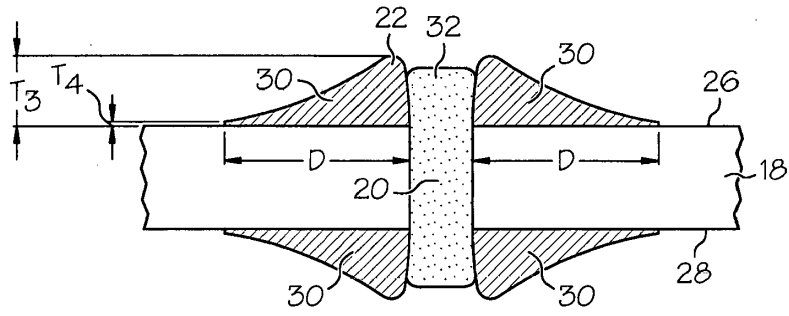


FIG. 7

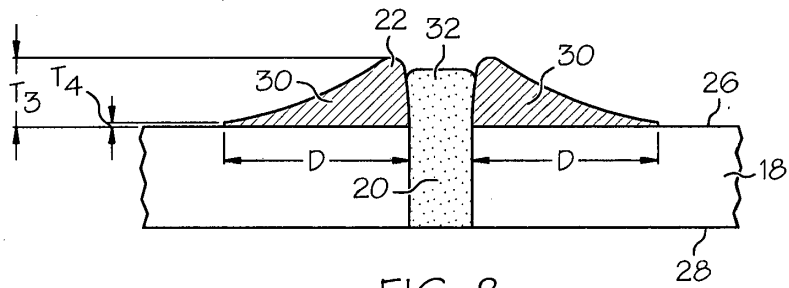


FIG. 8

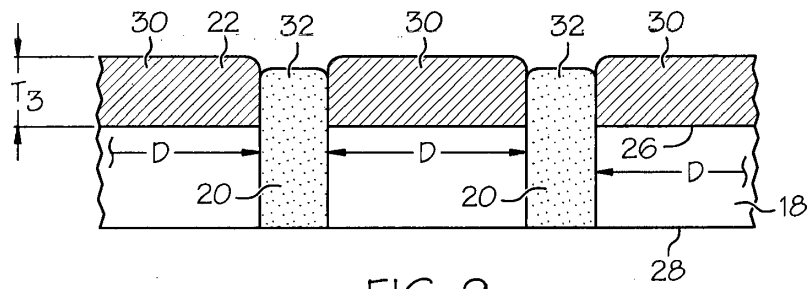


FIG. 9