

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 691**

51 Int. Cl.:

A61F 2/30 (2006.01)

A61F 2/44 (2006.01)

A61B 17/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2007 E 07843237 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2076217**

54 Título: **Placa terminal de prótesis intervertebral que presenta doble cúpula**

30 Prioridad:

26.09.2006 US 847103 P

27.09.2006 US 847359 P

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

10.08.2015

73 Titular/es:

**NEXGEN SPINE, INC. (100.0%)
9 WHIPPANY ROAD, SUITE 11
WHIPPANY, NJ 07981, US**

72 Inventor/es:

**LEE, CASEY K.;
MAKRIS, GEORGE;
CLEMOW, ALASTAIR J. T. y
OGILVIE, WILLIAM F.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 542 691 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

Placa terminal de prótesis intervertebral que presenta doble cúpula

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención está relacionada con las prótesis para sustituir un disco intervertebral humano e instrumentos para implantar dicha prótesis, y más concretamente a una placa terminal para dicha prótesis que tiene una superficie en forma de cúpula para el contacto con una vértebra adyacente en un segmento de movimiento espinal humano.

10 Técnica anterior

[0002] La columna vertebral humana logra una combinación admirable de apoyo firme y flexibilidad apropiada gracias a su estructura que comprende vértebras óseas separadas por discos intervertebrales de tejido más blando y flexible que permiten un movimiento limitado entre las vértebras adyacentes en flexión-extensión, flexión lateral y torsión. Cada elemento flexible individual de la columna vertebral, que comprende un par de vértebras adyacentes separadas por un disco intervertebral, constituye un segmento de movimiento espinal. El funcionamiento adecuado de dicho segmento de movimiento espinal exige que el disco intervertebral proporcione una separación adecuada entre las vértebras al tiempo que permite un movimiento relativo suficiente en el plano anatómico medio, frontal y transversal del cuerpo. Mientras que cada disco intervertebral normalmente desarrolla su función de manera efectiva sin percepción consciente, el disco y tejidos circundantes cuentan con una amplia inervación que informa al sujeto de cualquier daño y/o disfunción proporcionando una señal de dolor.

[0003] Las regiones espinal más susceptibles a la patología dolorosa del disco intervertebral son las regiones cervicales y lumbares. Dicha patología dolorosa normalmente es el resultado de alguna lesión traumática o cambios relacionados con la edad en la estructura y funcionamiento del disco intervertebral.

[0004] La condición patológica más común que provoca dolor cervical y dolor lumbar es la enfermedad degenerativa del disco (EDD), que normalmente es el resultado de cambios relacionados con la edad en los tejidos que constituyen el disco intervertebral, con las anomalías que acompañan, p.ej., deformación, en las estructuras funcionales del disco. En dichas condiciones, incluso el movimiento normal entre las vértebras adyacentes puede provocar dolor, que puede llegar a ser crónico y suficientemente severo para provocar una discapacidad significativa. Cuando el tratamiento no invasivo falla en el alivio del dolor de espalda crónico incapacitante provocado por dicha enfermedad, se recurre a la intervención quirúrgica. Durante algún tiempo, se han llevado a cabo procedimientos quirúrgicos paliativos como escisión del disco, descompresión, y/o fusión espinal para aliviar el dolor intratable de pacientes con enfermedad degenerativa del disco. Más recientemente, se han desarrollado prótesis de disco intervertebrales artificiales, que han hecho posible sustituir un disco degenerado con dicha prótesis para lograr el alivio del dolor y recuperar la función anatómica.

[0005] Se deben considerar una variedad de factores en el diseño de una prótesis de disco intervertebral si se espera un resultado exitoso de una artroplastia de disco. El diseño de la prótesis debe proporcionar una colocación adecuada, alineación correcta, superficie de contacto congruente, y estabilidad protésica inmediata tras la operación en el espacio del disco. En concreto, la conformación de la superficie de la prótesis en contacto con la vértebra en la superficie de contacto entre la vértebra y la prótesis es de notable importancia, especialmente para la estabilidad de la prótesis tras la operación en el espacio intervertebral. La experiencia ha demostrado que los resultados clínicos de artroplastia de disco intervertebral están estrechamente relacionados con la colocación inicial adecuada de la prótesis de disco en el espacio del disco y el posterior mantenimiento de la misma. Por ejemplo, si una prótesis de disco implantada no se mantiene en una posición estable en el espacio intervertebral, el paciente puede sufrir una degeneración de disco acelerada tras la operación en los segmentos de movimiento espinal adyacentes, así como formación de crecimientos osteofíticos en las vértebras.

[0006] Otra complicación posible tras la operación es el hundimiento de la prótesis de disco en una vértebra adyacente. Dicha inestabilidad está relacionada con al menos tres factores: el área de contacto entre la prótesis y el cuerpo vertebral adyacente, densidad mineral ósea en la superficie de contacto del cuerpo vertebral, y la carga aplicada. En concreto, el área de contacto prótesis-vértebra efectiva se ve afectada por la curvatura variable y el perfil de superficie irregular de la vértebra adyacente, ambos de los cuales varían de manera notable de un paciente a otro, p.ej., en la columna lumbosacra que es el lugar de numerosas artroplastias de disco intervertebral.

[0007] La gran variedad de diseños que se han propuesto para la superficie de contacto con el hueso de la prótesis de disco intervertebral puede tomarse como prueba de que no se ha logrado todavía un diseño óptimo. Los ejemplos de dichas prótesis han incluido aquellos con superficies de contacto con las vértebras relativamente planas, aquellas con perfiles en forma de cúpula, o aquellos que incorporan otras formas especialmente configuradas como superficies corrugadas o dentadas o plataformas que sobresalen.

[0008] Además de la forma general de la superficie de contacto con el hueso, las prótesis de disco intervertebral conocidas han incorporado estructuras adicionales para mejorar la seguridad de fijación al hueso vertebral. Algunos diseños han incorporado medidas de fijación usando tornillos fijados a los lados anterior o lateral de las vértebras adyacentes o a la propia placa terminal vertebral. Las superficies de contacto con el hueso de otras prótesis han contado con clavos, quillas, estriados, o similares, para proporcionar una fijación estable de la prótesis.

[0009] Sin embargo, se han observado determinados inconvenientes con las prótesis de disco intervertebral previamente conocidas. Por ejemplo, los diseños de placa terminal protésica plana presentan problemas de ajuste inadecuado entre la placa terminal protésica y la superficie de extremo cóncava del cuerpo vertebral. Dicho desajuste entre las formas puede resultar en una inestabilidad de la prótesis tras la operación en el espacio del disco, en especial, el asentamiento de la prótesis en la vértebra adyacente (hundimiento). Los diseños que tratan de compensar este desajuste proporcionando estructuras adicionales como quillas, clavos, y similares, incurrir en problemas debido a la mayor distracción entre vértebras necesaria para su implantación. Los diseños que emplean tornillos situados en las placas terminales de las vértebras encuentran dificultades en la implantación debido al espacio de trabajo limitado y las estructuras óseas relativamente delgadas de las placas terminales vertebrales, que no proporcionan un sustrato resistente para la fijación del tornillo.

[0010] Algunas prótesis intervertebrales han incorporado placas terminales que tienen superficies en forma de cúpula para el contacto con los cuerpos vertebrales adyacentes. Se han empleado cúpulas esféricas y cúpulas elipsoidales. Las cúpulas elipsoidales se aproximan más al perfil en planta de un cuerpo vertebral, y, cuando se asientan en un asiento elipsoidal correspondiente escariado en la placa terminal del cuerpo vertebral, proporcionan una medida de estabilidad torsional. Sin embargo, la preparación de dicho asiento elipsoidal y adecuada alineación con las vértebras puede presentar algunas dificultades quirúrgicas. Las cúpulas esféricas, que tienen una plataforma circular, se ajustan más fácilmente a un asiento preparado, pero, por sí mismas, tienden a proporcionar menos estabilidad torsional.

[0011] Un ejemplo de dicha técnica anterior se describe en WO99/22675, que revela una prótesis de disco espinal que incluye un cuerpo con una superficie superior e inferior acoplable con las vértebras respectivas, y un saliente en forma de media luna que se extiende desde las superficies superior e inferior para su recepción en una cavidad en la vértebra adyacente.

[0012] De este modo, continúa existiendo una necesidad de lograr un diseño de placa terminal que pueda mitigar los problemas que se sufren en la implantación de las prótesis de disco intervertebrales conocidas.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0013] La presente invención es conforme a lo definido en la reivindicación 1 y reivindicación 13. Preferiblemente, se proporciona una placa terminal para una prótesis de disco intervertebral que fomenta una relación estable entre la prótesis y las vértebras adyacentes tras la implantación. La invención también abarca herramientas para preparar un asiento o hueco en un cuerpo vertebral para proporcionar un ajuste congruente para la placa terminal de la invención, así como un procedimiento quirúrgico para preparar un lugar quirúrgico e implantar una prótesis usando una placa terminal de la invención.

[0014] La placa terminal de prótesis comprende preferiblemente:

- una placa de base generalmente plana que tiene una periferia dimensionada y configurada para ajustarse en un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal humano;
- una primera región elevada, o cúpula, en la periferia de la placa de base, y
- una segunda región elevada, o cúpula, en el límite de la primera región elevada.

[0015] Las dimensiones antero-posterior y de lado a lado (medial-lateral) de la primera región elevada están hechas de tal manera que sean desiguales para proporcionar resistencia al movimiento torsional entre la placa terminal de la prótesis y el cuerpo vertebral adyacente bajo las tensiones normales producidas por el movimiento fisiológico del segmento de movimiento espinal. Además, las paredes laterales opuestas lateralmente de la primera región elevada se definen por los arcos que terminan en los planos sagitales de la placa terminal, y son simétricos con respecto a un plano frontal de la placa terminal. En un modo de realización alternativo, los arcos que terminan las partes laterales de la primera región

elevada son arcos circulares centrados en los planos sagitales de la placa terminal, y pueden o no ser simétricos con respecto a un plano frontal de la placa terminal.

5 **[0016]** La segunda región elevada generalmente tiene forma de cúpula, y las partes laterales lateralmente opuestas se definen por arcos circulares que tiene un centro común situado en el plano medio de la placa terminal.

10 **[0017]** Un aparato de escofina para huesos para formar un hueco o asiento en un cuerpo vertebral para recibir una placa terminal de prótesis según la invención incluye al menos una herramienta de escofina para huesos que incluye un cabezal de escofina y un mango para manipular el cabezal en el espacio intervertebral. El cabezal de escofina incluye un elemento de pivote que puede insertarse en un hueco formado en los dientes de la escofina de la placa terminal del cuerpo vertebral dispuestos en el cabezal de escofina para preparar al menos una parte de un hueco o asiento para una placa terminal vertebral cuando el cabezal de escofina es rotado recíprocamente sobre el elemento de pivote.

15 **[0018]** Una fresa de ranurar para preparar una ranura antero-posterior en un cuerpo vertebral para recibir una aleta o quilla de una placa terminal de prótesis de disco intervertebral incluye un elemento de guía de fresa que tiene un mango y un cabezal de guía dimensionado y configurado para asentarse en un hueco o asiento previamente formado en un cuerpo vertebral. La fresa de ranurar cuenta con una hendidura de guía antero-posterior que guía la fresa oscilante antero-posterior y un hueco de almacenaje para guardar la fresa en una posición protegida mientras el cabezal de guía se inserta en el espacio intervertebral. La fresa se monta sobre un eje giratorio y oscilante que acciona la fresa mediante un movimiento oscilante antero-posterior y puede girarse para situar la fresa en el hueco de almacenaje.

20

25 **[0019]** De este modo, un aspecto de la invención es una placa terminal para una prótesis de disco intervertebral que tiene una configuración de cúpula que proporciona una estabilidad mejorada bajo tensiones impuestas que tienden a producir una inestabilidad torsional y/o extrusión de la prótesis del espacio intervertebral.

[0020] Otro aspecto de la invención es una placa terminal para una prótesis de disco intervertebral que facilitará la colocación, alineación y preparación fácil y fiable de una superficie de contacto congruente y mejor estabilización contra el torsión y flexión axial y traslado en la columna vertebral cervical, lumbosacra o lumbar.

30 **[0021]** Otro aspecto de la invención es la formación de una concavidad en la placa terminal vertebral para proporcionar un ajusta congruente entre una superficie con forma de cúpula de una placa terminal de prótesis y la placa terminal vertebral ósea.

35 **[0022]** Otro aspecto de la invención es un procedimiento e instrumentación para preparar un asiento generalmente cóncavo en una placa terminal vertebral para recibir una prótesis intervertebral para proporcionar una colocación precisa de una prótesis con máxima conservación del hueso vertebral.

[0023] Otro aspecto de la invención es una escofina para huesos mediante la cual un cirujano puede formar de manera precisa un asiento cóncavo para recibir la superficie de contacto con el hueso de una prótesis de disco intervertebral usando una herramienta manual que exige únicamente un movimiento oscilatorio simple.

40 **[0024]** Otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de la descripción de la invención a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025]

45 La Figura 1A es una vista de planta de una placa terminal de prótesis intervertebral de la invención.

La Figura 1B es una vista de elevación anterior de una prótesis intervertebral que incorpora una placa terminal de prótesis de la invención tomada en la dirección 1B-1B en la Figura 1A.

La Figura 1C es una vista de elevación lateral de la prótesis de la Figura 1B, tomada en la dirección 1C-1C en la Figura 1A.

50 La Figura 1D es una vista en perspectiva de otro modo de realización de una prótesis intervertebral que incorpora una placa terminal de prótesis de la invención.

La Figura 1E es una vista de planta de la prótesis de la Figura 1D.

La Figura 1F es una vista de elevación anterior de la prótesis de la Figura 1D, tomada en la dirección 1F-1F en la Figura 1D.

55 La Figura 1G es una vista de elevación lateral de la prótesis de la Figura 1D, tomada en la dirección 1F-1F en la Figura 1D.

La Figura 2A es una vista superior de un modo de realización de una escofina para huesos de la invención situada en un espacio intervertebral tras la escisión de una parte central del anillo fibroso para la preparación de una parte central de un hueco o asiento en el extremo caudal o

5 La Figura 2B muestra el movimiento oscilante anterior de la escofina de la Figura 2A en la preparación del hueco en la vértebra superior.

La Figura 2C muestra un paso posterior en la preparación de un hueco en la vértebra superior donde una segunda escofina para huesos que presenta dientes configurada para formar la parte periférica del hueco se ha insertado en el espacio intervertebral.

10 La Figura 2D muestra el movimiento oscilante angular de la escofina de la Figura 2C en la preparación de la parte periférica del hueco en la vértebra superior.

La Figura 2E muestra un modo de realización alternativo de una escofina para huesos para preparar un hueco en un cuerpo vertebral donde los dientes están dispuestos y configurados para preparar las regiones central y periférica del hueco.

15 La Figura 2F muestra otro modo de realización de la escofina para huesos para preparar un hueco en el cuerpo vertebral donde los dientes están dispuestos sobre una base generalmente plana y tienen diferentes longitudes para formar la forma del hueco, como se ve más específicamente en las secciones transversales de las Figuras 2G y 2H.

20 La Figura 2G muestra una sección transversal de la escofina para huesos de la Figura 2F, tomada a lo largo de la línea 2G-2G.

La Figura 2HG muestra una sección transversal de la escofina para huesos de la Figura 2F, tomada a lo largo de la línea 2H-2H.

25 La Figura 3A es una vista de planta de un instrumento para fresar ranuras usado para fresar una ranura en el cuerpo vertebral para recibir una aleta de una placa terminal de prótesis según la invención, donde el elemento de fresado del instrumento está en una posición de fresado.

La Figura 3B es una vista de planta de la fresa de ranurar de la Figura 3A donde el elemento de fresado se retrae a un hueco para la inserción del instrumento en un espacio intervertebral.

La Figura 3C es una vista en perspectiva de la fresa de ranurar de las Figuras 3A y 3B.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0026] Una prótesis intervertebral diseñada para reemplazar un disco intervertebral natural degenerado, dañado o defectuoso por algún motivo, con retención de al menos parte de la función del disco natural, incorpora normalmente un par de placas terminales diseñadas para la fijación firme de las vértebras adyacentes del segmento de movimiento espinal humano, junto con alguna estructura que separa las

35 placas terminales y permite al menos cierto movimiento relativo entre ambas. En la región lumbar de la columna vertebral, el área de superficie de contacto mínima entre estas placas terminales de prótesis y el hueso vertebral que se exige para evitar el hundimiento se considera que es de aproximadamente 6,5 cm² para una persona con densidad ósea normal. Una placa terminal de prótesis de disco que tiene un contorno de superficie (convexo) que coincide, al menos de manera aproximada, con la superficie de extremo generalmente cóncava del cuerpo vertebral adyacente con el que está en contacto puede esperarse que proporcione un área de contacto vértebra-placa terminal mayor que una placa terminal de prótesis con, p.ej., una superficie de contacto plana, logrando así un área de contacto de superficie mayor con la correspondiente mejor estabilidad postoperatoria. Cuando un área de superficie irregular de la placa terminal vertebral es escariada para proporcionar una superficie más lisa, la estabilidad de la

40 superficie de contacto y el área de superficie de contacto pueden mejorarse en mayor medida.

[0027] Según la invención, una placa terminal para una prótesis intervertebral tiene una placa de base generalmente plana, una primera región elevada en la periferia de la placa de base, y una segunda región elevada en el perfil en planta de la primera región elevada. La primera región elevada tiene una dimensión antero-posterior en un plano antero-posterior medio y una dimensión transversal (o medial-lateral). Estas

50 dimensiones se hacen desiguales para proporcionar resistencia al movimiento torsional entre la placa terminal y el cuerpo vertebral adyacente. Normalmente, puesto que la dimensión transversal de un cuerpo vertebral lumbar es mayor que su dimensión antero-posterior, la primera región elevada tendrá una dimensión transversal (o medial-lateral) mayor que su dimensión antero-posterior. Es decir, la primera región elevada puede describirse como alargada en una dirección lateral. Normalmente, la primera región elevada será simétrica sobre el plano antero-posterior medio de la placa terminal. Las partes de los costados laterales de la primera región elevada se definen en un modo de realización mediante arcos que terminan en los planos sagitales de la placa terminal y son simétricos sobre un plano frontal de la placa terminal. En otro modo de realización las partes laterales de la primera región elevada se definen mediante arcos circulares que se centran sobre puntos que yacen en los planos sagitales de la placa terminal. La segunda región elevada tiene una superficie con forma generalmente de cúpula, y su perfil en planta puede ser un círculo completo o puede ser algo truncado en alguno o ambos de los márgenes anterior o posterior. En cualquier caso, las partes laterales lateralmente opuestas de la segunda región elevada o región elevada superior se definen por arcos circulares que tienen un centro común situado en el plano medio de la placa terminal. Este centro común puede situarse en cualquier posición a lo largo del

plano medio que se permita por el tamaño general de la segunda región elevada. En un modo de realización de la invención, el centro común puede situarse en el centroide de la primera región elevada. La segunda región elevada puede ser el centro de la cúpula circular está situada en el centroide de la primera región elevada.

5 **[0028]** En determinados modos de realización de la placa terminal de prótesis de la invención, la superficie de contacto con la vértebra puede contar también generalmente con una aleta o quilla antero-posterior central situada en el plano medio, para proporcionar estabilidad adicional ante el desplazamiento torsional de la prótesis con respecto al cuerpo vertebral y/o expulsión o extrusión de la prótesis desde el espacio intervertebral.

10 **[0029]** La placa terminal puede construirse a partir de cualquier material usado de manera convencional para las prótesis intervertebrales, p.ej., acero inoxidable, titanio, y similares. Puede fabricarse mediante cualquier proceso convencional para formar dichas estructuras, p.ej., mediante mecanizado, ensamblaje de partes integrantes mediante soldadura, o similares.

15 **[0030]** La superficie de contacto con la vértebra definida por la placa de base y regiones elevadas de la placa terminal de prótesis intervertebral de la invención proporciona una aproximación a la forma de la superficie cóncava natural del cuerpo vertebral, proporcionando así, en sí mismo, una mayor estabilidad tras la implantación de la prótesis. Sin embargo, también es acorde a la invención preparar un hueco o asiento en el extremo del cuerpo vertebral para proporcionar una superficie que se ajuste de manera más precisa para el contacto entre la placa terminal y el cuerpo vertebral. En vista de la forma general de la
20 superficie de la placa terminal según se ha descrito anteriormente, este asiento para la placa terminal de la prótesis puede prepararse con una excavación relativamente pequeña del hueso vertebral, especialmente cuando se prepara mediante el método de implantación de la invención descrito de manera más completa a continuación.

25 **[0031]** La invención también comprende un método para formar un asiento cóncavo en el extremo de un cuerpo vertebral para recibir una placa terminal de prótesis intervertebral de la invención, así como herramientas para formar de manera precisa y conveniente dicho asiento cóncavo.

[0032] Según el método de implantación de la invención, el lugar quirúrgico queda expuesto mediante un método anterior convencional. Al menos una parte central y anterior del disco intervertebral degenerado es eliminada, según la condición del disco y las necesidades quirúrgicas. La distracción apropiada de las
30 vértebras adyacentes se lleva a cabo para proporcionar acceso adecuado al lugar de implantación. Una escofina para huesos que tiene un poste guía, o pivote, central y un cabezal dimensionados de manera apropiada para formar un asiento retraído y que porta una serie de dientes de escofina que formarán el asiento se inserta entonces en el espacio intervertebral. El poste de pivote central se inserta entonces en un orificio correspondiente en la placa terminal vertebral hecho usando un poste guía que tiene un
35 extremo con punta que perfora el hueso o taladrando previamente un orificio guía, y el cabezal de escofina es oscilado sobre el poste guía en un plano transversal mediante un mango que se extiende de manera anterior para raspar la placa terminal del cuerpo vertebral para formar el asiento para la placa terminal de la prótesis.

[0033] Para formar un hueco complementario a la placa terminal de prótesis intervertebral como se ha descrito anteriormente, los dientes de raspado de hueso en el cabezal de escofina deben disponerse en un perfil en planta y graduarse en longitud en diversas regiones del perfil en planta para formar un asiento generalmente complementario al contorno de la superficie de contacto con la vértebra de la placa terminal de prótesis. Por ejemplo, una escofina para huesos adecuada para preparar un asiento para un modo de
40 realización de la placa terminal que tiene una dimensión transversal mayor que una dimensión antero-posterior generalmente también tendrá una serie de dientes que tienen un perfil en planta con una dimensión medial-lateral mayor que la dimensión antero-posterior y una forma que formará un asiento complementario a la placa terminal de la prótesis. Normalmente, dicha serie de dientes incluirá una región central circular alrededor del poste guía siendo la altura de los dientes simétricamente reducida con la distancia desde el poste guía, para formar la región con forma de cúpula central circular del hueco. La serie de dientes normalmente también incluirá una región lateral, situada radialmente y lateralmente fuera de la región circular central, que es lateralmente simétrica sobre un plano central del cabezal de escofina y tiene un perfil en planta que producirá un hueco lateralmente alargado complementario a la primera región elevada de la placa terminal de la prótesis. Para ello, los dientes lateralmente más remotos se situarán, y su longitud se definirá y graduará, para formar la parte lateral de la parte lateralmente alargada del hueco o asiento de la placa terminal, es decir, los dientes laterales serán más cortos que aquellos que forman la
50 región con forma de cúpula central. Cuando se oscila el cabezal de escofina, estos dientes más remotos describirán evidentemente un arco circular en cada extremidad lateral cuyo alcance angular es determinado por el ángulo a través del cual es oscilado el cabezal de escofina así como el sector angular del cabezal de escofina cubierto por la serie de dientes. Lateralmente hacia dentro desde los dientes más
55 remotos, el perfil en planta de la región lateral se diseñará para formar los límites anterior y posterior del

huevo alargado cuando el cabezal de escofina es oscilado hasta su desplazamiento máximo desde su posición inicialmente alineada de manera central. Claramente, las dimensiones de esta parte interior de la región lateral de la serie de dientes pueden elegirse para formar cualquier forma seleccionada concretamente para la parte del hueco alargado que conecta los arcos circulares más remotos. Normalmente, las partes lateralmente interiores del perfil en planta de la serie de dientes se diseñarán para producir paredes anteriores y posteriores de que extienden lateralmente generalmente rectas conectando los arcos terminales laterales del hueco alargado. Normalmente, el cabezal de escofina oscilará a través de un arco que tiene un desplazamiento de 10-15 grados en cada lado de su posición central inicial, creando así un hueco alargado que tiene arcos circulares lateralmente terminales, centrado en el punto de pivote, de alrededor de 20-30 grados. Pueden seleccionarse otros tamaños de arcos por motivos oportunos. Si las regiones laterales de la serie de dientes también son simétricas sobre un plano transversal, es evidente que el punto de pivote estará situado en un centroide del hueco alargado.

[0034] También es posible producir el hueco o asiento para la placa terminal de prótesis en dos etapas, usando una serie de escofinas para hueso, una que tiene una serie de dientes circulares para formar la región en forma de cúpula circular central para recibir la segunda región elevada de la placa terminal de prótesis, y otra escofina que tiene una serie de dientes moldeados para formar el hueco alargado para recibir la primera región alargada elevada de la placa terminal de prótesis.

[0035] Aunque es ventajoso preparar un hueco o asiento en un cuerpo vertebral que constituya un ajuste exacto para la superficie de contacto con la vértebra de la placa terminal de prótesis, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que, debido a circunstancias del procedimiento de implantación, no siempre puede obtenerse una coincidencia exacta. No obstante, determinada preparación de un asiento o hueco en un cuerpo vertebral será, en general, ventajoso y cualquiera de estas preparaciones será acorde a la invención.

[0036] En otro aspecto, la invención incluye un método y aparato para formar una ranura antero-posterior medial en una placa terminal vertebral para recibir una aleta o quilla antero-posterior medial de una placa terminal de prótesis. Aunque dichas aletas o quillas han sido usadas como características estabilizantes de prótesis intervertebrales, la formación de una ranura en el cuerpo vertebral para recibir dicha aleta ha implicado de manera ordinaria formar una abertura en al menos el borde anterior del hueso cortical duro adyacente al cuerpo vertebral.

[0037] Según la invención, una ranura para recibir una aleta de una prótesis intervertebral se corta solo en la parte interior del extremo del cuerpo vertebral, conservando el borde de hueso cortical. Evidentemente, dicha conservación del borde cortical proporciona protección adicional frente a la extrusión o expulsión de la prótesis intervertebral. La formación de dicha ranura medial interior en la placa terminal vertebral se logra usando una herramienta quirúrgica que tiene un cabezal que porta una superficie guía similar a la de la superficie de contacto con la vértebra de la placa terminal de la prótesis vertebral de la invención. La herramienta se inserta en el espacio intervertebral después de que el asiento para la placa terminal de la prótesis haya sido creado mediante el uso del aparato de escofina para huesos anteriormente descrito. La herramienta se alinea así de manera precisa con respecto al extremo del cuerpo vertebral. La herramienta para realizar la ranura incluye una fresa retráctil o que se puede guardar que es oscilada a lo largo de un canal antero-posterior medial por medio de un eje operativo que se extiende anteriormente a ser operado por el cirujano. La fresa se retrae o guarda en un elemento protector cuando la herramienta se inserta en el espacio intervertebral, de manera que evita el hueso cortical. Después de que la herramienta esté en posición, la fresa es desplegada y oscilada para formar una ranura que acepte la aleta de la placa terminal de la prótesis, pero no se extiende a través del borde del hueso cortical de la vértebra. Por lo tanto, el borde de hueso cortical intacto proporciona una resistencia superior a la expulsión de la prótesis.

[0038] De este modo, según la invención, una prótesis intervertebral que utiliza una o ambas placas terminales según la invención, junto con la formación de un asiento correspondiente en el cuerpo vertebral proporciona un contacto altamente congruente entre la placa terminal y el cuerpo vertebral, proporcionando así una estabilidad superior de la prótesis frente a modos de fallo como el hundimiento, migración y expulsión. El método quirúrgico y herramientas para formar el asiento para la placa terminal de la prótesis contribuyen a la simplicidad del procedimiento de implantación.

[0039] La placa terminal de prótesis intervertebral de la invención es adecuada para su uso con cualquier prótesis que emplee cualquier estructura de núcleo apropiada o mecanismo que permita restaurar el movimiento fisiológico del segmento de movimiento espinal. Es especialmente adaptable a una prótesis de disco intervertebral donde el componente de núcleo es un elemento elastomérico que permite el movimiento fisiológico normal.

[0040] La invención se ilustrará ahora mediante los dibujos que acompañan mostrando el uso de la placa terminal de la invención en una prótesis que tiene un elemento de núcleo elastomérico. También se ilustran las herramientas quirúrgicas. Se entenderá que los modos de realización ilustrados son

únicamente ilustrativos, estando definido el alcance de la invención por las reivindicaciones adjuntas.

[0041] Las Figuras 1A-1C ilustran una placa terminal de prótesis de la invención y su uso en una prótesis intervertebral que tiene un elemento de núcleo elastomérico. La prótesis tiene un elemento de núcleo elastomérico 100 y un par de placas terminales 110 que son diseñadas para estar en contacto con los cuerpos vertebrales de vértebras adyacentes en un segmento de movimiento espinal humano. La prótesis 120 tiene un extremo anterior 122 y un extremo posterior 124 según su implantación en un segmento de movimiento espinal. Cada una de las placas terminales 110 comprende una placa de base 112, una primera región elevada 102, una segunda región elevada 103 y una aleta medial 104. Para ilustrar la estructura de la placa terminal 110 de manera clara, se muestra sin el revestimiento poroso, p.ej., de perlas metálicas, con el que cuenta comúnmente para promover el crecimiento óseo tras la implantación.

[0042] La placa de base 112 presenta un borde periférico 101, generalmente dimensionada y configurada para ajustarse en las dimensiones de un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal. Una primera región o cúpula elevada o región o cúpula elevada inferior 102 es soportada sobre la placa de base 112 y tiene una pared o límite 114, espaciado radialmente hacia dentro desde el borde periférico 101. La pared 114 tiene extremidades laterales 116 generalmente en forma de arcos curvados 117 que terminan en planos sagitales 134. Estos arcos 117 son generalmente simétricos sobre un plano frontal 136 de la placa terminal 110. El perfil vertical de la primera región elevada 102 puede tener formas variadas. Por ejemplo, puede tener un perfil que incluye una pared baja y una superficie elevada generalmente plana con una suave transición entre ellas. Alternativamente, el perfil de la primera región elevada 102 puede tener una curvatura constante continua o variada desde una extremidad del límite del perfil en planta 114 hasta la otra en una orientación lateral o antero-posterior, con la condición evidente de que dichas curvaturas deben elegirse de manera que cumplan el límite del perfil en planta 114, que tiene una dimensión lateral diferente de y normalmente superior a una dimensión antero-posterior, como se ha analizado anteriormente.

[0043] Una segunda región o cúpula elevada 103 es soportada sobre la primera región elevada 102. La segunda región elevada 103, está limitada en sus partes laterales mediante arcos circulares 133 centrados sobre un punto de centro o eje 131 situado en un plano medio 132 de la placa terminal 110. El punto de centro o eje 131 puede estar situado también en el plano frontal 136, pero no tiene por qué estar situado de este modo. En concreto, la segunda región elevada 103 puede tener un perfil en planta generalmente circular 130, como se muestra. La segunda región elevada 103 normalmente tiene un perfil vertical que tiene una curvatura uniforme para proporcionar una forma de cúpula circular, como se ve mejor en las Figuras 1B y 1C. El perfil en planta y curvaturas de la segunda región elevada 103 puede también ser variado, dentro de los parámetros definidos anteriormente, como se ha explicado previamente para la primera región elevada 102.

[0044] En el modo de realización ilustrado, la placa terminal 110 cuenta con una aleta medial 104, que es un elemento opcional que puede incluirse para proporcionar una mayor estabilidad torsional de la prótesis tras la implantación.

[0045] Las Figuras 1D-1G ilustran otro modo de realización de la placa terminal de la prótesis de la invención según su uso en una prótesis 170 que tiene un elemento de núcleo elastomérico. La Figura 1D ilustra una vista en perspectiva de dicha prótesis, mientras que las Figuras 1E, 1F y 1G ilustran vistas de planta, de elevación anterior y de elevación lateral, respectivamente.

[0046] La prótesis ilustrada 170 incluye un núcleo elastomérico 150 y dos placas terminales 160. La prótesis 170 tiene un extremo anterior 172 y un extremo posterior 174 según su implantación en un segmento de movimiento espinal. La placa terminal 160 comprende una placa de base 162, una primera región elevada 152, una segunda región elevada 153 y una aleta medial 154. Para ilustrar la estructura de la placa terminal 160 de manera clara, se muestra sin el revestimiento poroso, p.ej., de perlas metálicas, con el que cuenta comúnmente para fomentar el crecimiento óseo tras la implantación.

[0047] La placa de base 162 presenta un borde periférico 151, generalmente dimensionado y configurado para ajustarse en las dimensiones de un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal. Una primera región o cúpula elevada o región o cúpula elevada inferior 152 es soportada sobre la placa base 162 y tiene una pared o límite 164, espaciado radialmente hacia dentro desde el borde periférico 151. La pared 114 tiene extremidades laterales 166 generalmente en forma de arcos circulares centrados sobre un centro o centroide 168 de la primera región elevada 152. El perfil vertical de la primera región elevada 152 puede tener formas variadas. Por ejemplo, puede tener un perfil que incluye una pared baja y una superficie elevada generalmente plana con una suave transición entre ellas. Alternativamente, el perfil de la primera región elevada 152 puede tener una curvatura constante continua o variada desde una extremidad del límite del perfil en planta 164 a la otra en una orientación lateral o antero-posterior, con la condición evidente de que tales curvaturas deben elegirse de manera que cumplan los límites del perfil en planta 164, que tiene una dimensión lateral generalmente superior a una dimensión antero-posterior,

como se ha analizado anteriormente.

[0048] Una segunda región o cúpula elevada 153 es soportada sobre la primera región elevada 152. La segunda región elevada 153 tiene un perfil en planta generalmente circular 180, con una curvatura uniforme para proporcionar una forma de cúpula circular. El perfil en planta y las curvaturas de la segunda región elevada 153 también pueden ser variados, como se ha analizado anteriormente para la primera región elevada 152.

[0049] En el modo de realización ilustrado, la placa terminal 160 cuenta con una aleta medial 154, que es un elemento opcional que puede incluirse para proporcionar una mayor estabilidad torsional.

[0050] La primera región elevada y la segunda región elevada son generalmente simétricas con respecto a un plano medio 182, ilustrado esquemáticamente en la Figura 1D y en las Figuras 1E y 1F. La forma de arco circular de las extremidades laterales 166 de la pared o límite 164 permite la facilidad de construcción de un asiento para la placa terminal 160 en el cuerpo vertebral, como se analiza más completamente a continuación. La dimensión medial-lateral de la primera región elevada 152 se hace mayor que su dimensión antero-posterior para proporcionar estabilidad frente a la posibilidad de desplazamiento torsional de la prótesis con respecto al cuerpo vertebral.

[0051] La segunda región elevada 153 normalmente presenta un perfil en planta generalmente circular para ajustarse a la forma generalmente cóncava del extremo del cuerpo vertebral. Sin embargo, la curvatura de la segunda región elevada 153 puede variarse sustancialmente para ajustarse a curvaturas variables de las estructuras de extremo vertebral, que pueden depender del nivel del disco que se está reemplazando y el tamaño del paciente. En cualquier caso, dicha forma de cúpula general facilita la formación de un asiento para la placa terminal 160 en un cuerpo vertebral adyacente al tiempo que minimiza la cantidad de hueso vertebral que debe eliminarse. La segunda región elevada 153 puede también tener cualquier forma simétrica con respecto al plano medio 182, como se ha descrito anteriormente para la primera región elevada 152. No se excluye que en casos excepcionales, p.ej., cuando el asiento para la placa terminal 160 en un cuerpo vertebral no pueda formarse mediante el movimiento simétrico de una escofina para huesos, como se analiza a continuación, que la primera y/o segunda región elevada pueda no ser completamente simétrica con respecto al plano medio 182.

[0052] Resultan determinadas ventajas del diseño anteriormente descrito de una placa terminal para un prótesis intervertebral, especialmente cuando se compara con la placa terminal que tiene una placa terminal con forma de cúpula sencilla o plana. De este modo, una superficie plana puede proporcionar evidentemente estabilidad mecánica limitada frente a un movimiento de traslación o lateral de la prótesis con respecto al cuerpo vertebral. Una sola cúpula, que tiene dimensiones anterior-posterior y medial-lateral similares, aunque mejora la estabilidad protésica en traslación simple o movimiento lateral, permanece limitada en su capacidad de evitar la rotación de la placa terminal con respecto al cuerpo vertebral. El diseño inventivo, al tener dos regiones elevadas, o cúpulas, al menos una de las cuales presenta dimensiones medial-lateral y antero-posterior diferentes, proporciona una estabilidad mejorada en rotación y también en traslación. Además, las formas relativamente simples de las regiones elevadas, que se adaptan a los procedimientos y herramientas relativamente simples y sencillos para la formación de un asiento complementario en el cuerpo vertebral, proporcionan ventajas evidentes sobre formas más complejas que podrían diseñarse para proporcionar estabilidad similar y requerirían procedimientos quirúrgicos complejos para la preparación e implantación.

[0053] Las Figuras 2A-2H muestran las herramientas de escofina para huesos y aparatos usados para preparar el hueco o asiento para recibir la placa terminal de la invención.

[0054] La Figura 1A muestra un modo de realización de una herramienta de escofina para huesos 201 que tiene un cabezal de escofina 202 situado en un espacio intervertebral entre una vértebra inferior o caudal 206 de un segmento de movimiento espinal y la vértebra superior o cefálica (no mostrada) del segmento de movimiento espinal. La parte central del disco intervertebral ha sido extirpada dejando una parte residual 200 del anillo fibroso. El cabezal de escofina para huesos 202 tiene una región elevada central 210 que tiene dientes 212 dispuestos para formar la parte central de un hueco o asiento para recibir una placa terminal de prótesis de la invención. La escofina tiene un poste o saliente central para actuar como pivote sobre el cual puede moverse el cabezal de escofina 202 en un movimiento oscilante angular como se indica en la Figura 2B. La parte periférica 214 del cabezal de escofina 202 en este modo de realización está desprovista de dientes. Por lo tanto, este modo de realización de la escofina para huesos se usa en una primera etapa para preparar la región central del hueco.

[0055] La Figura 2C muestra un segundo modo de realización de una escofina para huesos que tiene un cabezal de escofina 203 situado dentro de un espacio intervertebral preparado quirúrgicamente para formar la región periférica del hueco. En este modo de realización, la región central 220 está desprovista de dientes mientras que la región periférica 222 cuenta con dientes 224 para preparar la región periférica

del hueco mediante movimiento oscilante angular como se muestra en la Figura 2D.

[0056] La Figura 2E muestra un modo de realización de la escofina para huesos que tiene un cabezal 230 donde tanto la región central 232 como la región periférica 234 cuentan con dientes 236 para preparar tanto la parte central como las partes periféricas del hueco al mismo tiempo.

5 **[0057]** La Figura 2F muestra otro modo de realización de la escofina para huesos que tiene un cabezal 40 situado en un espacio intervertebral preparado quirúrgicamente. El cabezal 240 cuenta con dientes 242 de diferentes longitudes en regiones diferentes del cabezal 240, como se ilustra en las secciones transversales de las Figuras 2G y 2H, para preparar las regiones central y periférica del hueco al mismo tiempo.

10 **[0058]** Las Figuras 3A-3C ilustran una herramienta para fresar ranuras que puede usarse para preparar la ranura anterior-posterior para recibir una aleta de prótesis, p.ej., la aleta 104. Esta herramienta 300 se inserta en la cavidad del disco después de usarse diversas escofinas y emplea un borde de fresado lateral 301 para preparar una ranura sobre las superficies superior e inferior. La herramienta 300 se introduce con el borde de fresado 301 girado de manera que no sobresalga por encima de la superficie superior, sino que permanezca plano dentro del hueco 302, como se muestra en la Figura 3B. Alternativamente, la herramienta puede contar con un poste guía central 310, como se muestra en la Figura 3C, que sirve tanto para situar la herramienta para fresar ranuras en el espacio intervertebral como para guardar la fresa en un lugar donde no dañe el hueso u otro tejido cuando la herramienta 300 sea insertada. Una vez la herramienta 300 esté en su lugar, el eje 303 es girado un cuarto de vuelta y la fresa del borde 301 queda expuesta. El eje 303 es oscilado entonces haciendo que la fresa del borde 301 prepare la hendidura apropiada en la vértebra. La vértebra inferior se prepara de manera similar. Un diseño alternativo proporciona fresas de extremo en las superficies superior e inferior de la herramienta de manera que ambas hendiduras se preparan en una sola operación.

20 **[0059]** Habiéndose descrito la invención en términos de determinados modos de realización, será evidente para aquellos expertos en esta técnica que pueden realizarse numerosos cambios y alteraciones sin salir de las características esenciales de la invención. Por tanto, la presente divulgación debe considerarse ilustrativa, y no restrictiva, de la invención.

30

35

40

45

Reivindicaciones

1. Una placa terminal (110) para una prótesis de disco intervertebral, que comprende:
 - una placa de base (112) que tiene una periferia dimensionada y configurada para encajar en un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal humano;
 - una región elevada inferior (102) en dicha periferia que tiene una dimensión antero-posterior y una dimensión transversal diferente de dicha dimensión antero-posterior y que está delimitada por una pared (114) espaciada generalmente radialmente hacia dentro desde dicha periferia;
 - caracterizada porque** dicha pared (114) tiene partes laterales lateralmente opuestas definidas mediante arcos; y una región elevada superior, generalmente en forma de cúpula, (103) soportada sobre dicha región elevada inferior (102) tiene partes laterales lateralmente opuestas definidas por arcos circulares (133) que tienen un centro común situado en un plano medio (132) de dicha placa de base (112).

2. La placa terminal de la reivindicación 1, donde las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared son definidas por arcos que terminan en planos sagitales de dicha placa de base y simétricos con respecto a un plano frontal de dicha placa de base.

3. La placa terminal de la reivindicación 1 o 2, donde dichos arcos circulares de dicha región elevada superior terminan en planos sagitales de dicha placa de base.

4. La placa terminal de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dichos arcos circulares de dicha región elevada superior tienen radios iguales.

5. La placa terminal de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha dimensión transversal es mayor que dicha dimensión antero-posterior.

6. La placa terminal de la reivindicación 1, donde las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared se definen mediante arcos circulares que tienen cada uno un centro situado en un plano sagital de dicha placa de base.

7. La placa terminal de la reivindicación 6, donde dichos arcos circulares de dicha región elevada superior terminan en planos sagitales de dicha placa de base.

8. La placa terminal de las reivindicaciones 6 o 7, donde dichos arcos circulares de dicha región elevada superior tienen radios iguales.

9. La placa terminal de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde dichos arcos circulares de dicha región elevada inferior tienen radios iguales.

10. La placa terminal de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde dicha dimensión transversal es mayor que dicha dimensión antero-posterior.

11. La placa terminal de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde al menos una de dicha región elevada inferior y dicha región elevada superior cuenta con un revestimiento poroso.

12. La placa terminal de la reivindicación 11, donde cada una de dicha región elevada inferior y dicha región elevada superior cuenta con un revestimiento poroso.

13. Una prótesis intervertebral (120) para su implantación en un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal, que comprende:
 - un núcleo elastomérico (100) dimensionado y configurado para encajar en dicho espacio intervertebral y que tiene superficies superior e inferior, y
 - un par de placas terminales (110) fijadas a las respectivas superficies superior e inferior de dicho núcleo elastomérico (100), estando adaptadas dichas placas terminales para entrar en contacto con las placas terminales vertebrales de vértebras adyacentes,
 - al menos una de dichas placas terminales (110) comprendiendo:
 - una placa de base (112) que tiene una periferia dimensionada y configurada para encajar en un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal humano;
 - una región elevada inferior (102) en dicha periferia que tiene una dimensión antero-posterior y una dimensión transversal diferente de dicha dimensión antero-posterior y que está delimitada por una pared (114) espaciada generalmente radialmente hacia dentro desde dicha periferia;
 - caracterizada porque** dicha pared tiene partes laterales lateralmente opuestas definidas por arcos; y
 - una región elevada superior, generalmente en forma de cúpula, (103) soportada sobre dicha

región elevada inferior (102) tiene partes laterales lateralmente opuestas definidas por arcos circulares (133) que tienen un centro común situado en un plano medio (132) de dicha placa de base.

5 **14.** La prótesis intervertebral de la reivindicación 13, donde las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared son definidas por arcos que terminan en planos sagitales de dicha placa de base y simétricos con respecto a un plano frontal de dicha placa de base.

15. La prótesis intervertebral de la reivindicación 13, donde cada una de dichas placas terminales comprende:

10 una placa de base que tiene una periferia dimensionada y configurada para encajar en un espacio intervertebral de un segmento de movimiento espinal humano;
una región elevada inferior en dicha periferia que tiene una dimensión antero-posterior y una dimensión transversal diferente de dicha dimensión antero-posterior y que está delimitada por una pared espaciada generalmente radialmente hacia dentro desde dicha periferia
15 dicha pared teniendo partes laterales lateralmente opuestas definidas por arcos; y
una región elevada superior, generalmente en forma de cúpula, soportada sobre dicha región elevada inferior, teniendo dicha región elevada superior partes laterales lateralmente opuestas definidas por arcos circulares que tienen un centro común situado en un plano medio de dicha placa de base.

20 **16.** La prótesis intervertebral de la reivindicación 15, donde las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared de cada placa terminal son definidas por arcos que terminan en planos sagitales de la respectiva placa de base y simétricos con respecto a un plano frontal de la placa de base respectiva.

25 **17.** La prótesis intervertebral de la reivindicación 13, donde las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared son definidas por arcos circulares que tienen cada uno un centro situado en un plano sagital de dicha placa de base y que son simétricos con respecto a un plano frontal de dicha placa de base.

30 **18.** La prótesis intervertebral de la reivindicación 15, donde las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared de cada placa terminal se definen mediante arcos circulares que tienen cada uno un centro situado en un plano sagital de dicha placa de base de la placa terminal respectiva y que son simétricos con respecto a un plano frontal de dicha placa de base de la placa terminal respectiva.

19. La placa terminal de la reivindicación 6, donde dichos arcos circulares que definen las partes laterales lateralmente opuestas de dicha pared son simétricos con respecto a un plano frontal de dicha placa de base.

35

40

45

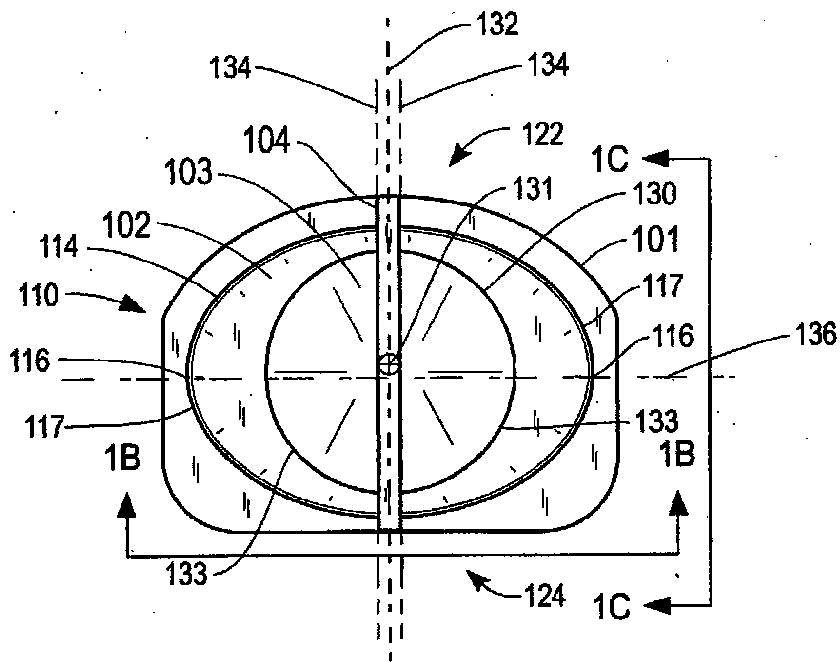


Fig. 1A

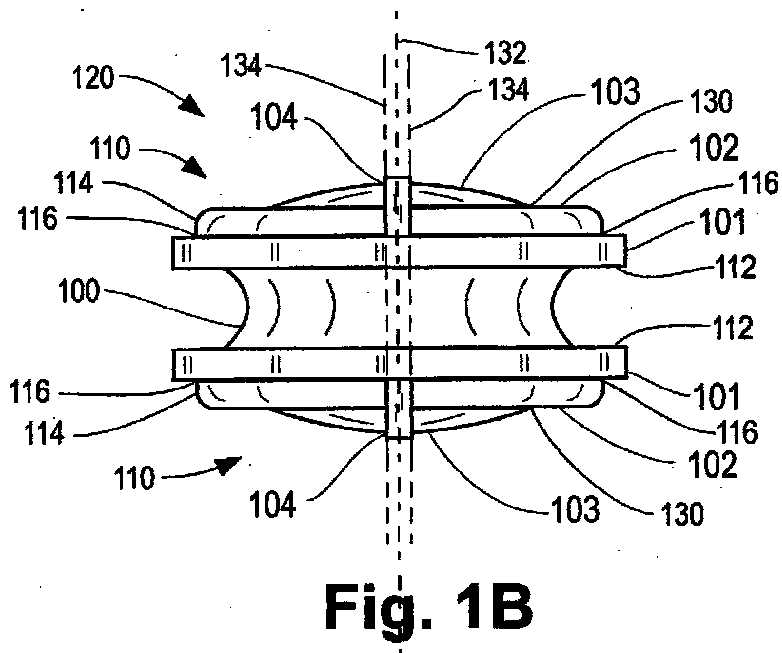


Fig. 1B

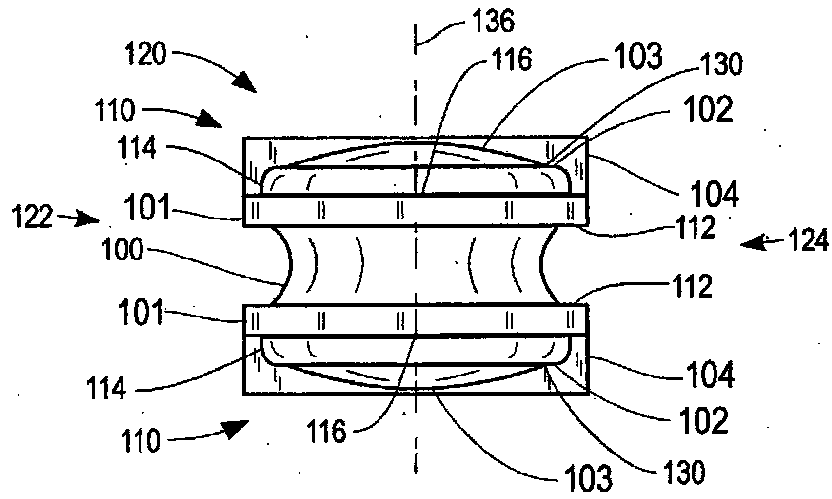


Fig. 1C

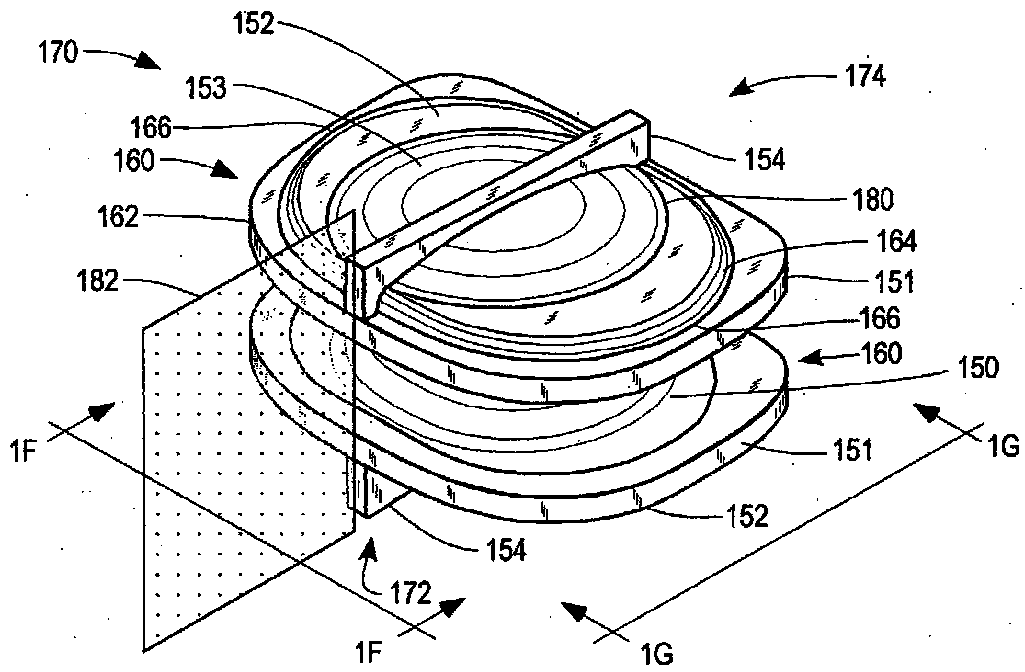


Fig. 1D

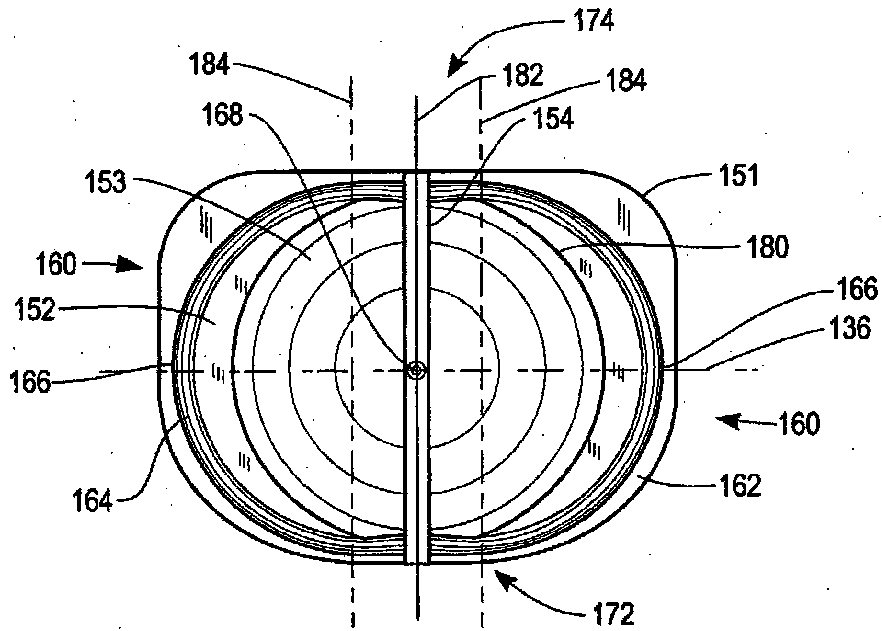


Fig. 1E

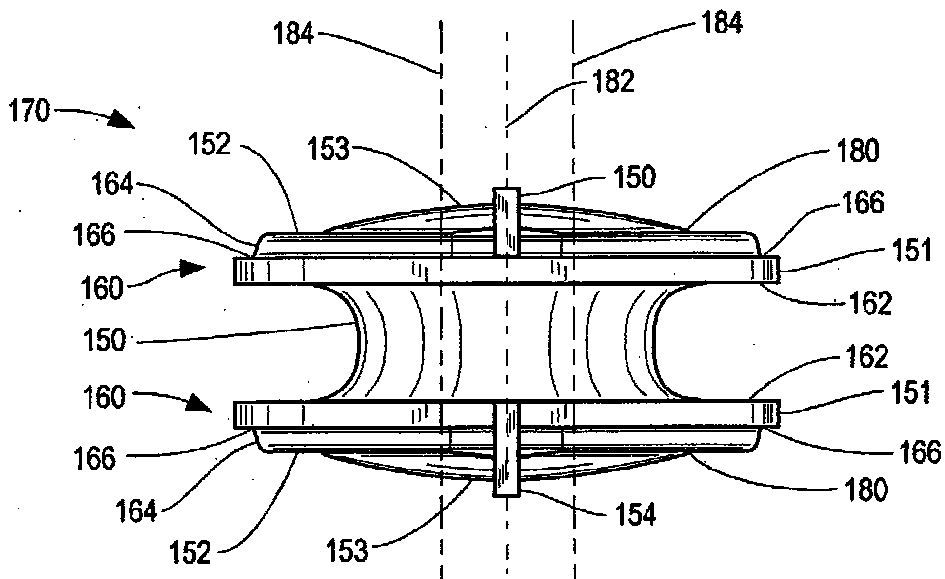


Fig. 1F

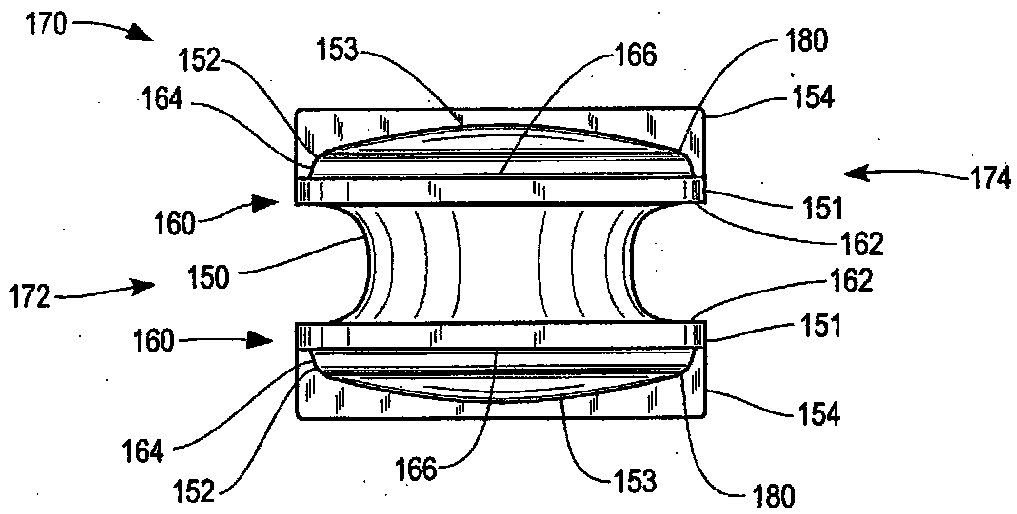


Fig. 1G

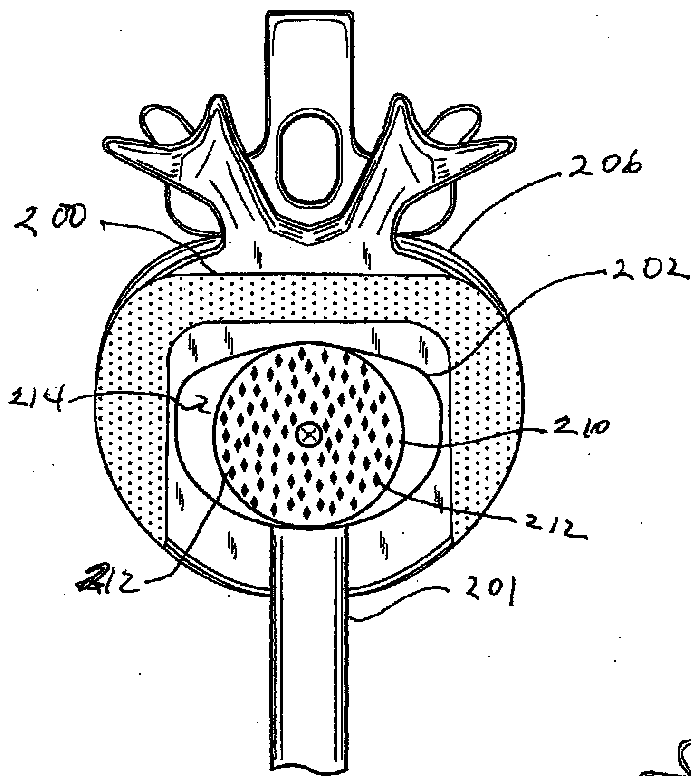


Fig. 2A

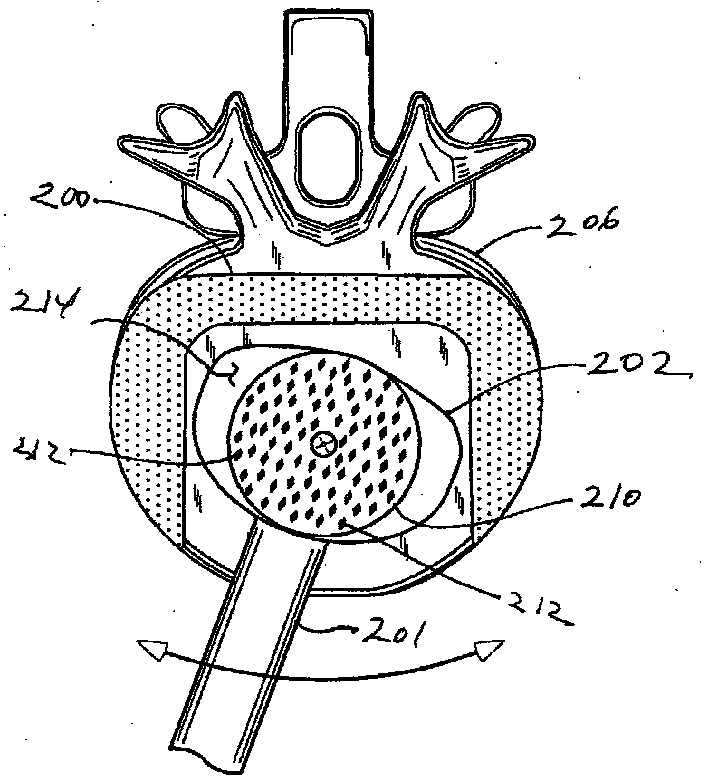


Fig. 2B

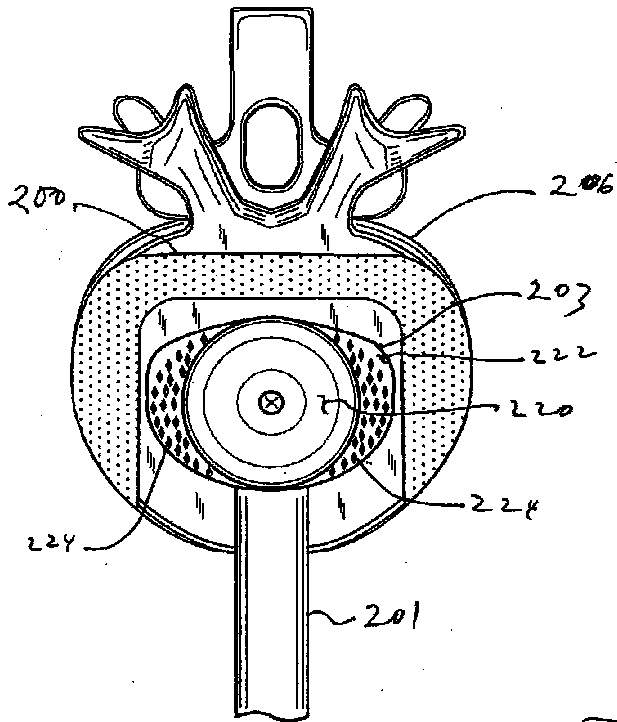


Fig. 2C

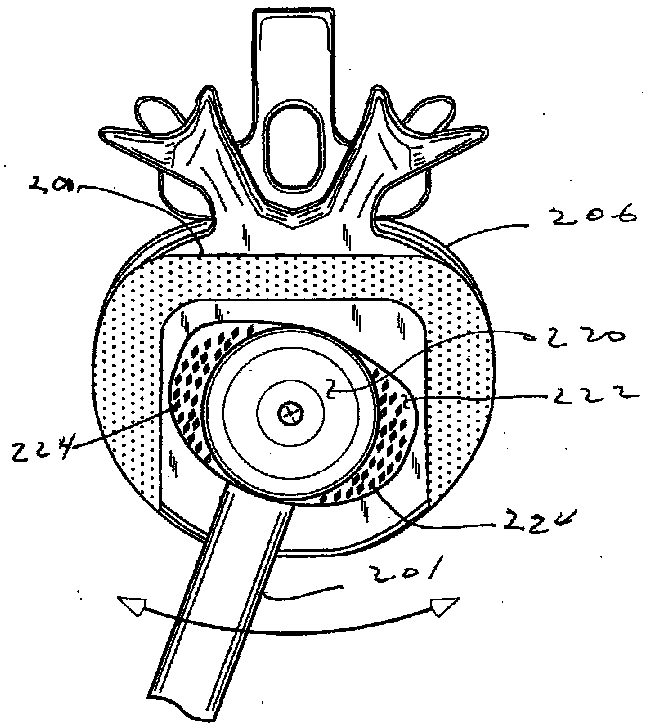


Fig. 2D

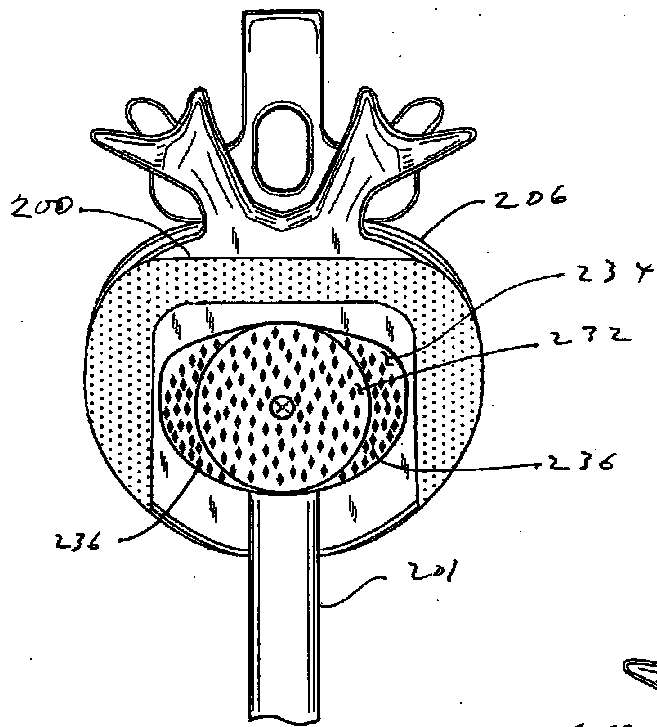


Fig. 2E

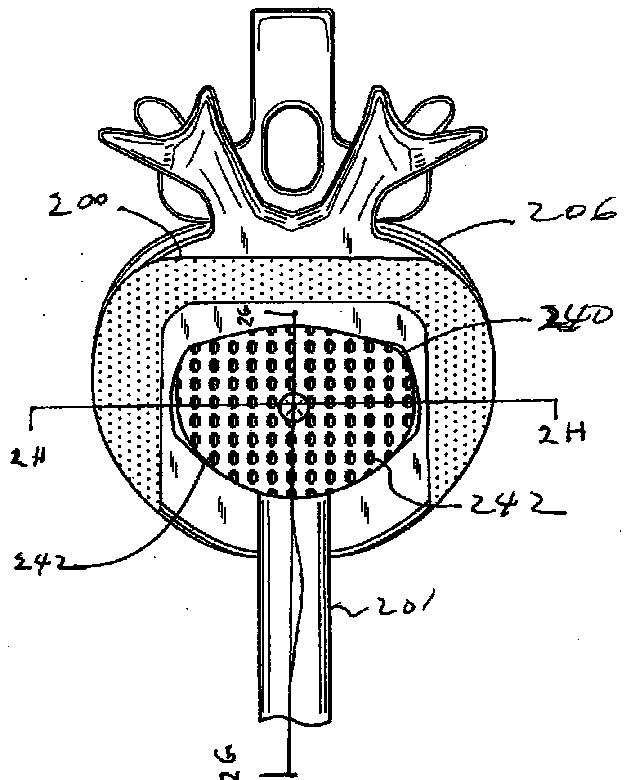


Fig. 2F

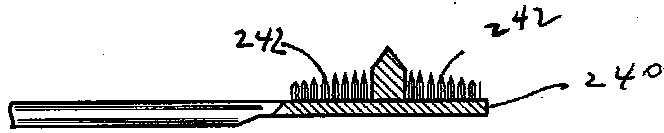


Fig. 2G

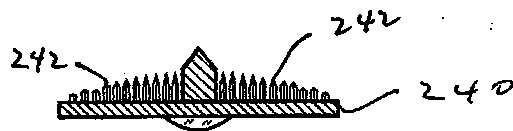


Fig. 2H

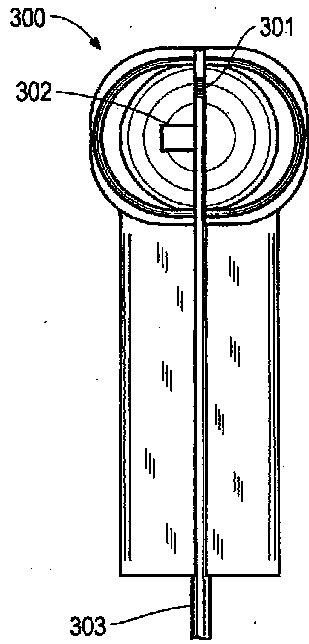


Fig. 3A

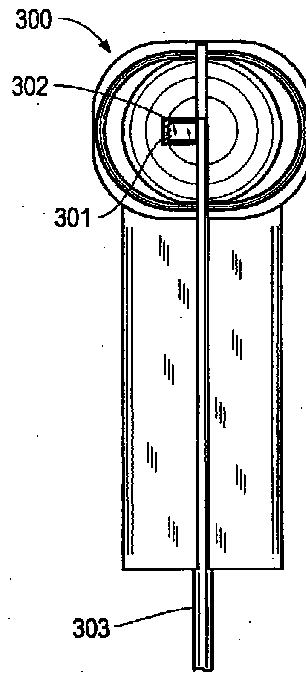


Fig. 3B

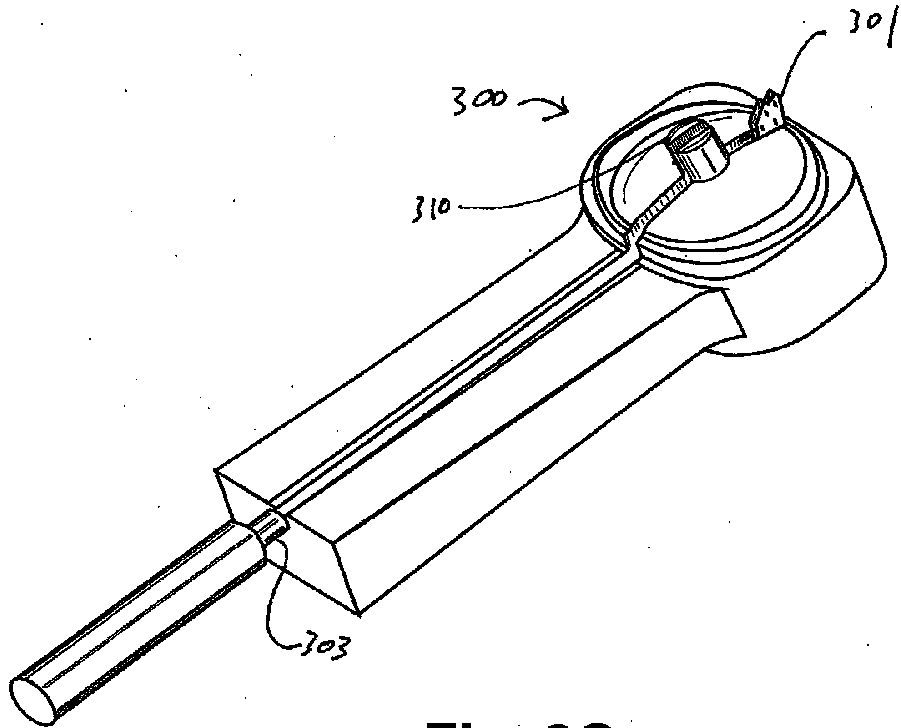


Fig. 3C