

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 549**

51 Int. Cl.:

A61F 2/44 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

A61B 17/86 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2010 E 16161675 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 3090706**

54 Título: **Implante espinal configurado para inserción en la línea media**

30 Prioridad:

09.11.2009 US 259471 P

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

13.04.2018

73 Titular/es:

**CENTINEL SPINE, LLC (100.0%)
505 Park Avenue, 14th Floor
New York, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**THALGOTT, JOHN S.;
STINSON, DAVID T.;
FENNELL, ANTHONY J.;
PARRY, JOHN y
VISCOGLIOSI, JOHN J.**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 663 549 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

Implante espinal configurado para inserción en la línea media

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad para la solicitud provisional estadounidense No. 61/259,471, presentada el 9 de noviembre de 2009, y titulada "Implante espinal configurado para inserción en la línea media"

10 Campo

La presente divulgación se refiere a implantes ortopédicos, y más particularmente, a implantes espinales que facilitan la fusión de segmentos óseos y métodos asociados. Incluso más particularmente, la descripción se refiere a un implante de fusión espinal configurado para inserción en la línea media.

15 Antecedentes

20 La integridad de la columna vertebral, incluidos sus subcomponentes, como los cuerpos vertebrales y los discos intervertebrales que son partes estructurales conocidas del cuerpo que forman la columna vertebral, son clave para la salud del paciente. Estas partes pueden aplastarse o dañarse como resultado de un traumatismo o lesión, o dañadas por una enfermedad (por ejemplo, por un tumor, una enfermedad autoinmunitaria) o como resultado del desgaste a lo largo del tiempo o la degeneración causada por el proceso de envejecimiento normal.

25 En muchos casos, una o más partes estructurales dañadas del cuerpo pueden repararse o reemplazarse con una prótesis o implante. Por ejemplo, específico para la columna vertebral, un método de reparación es eliminar la vértebra dañada (en todo o en parte) y/o el disco dañado (en su totalidad o en parte) y reemplazarlo con un implante o prótesis. En algunos casos, es necesario estabilizar una región vertebral debilitada o dañada al reducir o inhibir la movilidad en el área para evitar una mayor progresión del daño y/o reducir o aliviar el dolor provocado por el daño o lesión. En otros casos, es deseable unir las vértebras dañadas y/o inducir la curación de las vértebras. De acuerdo con lo anterior, un implante o prótesis se puede configurar para facilitar la fusión entre dos vértebras adyacentes. El implante o prótesis puede colocarse sin medios de fijación o fijado en posición entre partes estructurales adyacentes del cuerpo (por ejemplo, cuerpos vertebrales adyacentes).

35 Normalmente, un implante o prótesis se asegura directamente a una estructura ósea por medios mecánicos o biológicos. Una forma de reparación de la columna consiste en unir, un implante de fusión o prótesis a cuerpos vertebrales adyacentes utilizando un elemento de fijación, como un tornillo. La mayoría de los implantes y sus medios de fijación están configurados para proporcionar una fijación rígida inmediata del implante al sitio de implantación. Desafortunadamente, después de la implantación, los implantes tienden a ceder o asentarse en el ambiente circundante a medida que el peso del paciente se ejerce sobre el implante. En algunos casos, esta subsidencia puede provocar que los medios de fijación rígidamente fijados suelten, desalojen o dañen potencialmente uno o más de los cuerpos vertebrales.

45 Se pueden utilizar varias técnicas quirúrgicas conocidas para implantar una prótesis espinal. La idoneidad de cualquier técnica particular puede depender de la cantidad de acceso disponible para el sitio del implante. Por ejemplo, un cirujano puede elegir una vía de entrada particular dependiendo del tamaño del paciente o la afección de la columna vertebral del paciente, como en el caso de que exista un tumor, tejido cicatricial u otro obstáculo. Otras veces, puede ser deseable minimizar la intrusión en la musculatura del paciente y el tejido ligamentoso asociado. En algunos pacientes que han tenido cirugías previas, los implantes o los elementos de fijación pueden ya haberse insertado en la columna vertebral del paciente, y como tal, una vía de introducción del implante puede tener que dar cuenta de estas condiciones previas existentes.

50 Por lo tanto, es deseable proporcionar un implante que pueda insertarse fácilmente de acuerdo con una vía o enfoque específico. Por ejemplo, en ciertas situaciones, es deseable proporcionar un implante espinal que pueda insertarse utilizando un enfoque de línea media. Además, es deseable proporcionar un implante y elementos de fijación asociados que puedan explicar el hundimiento que se produce con el implante después de la implantación a la vez que proporciona una fijación rígida.

55 Aunque la siguiente discusión se centra en implantes espinales o prótesis, se apreciará que muchos de los principios se pueden aplicar igualmente a otras partes estructurales del cuerpo dentro de un cuerpo humano o animal.

60 Resumen

65 La presente descripción describe un implante espinal que está configurado para la inserción en la línea media en el espacio discal intervertebral de un paciente. De acuerdo con una realización a modo de ejemplo, se proporciona un implante espinal que tiene una superficie superior, una superficie inferior, una porción anterior, una porción posterior y una o más aberturas dentro de la porción anterior para recibir al menos un elemento de fijación donde el implante

está configurado para inserción en la línea media. Todas o algunas de las aberturas pueden configurarse para permitir una cantidad predeterminada de nutación mediante un elemento de fijación, permitiendo así que el elemento de fijación cambie de una posición a otra. El implante espinal también puede incluir características anti-migración. En otra realización ejemplar, un implante espinal comprende un cuerpo y una o más aberturas. El cuerpo puede comprender una superficie superior, una superficie inferior, una parte anterior y una parte posterior, en donde el cuerpo está configurado para la inserción en la línea media entre los cuerpos vertebrales de la columna vertebral de un paciente. La una o más aberturas pueden estar provistas dentro de la porción anterior del cuerpo y pueden recibir al menos un elemento de fijación. Al menos una de las aberturas está configurada para permitir una cantidad predeterminada de nutación por un elemento de fijación. Un método para tratar la columna vertebral de un paciente comprende acceder a al menos una parte de la columna vertebral de un paciente mediante un abordaje posterior de la línea media. Luego se inserta un implante espinal entre los cuerpos vertebrales de la columna vertebral del paciente, donde el implante espinal comprende un cuerpo que tiene una superficie superior, una superficie inferior, una parte anterior, una parte posterior, en donde el cuerpo está configurado para inserción en la línea media entre cuerpos vertebrales de una columna vertebral del paciente, incluyendo además el implante una o más aberturas dentro de la porción anterior del cuerpo para recibir al menos un elemento de fijación, y en el que al menos una de las aberturas está configurada para permitir una cantidad predeterminada de nutación por un elemento de fijación. El implante espinal está unido con al menos un elemento de fijación a los cuerpos vertebrales y se permite una cantidad predeterminada de alternancia del elemento de fijación en base a la nutación del elemento de fijación durante el hundimiento del implante espinal.

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son de ejemplo y explicación solamente y no son restrictivas de la divulgación. Las características adicionales de la divulgación se expondrán en parte en la descripción que sigue o se puede aprender mediante la práctica de la divulgación.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la divulgación y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la divulgación.

La figura 1A ilustra, una vista en perspectiva de un implante espinal de la presente divulgación, con tornillos de fijación.

La figura 1B ilustra una vista en perspectiva de un sistema de fijación para el implante espinal de la figura 1A.

La figura 2A ilustra una vista desde arriba del implante en espiral y los tornillos de fijación de las figuras 1A y 1B.

La figura 2B ilustra una vista ascendente del implante espinal y los tornillos de fijación de las figuras 1A y 1B.

La figura 2C ilustra una vista posterior del implante espinal con tornillos de fijación de las figuras 1A y 1B.

La figura 2D ilustra una vista lateral del implante espinal con tornillos de fijación de las figuras 1A y 1B.

La figura 3A ilustra otra vista en perspectiva del implante espinal de la figura 1 sin tornillos de fijación.

La figura 3B ilustra una vista frontal del implante espinal de la figura 3A.

La figura 4A ilustra una vista en perspectiva de una realización de un marcador de formación de imágenes de la presente divulgación.

La figura 4B ilustra una vista en perspectiva de otra realización de un marcador de formación de imágenes de la presente divulgación.

Descripción de las realizaciones

Con referencia ahora a las figuras 1A y 1B, se muestra un implante 10 espinal con un sistema de fijación 30 de la presente divulgación. El implante 10 espinal se puede emplear en las regiones lumbar o torácica. Alternativamente, el implante 10 espinal se puede emplear en la región cervical de la columna vertebral, de manera similar a la descrita para el implante cervical de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 11/938,476 presentada el 12 de noviembre de 2007, titulada Prótesis e implantes Ortopédicos. Se puede proporcionar una versión cervical siempre que se dimensione y configure adecuadamente, y el enfoque quirúrgico tenga en cuenta este diseño específico.

El implante 10 espinal puede incluir porciones 12, 14 anterior y posterior y superficies 16, 18 superior e inferior perfiladas para que se correspondan con el perfil de cualquier material óseo al que se van a fijar. Como se muestra, las superficies 16, 18 superior e inferior pueden incluir mejoras de la superficie, tales como dientes 36, para mejorar la unión del hueso, evitar la migración y proporcionar más estabilidad. En una realización, los dientes 36 pueden formarse en un ángulo de aproximadamente 30 grados con respecto a las superficies superior o inferior 16, 18 del implante 10. En otras realizaciones, los dientes 36 pueden tener un ángulo entre aproximadamente 25 a aproximadamente 35 grados. Se entiende, sin embargo, que también se pueden emplear modificaciones superficiales

alternativas, tales como rugosidades superficiales, lengüetas, púas, protuberancias, etc. Además, se pueden emplear agentes biológicos, tales como factores de crecimiento óseo, para mejorar la unión al hueso, solo o en combinación con las mejoras mecánicas descritas anteriormente.

5 En una realización, el implante 10 espinal define una estructura generalmente en forma de cuña adecuada para un abordaje de inserción en la línea media posterior. Como se puede ver en las figuras 2A-2D, el implante 10 puede tener una forma general de "D". La porción 12 anterior se extiende hacia las paredes 20 laterales curvas que se cruzan con la porción 14 proximal en las esquinas 22 posterolaterales. Las esquinas posterolaterales pueden redondearse, como se muestra, para proporcionar una suavidad general al perfil del implante y evitar el daño indeseable al tejido circundante. El implante 10 espinal, sin embargo, puede tener otras formas dependiendo del sitio de implantación deseado. Además, los bordes del implante 10 se pueden conformar para cooperar con las herramientas de inserción para minimizar la distracción involuntaria de los cuerpos vertebrales entre los que se coloca el implante 10 durante la implantación.

15 El implante 10 espinal y sus componentes pueden estar formados por cualquier material adecuado de grado médico, como metales biocompatibles como acero inoxidable, titanio, aleaciones de titanio, etc. o un plástico de grado médico, como polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE), etc. Si así se desea, el implante 10 también puede formarse de un material biorreabsorbible. El material biorreabsorbible puede ser osteoconductor u osteoinductor para ambos).

20 Como se muestra, el implante 10 espinal puede incluir una abertura central o lumen 24 que se extiende entre las superficies 16, 18 superior e inferior para facilitar el crecimiento óseo o la fusión entre segmentos óseos adyacentes, tales como cuerpos vertebrales. Si así se desea, la abertura 24 se puede utilizar para recibir y retener material de injerto óseo.

25 El implante 10 espinal puede incluir orificios 26 para la colocación de tornillos de fijación a través del mismo para asegurar el implante 10 espinal al tejido óseo adyacente. En la realización mostrada, el implante 10 incluye tres orificios 26, tal como un orificio que se localiza centralmente (es decir, a lo largo de la línea central), y dos situados lateralmente (es decir, al lado de la línea central). Sin comprometer la estabilidad, los orificios laterales 26 deberían ubicarse de una manera que evite la necesidad de retraer los vasos durante la cirugía. Se ha postulado que la retracción prolongada de los vasos durante la cirugía puede conducir a mayores posibilidades de complicaciones para el paciente. Los orificios laterales 26 también deberían estar posicionados para proporcionar una visibilidad más fácil del sitio de implantación circundante para el cirujano.

35 Un experto en la materia apreciará que el implante 10 puede comprender cualquier cantidad de agujeros en cualquier ubicación en el implante 10. Por ejemplo, una realización del implante 10 espinal puede emplear dos orificios 26 que están situados a cada lado del centro del implante 10. Opcionalmente, el implante 10 puede comprender otros orificios 26 para recibir características como un marcador radiológico u otro marcador de formación de imágenes. Como se muestra en las figuras 2A y 2B, el implante 10 espinal puede incluir perforaciones 50 cerca de las esquinas 22 posterolaterales para recibir un marcador 60 de formación de imágenes. Como se ilustra en la figura 4A, el marcador 60 de formación de imágenes puede estar formado de tántalo o un material radioopaco. El marcador 60 de formación de imágenes puede configurarse como una barra u otra forma apropiada. Un marcador 70 de formación de imágenes adicional configurado como una esfera o bola, como se muestra en la figura 4B, también se puede proporcionar. El marcador 70 de formación de imágenes puede colocarse en el único orificio 26 interno, en el lado anterior del implante 10. Estos marcadores 60, 70 de formación de imágenes pueden ayudar con la colocación del implante 10 proporcionando señales visuales para el cirujano durante la cirugía.

50 Los orificios 26 proporcionan un recorrido a través del cual pueden insertarse medios de fijación (por ejemplo, elementos de fijación tales como tornillos óseos) para asegurar el implante 10 a cuerpos vertebrales superiores e inferiores respectivos (no mostrados). Los orificios 26 pueden estar configurados para acomodar una variedad de mecanismos de fijación, tales como tornillos, pasadores, grapas, o cualquier otro dispositivo de sujeción adecuado.

La figura 1B ilustra un sistema 30 de fijación a modo de ejemplo de la presente divulgación adecuado para uso con el implante 10 espinal. El sistema de fijación 30 puede incluir un tornillo 40 y una guasa 32. La guasa 32 puede estar provista para evitar el retroceso del tornillo 40. Se pueden incorporar otras características anti-retorno en las realizaciones de la presente divulgación. En una realización, los tornillos 40 de fijación pueden ser autorroscantes y/o autoperforantes y pueden ser de tipo tornillo para huesos, tales como los bien conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la porción 42 de cabezal de los tornillos 40 de fijación se extiende dentro de un cuerpo alargado 44 que termina en una punta 46. Mientras que el implante 10 se muestra con tornillos 40 dimensionados y conformados para la fijación ósea unicortical, se contempla que los tornillos óseos dimensionados y configurados para la fijación ósea bicortical también pueden emplearse mediante realizaciones de la presente divulgación.

65 Los orificios 26 del implante 10 espinal pueden estar configurados para permitir una cantidad predeterminada de alternancia de tornillo (es decir, inclinación angular) y permitir un efecto de retardo cuando el tornillo de fijación 40 se inserta y reside dentro del orificio o luz 26. En otras palabras, los orificios 26 pueden diseñarse para permitir un cierto grado de nutación por el tornillo 40, y así, los tornillos 40 pueden alternar de una posición a una o más posiciones

diferentes, por ejemplo, durante el hundimiento. También se cree que el conmutador de tornillo predeterminado (permitido por la holgura entre el lumen, o el orificio 26 y el tornillo 40) promueve el bloqueo del tornillo 40 al implante 10 después del hundimiento posterior a la implantación. En una realización, la cantidad predeterminada de alternancia de tornillo puede ser de aproximadamente 3 a 8 grados, o aproximadamente 5 a 6 grados.

Como se muestra, cada uno de los agujeros 26 puede tener una abertura con un rango angular de α para acomodar la lordosis. El valor de α puede ser de aproximadamente 7 a aproximadamente 17 grados. En algunas realizaciones, el valor de α puede ser de aproximadamente 8, 12 o 16 grados, por ejemplo. Como también se muestra, un asiento contorneado o avellanado 28 puede residir dentro de orificios 26. La parte inferior 48 de la cabeza 42 de los tornillos 40 puede estar provista de un contorno para permitir que se mueva contra el avellanado 28 de una manera angular predeterminada. Alternativamente, los orificios 26 del implante 10 pueden configurarse con poca o ninguna holgura para lograr la fijación rígida, por ejemplo, cuando el implante 10 se va a implantar en el hueso esclerótico.

En un método de ejemplo de inserción del implante 10 espinal, el cirujano prepara el sitio de implantación retirando parte del material del disco del espacio discal entre dos vértebras adyacentes. El implante 10 espinal se puede proporcionar al cirujano con los tornillos 40 preajustados, o por separado, según se desee. Utilizando un abordaje de la línea media posterior, el cirujano coloca el implante 10 en la ubicación deseada de la columna vertebral de un paciente. Una vez en la ubicación correcta, el cirujano puede apretar los tornillos 40 en el tejido óseo circundante, asegurando así el implante 10.

Como se indicó, el implante 10 puede configurarse para permitir una cantidad predeterminada de alternancia de tornillo y permitir un efecto de retardo cuando el tornillo de fijación 40 se inserta y reside dentro del agujero o lumen 26. Al tensar, se puede observar el efecto de retardo por lo que el implante 10 extrae tejido óseo hacia sí mismo, lo que puede promover una mejor fusión.

Como se señala adicionalmente, la palanca de tornillo predeterminada promueve el bloqueo del tornillo 40 al implante 10 después del hundimiento posterior a la implantación. Por ejemplo, después de la cirugía, el movimiento natural del paciente dará como resultado la sedimentación y el hundimiento del tejido óseo y el implante 10 in situ. Se cree que, durante este proceso, el peso ejercido sobre el implante 10 hace que los tornillos 40 de fijación se alternen y en consecuencia se bloqueen contra una o más superficies de los orificios 26 del implante 10.

Algunos médicos prefieren permitir cierto grado de movimiento entre el implante y el cuerpo vertebral adyacente después de la implantación. En ese caso, las cabezas de tornillo 42 pueden estar provistas de contornos en su lado inferior 48 como se ha explicado anteriormente que permiten que los tornillos 40 nuten y se alternen con respecto al asiento contorneado 28 del implante 10. Otros profesionales pueden preferir un implante más rígido que esté firmemente bloqueado al cuerpo vertebral adyacente. Las realizaciones del implante 10 permiten cualquier preferencia.

En una versión fijada rígidamente, los tornillos 40 pueden proporcionarse sin el contorno en su cara 48 inferior (es decir, un lado inferior relativamente plano) mientras que la abertura 26 del implante 10 tampoco incluiría un asiento 28 contorneado o avellanado. Por lo tanto, cuando se aseguran juntos, los tornillos 40 y el implante 10 pueden formar una construcción rígidamente bloqueada. Cuando se desea una fijación rígida (es decir, sin alternar), la parte inferior de los tornillos 40 también puede incluir también características de superficies para proporcionar una fijación segura al implante 10.

Aunque se describen una palanca y una versión rígidamente fija del implante 10 y los tornillos 40, se entiende que se puede lograr una combinación de alternancia y fijación rígida en un único implante 10 y sistema de fijación 30. Por ejemplo, es posible proporcionar un implante 10 que permita alternar uno o más tornillos 40, mientras que también permite la fijación rígida del otro de los tornillos 40.

También se apreciará que el posicionamiento angular de los diversos agujeros, como se describió anteriormente, permite que el presente implante 10 sea de un tamaño relativamente pequeño y, por lo tanto, insertable desde un enfoque de línea media dentro de los espacios intervertebrales de la columna vertebral. Por lo tanto, se apreciará que el posicionamiento angular de los orificios puede ayudar al funcionamiento eficaz del implante 10 y la capacidad de "apilar" implantes en procedimientos multinivel adyacentes sin que los medios de fijación interfieran entre sí. Tal característica puede ser de gran importancia en algunas situaciones y aplicaciones.

Como se señala adicionalmente, la palanca de tornillo predeterminada promueve el bloqueo del tornillo 40 al implante 10 después del hundimiento posterior a la implantación. Por ejemplo, después de la cirugía, el movimiento natural del paciente dará como resultado la sedimentación y el hundimiento del tejido óseo y el implante 10 in situ. Se cree que, durante este proceso, el peso ejercido sobre el implante 10 provoca que los tornillos 40 de fijación nuten y/o alternen y finalmente se bloqueen contra una o más superficies de los agujeros 26 del implante 10.

Otras realizaciones de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y la práctica de la divulgación proporcionada en este documento. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren solo como ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Un implante espinal que comprende:

- 5 un cuerpo sustancialmente en forma de D que tiene una superficie superior, una superficie inferior, una parte anterior, una parte posterior, paredes laterales curvas y una abertura central que se extiende entre las superficies superior e inferior; y
- 10 una o más aberturas dentro de la porción anterior del cuerpo para recibir un elemento de fijación, una o más aberturas comprenden una primera abertura situada centralmente en la parte anterior y dos aberturas situadas lateralmente en la parte anterior;
- 15 caracterizado porque al menos una de las aberturas está configurada para permitir una cantidad predeterminada de nutación por los elementos de fijación; y adicionalmente
- que el cuerpo define una estructura generalmente en forma de cuña adecuada para un enfoque de inserción en la línea media.
- 20 2. El implante espinal de la reivindicación 1, en el que el cuerpo comprende además uno o más orificios para recibir un marcador de formación de imágenes.
3. El implante espinal de la reivindicación 2, en el que el marcador de formación de imágenes es un marcador de formación de imágenes en forma de barra.
- 25 4. El implante espinal de la reivindicación 2, en el que el marcador de formación de imágenes es un marcador de formación de imágenes en forma de bola.
5. El implante espinal de la reivindicación 1, en el que al menos una de las aberturas está configurada para permitir aproximadamente 3 a aproximadamente 8 grados de nutación por el elemento de fijación.
- 30 6. El implante espinal de la reivindicación 1, en el que cada una de las aberturas tiene un avellanado en su interior, y una abertura con un intervalo angular de aproximadamente 7 a aproximadamente 17 grados.
7. El implante espinal de la reivindicación 1, en el que la una o más aberturas están configuradas para asentar rígidamente el elemento de fijación.
- 35 8. El implante espinal de la reivindicación 1, que incluye además una modificación de la superficie en la superficie superior o inferior del cuerpo para mejorar la unión del hueso.
- 40 9. El implante espinal de la reivindicación 8, en el que la modificación de la superficie comprende dientes, rugosidades superficiales, púas, púas o protuberancias.
10. El implante espinal de la reivindicación 8, en el que la modificación de la superficie comprende un agente biológico que potencia el crecimiento óseo.
- 45 11. El implante espinal de la reivindicación 1, en el que las paredes laterales curvas se cruzan con la parte proximal en las esquinas posterolaterales redondeadas.
- 50 12. El implante espinal de la reivindicación 1, que incluye además un material de injerto óseo para la inserción en la abertura central.

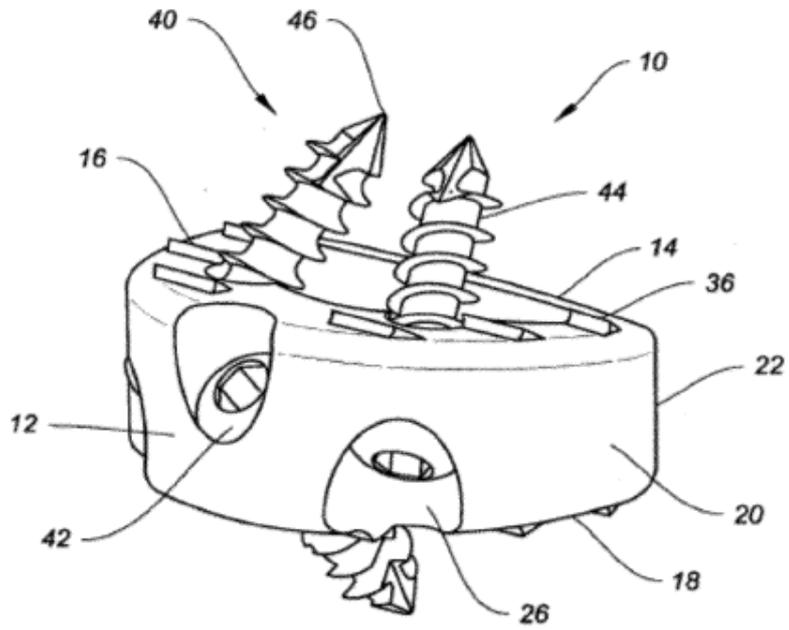


FIG. 1A

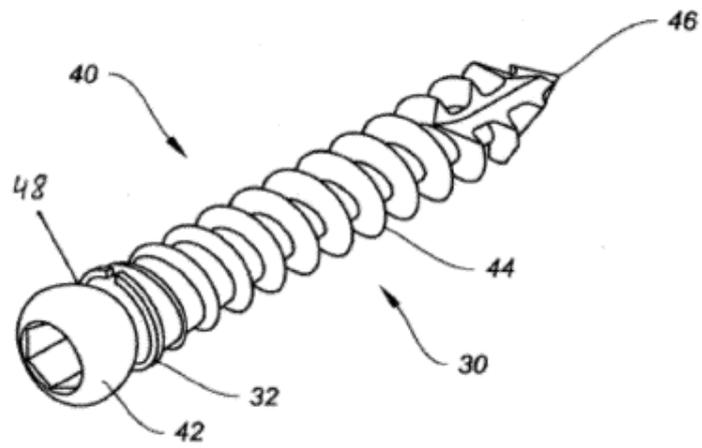


FIG. 1B

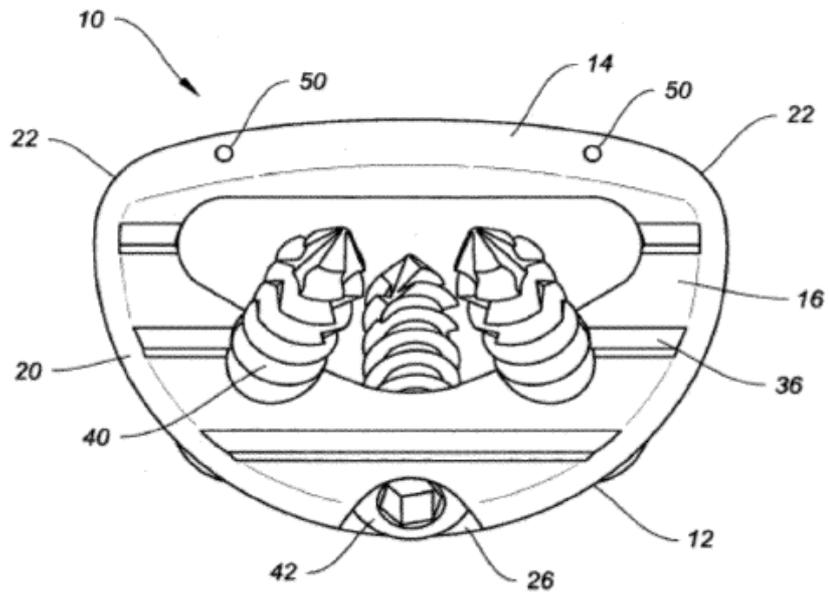


FIG. 2A

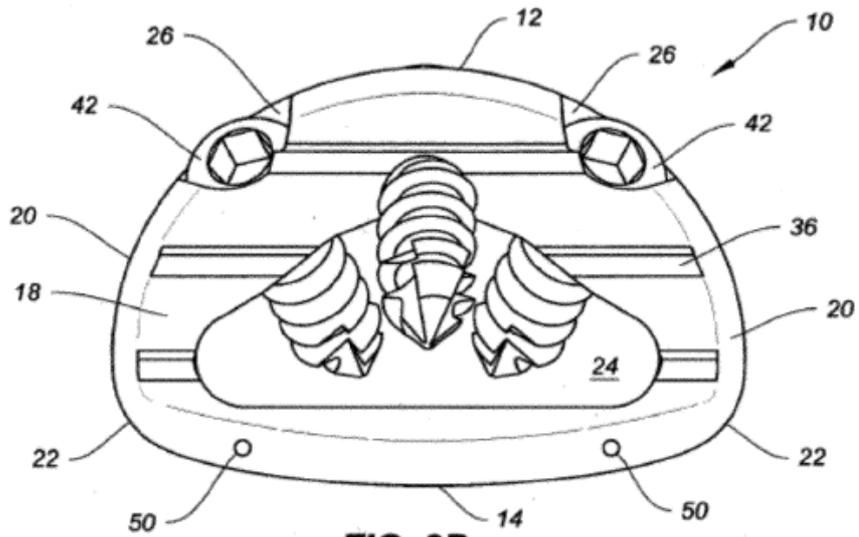


FIG. 2B

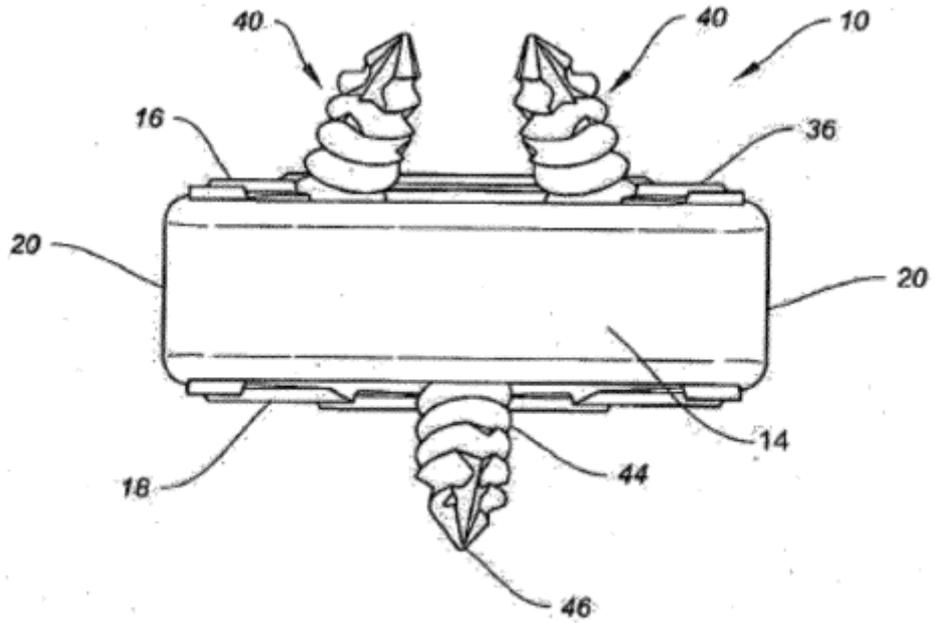


FIG. 2C

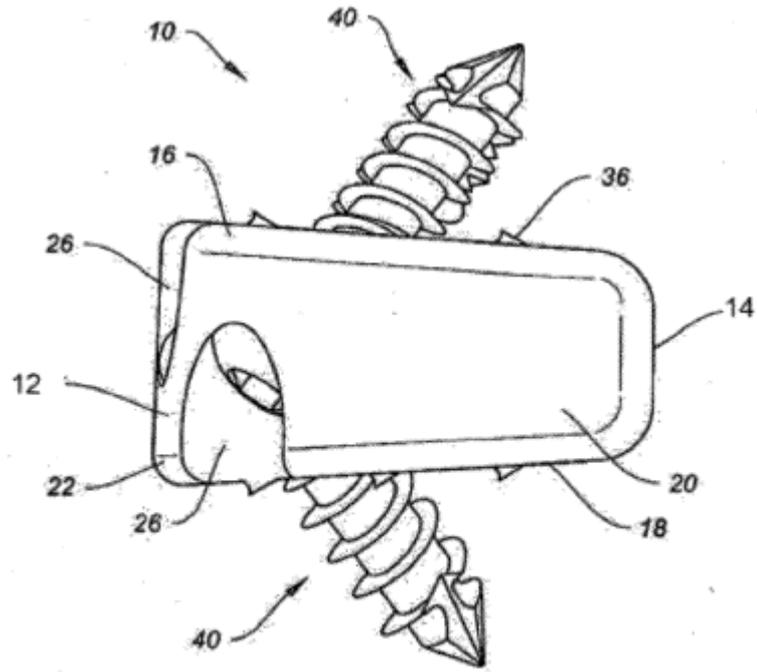


FIG. 2D

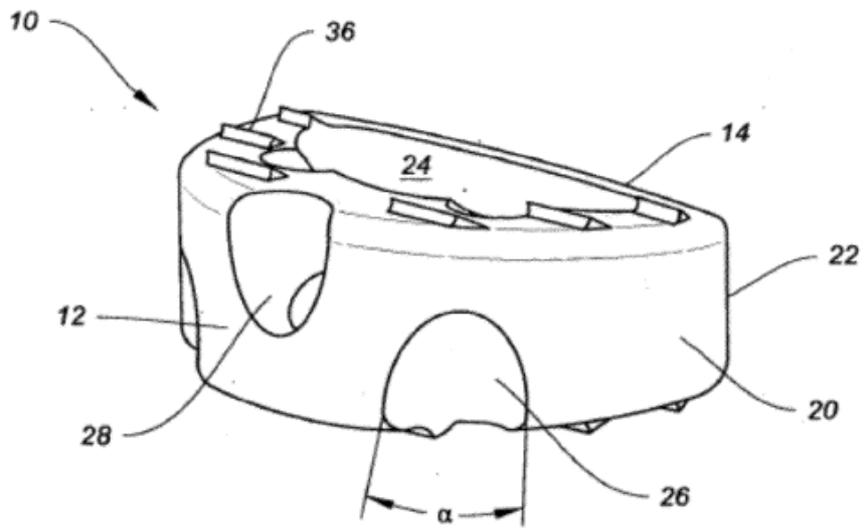


FIG. 3A

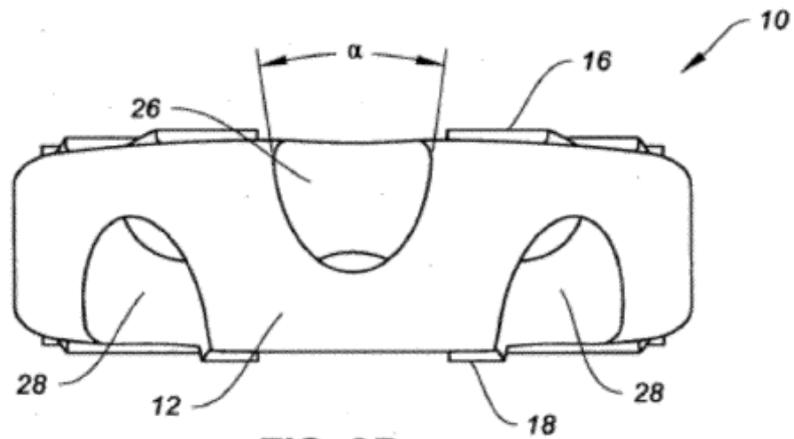


FIG. 3B

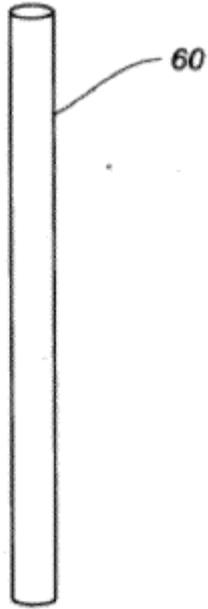


FIG. 4A

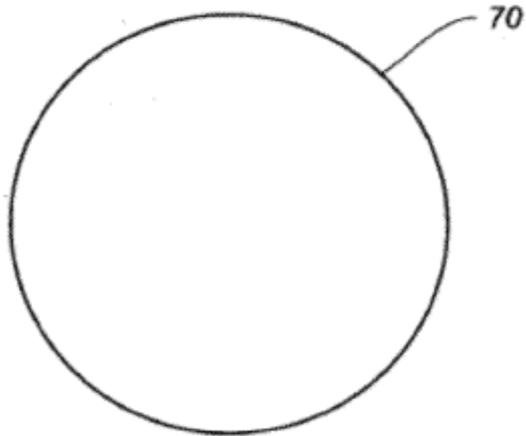


FIG. 4B