



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 725 883

51 Int. Cl.:

A61F 2/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 01.08.2014 E 14179583 (1)
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 09.01.2019 EP 2979664

(54) Título: Prótesis de válvula aórtica, particularmente adecuada para implantación transcatéter

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 30.09.2019

(73) Titular/es:

ALVIMEDICA TIBBI ÜRÜNLER SANAYI VE DIS TICARET A.S (100.0%) Istanbul Trakya Serbest Bölgesi,Ferhatpasa Mah. Atatürk,Bulvari Manolya Sok. No:7 34540 Catalca, Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

MINOLETTI, FRANCESCO; ANTONIOTTI, MATTEO; VALLANA, FRANCO y CURCIO, MARIA

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

DESCRIPCIÓN

Prótesis de válvula aórtica, particularmente adecuada para implantación transcatéter

5 Campo técnico

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

La presente invención se refiere, en general, a prótesis de válvula cardíaca; en particular, la invención se refiere a una prótesis de válvula aórtica.

10 Antecedentes de la invención

En el campo de las prótesis de válvula cardíaca, con referencia particularmente a válvulas aórticas, se están estudiando soluciones para implantar tales dispositivos con técnicas mínimamente invasivas, para el beneficio del paciente sometido a la implantación.

En particular, las válvulas aórticas protésicas de nueva generación están diseñadas para la implantación percutánea o para procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos. Un ejemplo de implantación transcatéter se da a conocer en el documento US 2002/0042651, que se refiere a válvulas bioprotésicas con endoprótesis y sin endoprótesis, válvulas mecánicas con endoprótesis, y válvulas expandibles o autoexpandibles, tanto biológicas como artificiales.

Un primer tipo de prótesis de válvula percutánea estaba dotado de un armazón que comprende un elemento de anclaje, adaptado para soportar y fijar la prótesis de válvula firmemente en el sitio de implantación. Una válvula artificial biocompatible, que puede reproducir la dinámica de fluidos de una válvula cardíaca natural, está sujeta a un elemento de anclaje de este tipo, que puede estar diseñado en la forma de una estructura anular que consiste en uno o más anillos (por ejemplo, como se da a conocer en el documento US 4 056 854, que describe una válvula artificial que incluye una válvula de control expandible que puede situarse de manera remota en un vaso sanguíneo sin cirugía mayor para reemplazar una válvula natural que presenta mal funcionamiento; en el documento US 5 370 685, que se refiere a un sistema de sustitución de válvula junto con métodos de preparación y uso; en el documento US 5 824 064, que se refiere a una sustitución de válvula aórtica transfemoral con la inserción simultánea de un injerto de arco aórtico; y el documento WO 02 41 789, que proporciona una válvula configurada para la inserción en los lados proximal y distal de un anillo de válvula cardíaca para sustituir la válvula cardíaca de un paciente), en la forma de una endoprótesis expandible con una pared tubular reticular (como se da a conocer en el documento US 5 411 552, que describe una prótesis de válvula para la implantación mediante el uso de catéter, que comprende una endoprótesis hecha de una estructura roscada en forma de cilindro expandible con varios ápices separados: en el documento EP 0 850 607. que tiene como fin proporcionar una prótesis de válvula especialmente usada en caso de estenosis aórtica, pudiendo tal estructura resistir la potente fuerza de retroceso y soportar la vigorosa inflación del balón realizado para desplegar la válvula e insertar la misma en el anillo aórtico; en el documento US 5 855 597, en el que una endoprótesis en forma de estrella y una válvula de sustitución o injerto de sustitución para su uso en la reparación de una válvula cardíaca dañada incluye de dos a ocho elementos en forma de estrella conectados entre sí en una "cadena"; en el documento US 5 855 601, que describe una válvula cardíaca artificial que comprende un elemento de endoprótesis relativamente rígido que tiene una primera forma cilíndrica y una válvula flexible dispuesta en el elemento de endoprótesis, siendo el elemento de endoprótesis autoexpandible a una segunda forma cilíndrica y plegable a su primera forma cilíndrica; en el documento US 5 957 949, en el que la válvula artificial incluye un injerto tubular que tiene partes de resorte anular radialmente comprimibles para desviar extremos proximal y distal del injerto hasta conformar un enganche fijado con la superficie interior de un conducto generalmente tubular; en el documento WO 00 41652, que describe un aparato y métodos para mejorar la cámara de Boyden usada en mediciones biológicas celulares, que permite una microscopía óptica cuantitativa de células biológicas in situ sin usar sondas fluorescentes o tinción óptica; en el documento WO 01 76510, que describe una válvula cardíaca ensamblada previamente expandible que incluye una base anular plásticamente expandible que tiene una pluralidad de postes de comisura rectos, y un elemento tubular flexible que incluye una sección protésica y una sección de tejido; en el documento US 6 482 228, en el que la prótesis comprende un sistema de endoprótesis expandible en la aorta ascendente para anclar la válvula en el canal aórtico por encima de la válvula aórtica natural; y el documento WO 03 003943, que se refiere a mejoras en válvulas venosas y cardíacas protésicas y dispositivos médicos implantables que tienen tabiques móviles, teniendo las válvulas venosas y cardíacas protésicas inventivas válvulas metálicas o pseudo metálicas acopladas a endoprótesis metálicas o pseudo metálicas que permiten la distribución percutánea de los dispositivos), o de nuevo en forma de una endoprótesis expandible que consiste en un bobinado de lámina o película en una espiral opcionalmente troquelada (por ejemplo, como se da a conocer en el documento US 5 925 063, que proporciona un aparato que comprende una lámina enrollada que tiene una pluralidad de pestañas montadas en su superficie interior que sobresalen radialmente hacia dentro en una luz formada por la superficie interior del aparato cuando se despliega, en el que las pestañas se apoyan paralelamente en la superficie interior de la lámina durante la distribución transluminal, pero sobresalen radialmente hacia dentro una vez que el aparato está desplegado; y en el documento WO 02076348, que da a conocer una endoprótesis de dos piezas que puede incluir una endoprótesis primaria para proporcionar una base tubular en el anillo, y una endoprótesis secundaria que tiene las membranas que se acoplan dentro de la endoprótesis primaria).

Un segundo tipo de prótesis de válvulas cardíacas percutáneas está dotado en su lugar de un conjunto de estructuras de válvulas protésicas, separadas de un elemento de anclaje y que funcionan de manera conjunta con el mismo. Las dos entidades pueden implementarse sucesivamente una tras otra, con el conjunto de elementos de anclaje en primera posición. Un ejemplo de dichas prótesis de válvula con la denominada "estructura doble" está representado por una endoprótesis en forma de una jaula, con una función de soporte y anclaje de la válvula, a la que está asociado un elemento de válvula en forma de balón de retención (como se describe en el documento US 5 332 402, en el que una válvula cardíaca se implanta dentro del corazón mientras se mantiene en una forma plegada mediante temperatura fría para insertar la misma de forma percutánea a lo largo de un cable quía liberable en una vaina enfriada, hasta que esté en posición y se expanda mediante la retirada de la temperatura fría; y en el documento US 5 397 351, que da a conocer una válvula protésica que comprende un obturador, un asiento y un elemento de restricción, en la que en la forma de funcionamiento el obturador está restringido de manera móvil entre el asiento de válvula y el elemento de restricción, de tal manera que el obturador se sella contra el asiento de válvula para evitar flujo de fluido a través de la válvula y deja de apoyarse en el asiento de válvula para permitir flujo de fluido a través de la válvula).

Otros elementos de soporte y/o anclaje para prótesis de válvula, adecuados para prótesis de válvula de un tipo diferente, pueden tener estructuras del tipo endoprótesis (como se describe en el documento WO 01 62189, que se refiere a un dispositivo para asegurar y anclar prótesis de válvula cardíaca que están formados esencialmente de elementos conectados entre sí en forma de cable) o la estructura de un tipo anular (como se describe en el documento EP 1 088 529, en el que el dispositivo, tal como un anillo para anuloplastia o una prótesis de válvula cardíaca comprende formaciones de soporte de material con memoria de forma que pueden bobinarse sobre los mismos o doblarse con el fin de situar el dispositivo en la posición de implante, y una segunda forma, generalmente sin doblar, a la que se lleva el material con memoria de forma tras la colocación de las formaciones de soporte en la posición de implante).

Otras realizaciones de prótesis de válvulas cardíacas percutáneas y métodos correspondientes de implantación se dan a conocer, por ejemplo, en el documento US 4 777 951, que describe un balón de dilatación que va a introducirse en una válvula aórtica estenosada a través de la aorta mientras la circulación sanguínea del paciente se mantiene por el corazón mediante la válvula aórtica, inflándose el balón para desviar en gran medida las valvas de la válvula de manera que se evita el bloqueo de las partes externas de las comisuras de la válvula, para permitir flujo sustancial de sangre a través de las partes externas de las comisuras durante la sístole a pesar de la presencia en la válvula del balón grande inflado, y en el documento US 5 954 766, en el que se controla un dispositivo mediante presión por encima de un umbral preseleccionado, la resiliencia en volumen alrededor de un conducto en un cuerpo de válvula que proporciona el mecanismo para un fluio controlado.

En cualquier caso, la válvula debe estar caracterizada por la capacidad de anclaje de manera firme en el sitio anatómico, tras portarse y distribuirse in situ mediante dispositivos y catéteres apropiados.

La válvula aórtica natural puede experimentar mal funcionamiento debido a la estenosis, calcificación, hipertrofia, prolapso de las valvas, etc. En tales casos, una prótesis aórtica puede compensar la funcionalidad del sujeto patológico. Cuando se implanta a través de acceso percutáneo, la válvula protésica puede aplicarse en la estructura afectada, sin la necesidad de retirar la válvula natural.

Si se realizan procedimientos quirúrgicos, la válvula protésica se implanta en lugar de la propia válvula natural tras su retirada.

Con el fin de permitir un anclaje suficientemente firme de la prótesis al sitio de la válvula, la prótesis está dotada de una armadura en forma de una forma compleja con un eje x longitudinal, que tiene formaciones que sobresalen radialmente, formaciones que enganchan salientes radiales lobulados en la aorta, conocidos como los senos de Valsalva.

Tales estructuras anatómicas son parte de la arteria, y no del corazón, de modo que el tejido al que está anclada 55 la prótesis no está sometido a las mismas razones de expansión y contracción que en el órgano cardíaco. Esta estabilidad dimensional permite un anclaje adecuado de la prótesis in situ.

Un ejemplo de una prótesis de válvula aórtica, del tipo descrito anteriormente, se da a conocer en el documento EP 2319458 B1, en el que la válvula artificial está soportada por pilares de soporte, fijados a anillos de soporte. Estos anillos están conectados entre sí mediante formaciones que sobresalen radialmente, que enganchan los senos de Valsalva, permitiendo por tanto el anclaje de la prótesis en su lugar.

Debe entenderse que la referencia a cualquiera de los documentos de la técnica anterior precedentes no debe interpretarse como limitante del alcance de la presente invención.

Sin embargo, una solución de este tipo es completamente efectiva solo si la válvula natural se retira previamente,

3

45

10

15

20

25

30

35

40

50

60

65

de forma que tales formaciones que sobresalen radialmente son libres para expandirse, hasta que enganchan la superficie arqueada completa del seno de Valsalva.

En el caso en el que la válvula natural permanece dentro del sitio, los senos de Valsalva no tendrán una superficie continua, sino que en su lugar tendrá una discontinuidad en su perfil, debido a las formaciones cálcicas que crecen en la válvula natural defectuosa.

De este modo, se requiere que la formación que sobresale radialmente se apoye sobre una superficie que tiene un perfil discontinuo, lo que implica, en el caso de una formación que consiste en un único filamento, que la propia formación no puede expandirse debidamente, para adaptarse completamente a la superficie del seno de Valsalva. De hecho, en el caso de que la parte axialmente inferior del sitio de válvula aórtica y los senos de Valsalva tienen una sección restringida, debido a calcificaciones, una parte inferior de la formación que sobresale radialmente se apoyará en dicha sección restringida, dificultando la expansión de su parte superior, que no enganchará debidamente el resto del seno de Valsalva. Esto es debido a que la parte inferior someterá a tracción la parte superior de la formación que sobresale radialmente, sosteniendo la misma y evitando que se expanda de manera completamente radial y correcta, por tanto, debilitando la fuerza de anclaje de la prótesis en el sitio de válvula

Con el fin de superar esta desventaja, se requieren formaciones que sobresalen radialmente, independientes entre sí.

Un ejemplo de un aparato que comprende tales formaciones que sobresalen independientes se conoce a partir del documento WO 2011/002996 A2. Este documento da a conocer una armadura plegable dentro de la cual se coloca una válvula protésica. Una válvula de este tipo se fija a elementos de soporte axiales, que se expanden desde una configuración cilíndrica elongada hasta una configuración trapezoidal cuando la armadura está en una configuración radialmente expandida. La deformación provoca que las comisuras (es decir, las estructuras que conectan la válvula a los elementos de soporte) experimenten una determinada tensión, que puede debilitar la conexión entre la válvula y la armadura. Además, la expansión radial provoca un acortamiento de la armadura en la dirección axial, lo que podría tener influencia en los rendimientos de la prótesis.

El documento WO 2013/059747 A1 da a conocer un aparato que comprende una armadura con pilares rígidos, que mantienen la configuración cilíndrica sin experimentar ninguna deformación circunferencial/axial. Tales pilares se conforman como hojas rectangulares o varillas rectilíneas. Sin embargo, las formaciones que sobresalen de la armadura, con el fin de fijar la prótesis a la estructura biológica, no son adecuadas para una prótesis que va a usarse como válvula aórtica.

Sumario de la invención

10

15

25

30

35

45

65

Un propósito de la presente invención es superar los problemas anteriormente mencionados, proporcionando una prótesis de válvula aórtica que puede implantarse a través de acceso percutáneo, garantizando un anclaje firme incluso cuando no se retira la válvula natural.

Para alcanzar este resultado, la prótesis de válvula aórtica comprende una armadura que incluye elementos de soporte anular que enganchan pilares de soporte para las comisuras de una válvula protésica. Tales pilares de soporte son rectilíneos. Formaciones que sobresalen radialmente, independientes entre sí, sobresalen desde los elementos de soporte anular, estando adaptadas para enganchar los senos de Valsalva, incluso en presencia de la válvula natural.

En particular, las formaciones que sobresalen radialmente inferiores, conectadas al elemento de soporte anular inferior, podrán adaptarse a la parte inferior de los senos de Valsalva, presionando y anclando la prótesis a la válvula natural, incluso en presencia de formaciones calcificadas. De hecho, dichas formaciones que sobresalen radialmente inferiores se beneficiarán de un efecto de anclaje debido al hecho de que tales formaciones se sujetarán a las formaciones calcificadas; de esta forma, la armadura se fijará firmemente en su parte inferior.

Por el contrario, las formaciones que sobresalen radialmente superiores, conectadas al soporte superior anular, serán convenientemente libres para expandirse radialmente a una extensión mayor que la de las formaciones que sobresalen radialmente inferiores, ocupando, de una forma óptima, el perfil de los senos de Valsalva. Esto es posible gracias a la desconexión entre las formaciones que sobresalen radialmente superiores e inferiores, de tal manera que la capacidad de expansión radial dificultada de las últimas no afecta a la capacidad de las anteriores para entrar en contacto de manera efectiva con las superficies interiores de los senos de Valsalva.

Además, las formaciones que sobresalen radialmente superiores e inferiores pueden estar axialmente separadas entre sí, cuando están en la configuración expandida, una distancia que permite a las mismas no interferir entre sí durante las etapas de engaste, en las que se hace que se pliegue la armadura que va a colocarse *in situ*, donde experimentará expansión radial.

Los objetos y ventajas anteriores se logran según un aspecto de la invención, mediante una armadura para una prótesis de válvula aórtica que tiene las características definidas en la reivindicación 1. Se definen realizaciones preferidas de la invención en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

Las características estructurales y funcionales de algunas realizaciones preferidas de una armadura para una prótesis de válvula aórtica según la invención se describirán a continuación. Se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 es una vista esquemática en perspectiva de una armadura para una prótesis de válvula aórtica, según una realización de la invención; y
- la figura 2 es una vista en sección axial esquemática de la armadura de la figura 1, representada en un estado 15 expandido.

Descripción detallada

10

35

45

- Antes de explicar en detalle una pluralidad de realizaciones de la presente invención, debe aclararse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a la configuración de los componentes descritos a continuación o ilustrados en los dibujos. La invención puede asumir otras realizaciones e implementarse o realizarse de manera práctica de maneras diferentes.
- Haciendo referencia inicialmente a la figura 1, una armadura 9 para una prótesis de válvula aórtica incluye un par de elementos 10 superior y 12 inferior de soporte anular, separados axialmente.
 - Los elementos 10, 12 de soporte anular son plegables y expandibles de un estado contraído a un estado expandido, para permitir que la armadura pueda colocarse *in situ*.
- 30 Los pilares 14 de soporte se fijan a los elementos 10, 12 de soporte anular; las comisuras de una válvula artificial (no mostradas) se cosen a dichos pilares 14 de soporte.
 - Una pluralidad de formaciones 16, 18 que sobresalen radialmente respectivas sobresalen íntegramente con respecto a cada elemento 10, 12 anular. Tales formaciones, en un estado expandido de la armadura 9, sobresalen radialmente de dicha armadura para enganchar los senos de Valsalva. Convenientemente, existirá una formación 16 que sobresale radialmente superior y una formación 18 que sobresale radialmente inferior para cada uno de los tres senos de Valsalva.
- Cada formación 16, 18 que sobresale radialmente tiene, convenientemente, una forma sustancialmente anular, que comprende un par de elementos o filamentos 16a, 18a de meridiano primero y segundo respectivos, que pueden conectarse circunferencialmente (como en el ejemplo mostrado a continuación en el presente documento) mediante elementos o filamentos 16b, 18b primero y segundo que se extienden circunferencialmente respectivos. Alternativamente, los elementos o filamentos 16a, 18a de meridiano primero y segundo pueden tener extremos libres (según una realización no mostrada).
 - Dichos filamentos 16a, 16b, 18a, 18b pueden tener formas curvas o zigzagueantes (como se ilustra en el presente documento).
- Los filamentos 16a, 18a de meridiano pueden tener una orientación sustancialmente axial (es decir, paralela a un eje x longitudinal de la armadura 9, cuando las formaciones 16, 18 que sobresalen radialmente están en una posición radialmente contraída), o pueden tener una ligera curvatura, por ejemplo, una convexidad o una inclinación (según una realización no mostrada).
- Según una realización alternativa (no mostrada), cada formación 16, 18 que sobresale radialmente puede tener más de dos filamentos 16a, 18a de meridiano, y/o más de un elemento 16b, 18b que se extiende circunferencialmente, de tal manera que forma, por ejemplo, una rejilla en vez de un anillo.
- En una posición expandida, las formaciones 16 que sobresalen radialmente superiores, integrales con el elemento 10 de soporte anular superior, enganchan una parte superior de la superficie interna de los senos de Valsalva; de forma similar, las formaciones 18 que sobresalen radialmente inferiores enganchan una parte inferior de la superficie interior arqueada de los senos de Valsalva.
- Dado que las formaciones 16 superior y 18 inferior que sobresalen radialmente son independientes entre sí, podrán expandirse en una dirección radial hasta enganchar de forma adecuada las superficies interiores de los senos de Valsalva.

ES 2 725 883 T3

Además, como puede observarse en particular en la figura 2, las formaciones 18 que sobresalen radialmente inferiores pueden expandirse radialmente, enganchando las formaciones calcificadas de la válvula natural en el sitio de válvula, mientras que las formaciones 16 que sobresalen radialmente superiores son libres para expandirse radialmente hasta una extensión incluso mayor, enganchando las superficies arqueadas superiores de los senos de Valsalva. Esto, debido a la expansión radial inferior de las formaciones 18 que sobresalen radialmente inferiores, no afecta a la posibilidad de que las correspondientes formaciones 16 que sobresalen radialmente superiores se expandan adicionalmente, puesto que las dos formaciones están desacopladas entre sí.

- De esta forma, la armadura 9 recibe un anclaje adecuado a las formaciones biológicas de la aorta, sin estar afectada por problemas relacionados con la colocación *in situ* de la prótesis de válvula aórtica, si no fuera posible retirar la válvula natural no funcional (por ejemplo, procediendo a un implante percutáneo).
- Puede observarse una distancia A axial en la figura 2, distancia axial que separa los primeros elementos 16b que se extienden circunferencialmente (de las formaciones 16 que sobresalen radialmente superiores) de los segundos elementos 18b que se extienden circunferencialmente (de las formaciones 18 que sobresalen radialmente inferiores). Como se ha mencionado anteriormente, dicha distancia A axial permite, durante la etapa de engaste, hacer que las formaciones que sobresalen radialmente se plieguen, sin provocar ninguna interferencia entre las mismas o haciendo que las mismas se enreden entre sí. Esta característica es, por tanto, preferible, ya que adoptar este enfoque evita contactos o superposiciones no deseados entre las formaciones que sobresalen radialmente, cuando se hace que la armadura se pliegue radialmente para transportarse y colocarse *in situ*.
- Diversos aspectos y realizaciones de la armadura para una prótesis de válvula mitral según la presente invención se han descrito. Se entiende que cada realización puede combinarse con cualquier otra realización. La invención, además, no está limitada a las realizaciones descritas, sino que puede variarse dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

ES 2 725 883 T3

REIVINDICACIONES

- 1. Armadura (9) para prótesis de válvula aórtica, siendo dicha armadura radialmente expandible y plegable, y que comprende:
 - un elemento (10) de soporte anular superior y un elemento (12) de soporte anular inferior;
 - una pluralidad de pilares (14) de soporte, separados circunferencialmente y que se extienden axialmente para conectar dichos elementos (10) superior y (12) inferior de soporte anular respectivos; y
 - una pluralidad de formaciones (16, 18) que sobresalen radialmente, conectadas a los elementos (10) superior y (12) inferior de soporte anular, estando dichas formaciones (16, 18) que sobresalen radialmente separadas circunferencialmente:
- 15 caracterizada porque:

5

10

20

45

- dichas formaciones (16, 18) que sobresalen radialmente son adecuadas para enganchar los senos de Valsalva, y comprenden una pluralidad de formaciones (16) que sobresalen radialmente superiores, conectadas al elemento (10) de soporte anular superior, y una pluralidad de formaciones (18) que sobresalen radialmente inferiores, conectadas al elemento (12) de soporte anular inferior, de modo que las formaciones (16) superiores y (18) inferiores que sobresalen radialmente están separadas entre sí, y son independientemente expandibles y contráctiles; y los pilares (14) de soporte son rectilíneos.
- 2. Armadura según la reivindicación 1, en la que cada formación (16) que sobresale radialmente superior comprende al menos un par de primeros elementos (16a) de meridiano separados circunferencialmente.
 - 3. Armadura según la reivindicación 2, en la que primeros elementos (16b) que se extienden circunferencialmente conectan circunferencialmente dichos primeros elementos (16a) de meridiano.
- 4. Armadura según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada formación (18) que sobresale radialmente inferior comprende al menos un par de segundos elementos (18a) de meridiano separados circunferencialmente.
- 5. Armadura según la reivindicación 4, en la que segundos elementos (18b) que se extienden circunferencialmente conectan circunferencialmente dichos segundos elementos (18a) de meridiano.
- 6. Armadura según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos elementos (16b) primero y (18b) segundo que se extienden circunferencialmente están separados entre sí una distancia (A) axial, cuando las formaciones (16, 18) que sobresalen radialmente respectivas están en la posición radialmente expandida.
 - 7. Armadura según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas formaciones (16, 18) que sobresalen radialmente tienen un contorno curvilíneo en forma de filamento o zigzag.
 - 8. Prótesis de válvula aórtica, que comprende una armadura según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

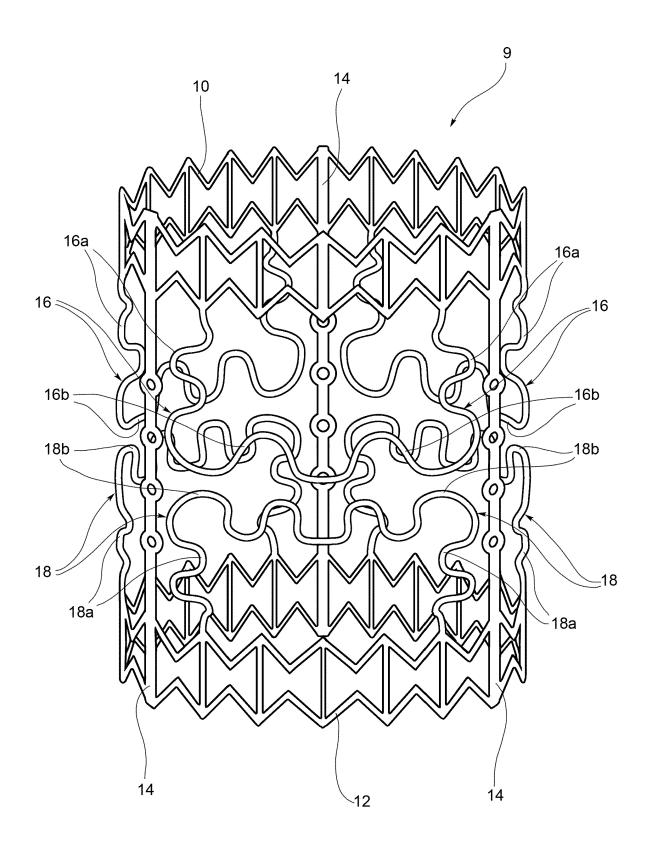


FIG. 1

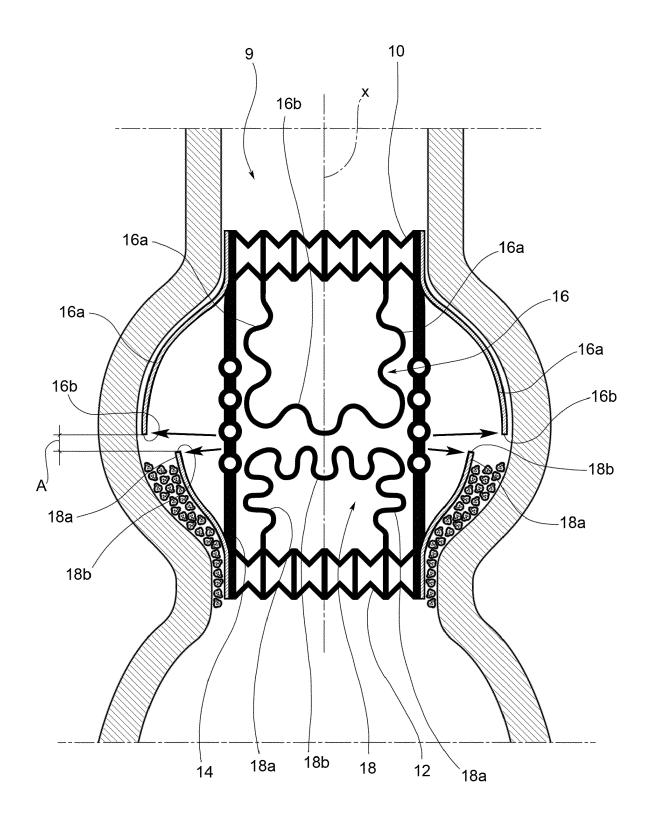


FIG. 2