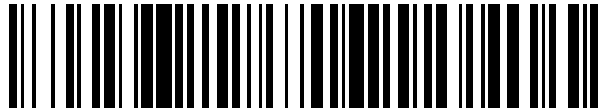


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 176**

51 Int. Cl.:

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2012** **E 17165333 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** **EP 3238762**

54 Título: **Aparato de filtro y armazón y método de uso**

30 Prioridad:

29.12.2011 US 201161581496 P

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

26.12.2019

73 Titular/es:

DELCATH SYSTEMS, INC. (100.0%)
1633 Broadway Suite 22C
New York, NY 10019, US

72 Inventor/es:

APPLING, WILLIAM M.;
ENGELHARD, STEPHEN N. y
BARTON, MATTHEW G.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 736 176 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

Aparato de filtro y armazón y método de uso

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud es una solicitud de patente internacional presentada de acuerdo con el tratado de cooperación en materia de patentes. Esta solicitud internacional reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 61/581.496, presentada el 29 de diciembre de 2011, y titulada "Dual Filter Cartridge and Frame Apparatus and Method of Use".

Antecedentes

El filtrado de compuestos tóxicos de la sangre ha sido un área de gran importancia para la salud humana. Los filtros para la adsorción de compuestos tóxicos de la sangre son conocidos en la técnica. Un ejemplo es el uso de filtros extracorpóreos para eliminar los fármacos quimioterapéuticos del torrente sanguíneo durante los tratamientos contra el cáncer, tales como en la terapia de quimiosaturación hepática. Esta terapia también conocida como perfusión hepática percutánea (PHP) administra dosis ultra altas de quimioterapia intraarterial directamente al hígado aislado, saturando tanto el hígado como las células tumorales. La sangre del hígado se drena a través de un catéter de aislamiento-aspiración, y después se dirige fuera del cuerpo a filtros especialmente diseñados, ya menudo patentados, que reducen la concentración del agente quimioterapéutico antes de que esta sangre sea devuelta al cuerpo. El potencial de la terapia de quimiosaturación incluye: la capacidad de administrar dosis más altas de agente quimioterapéutico a un órgano particular de las que podrían administrarse con los métodos sistémicos-intravenosos tradicionales, al tiempo que reduce significativamente la exposición sistémica a los niveles de dosis altas.

Los filtros usados para absorber el fármaco a partir de la sangre se incorporan en un circuito extracorpóreo. La sangre drenada del hígado a través del catéter de aislamiento-aspiración se bombea mediante una bomba de derivación venosa, tal como la que se usa en la cirugía de derivación cardíaca, a través de un filtro o conjunto de filtros. La salida del o de los filtros está conectada mediante un conjunto de tubos a un catéter de retorno insertado en una vena central, a través del cual la sangre limpiada se devuelve al sistema circulatorio del paciente. En uso, se requiere que el o los filtros absorban el fármaco con una eficiencia que protege la circulación sistémica del paciente de los efectos secundarios tóxicos de las altas concentraciones de fármaco. Durante el uso con determinados fármacos, tal como clorhidrato de melfalán, la filtración deficiente puede causar efectos secundarios tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, que en general se conocen conjuntamente como mielodepresión. Otros fármacos a altas concentraciones tienen riesgo de toxicidad cardiovascular si la filtración deficiente no logra reducir las concentraciones sistémicas a niveles seguros.

Los filtros, las bombas y los tubos de conexión son instalados y ensamblados, normalmente, por un perfusionista u otro técnico, antes del caso. Los filtros se pueden sujetar o pegar con cinta adhesiva a equipos como los postes IV. A menudo se usan filtros múltiples para ayudar a la eficiencia. Muchas veces, herramientas, tales como las abrazaderas de laboratorio, pueden extraviarse entre los casos, causando pérdida de tiempo para encontrarlas o forzando al técnico a improvisar un método de soporte en el último minuto.

El sistema, incluidos los filtros, está conectado a los catéteres para extraer y devolver la sangre al paciente. Para todo el sistema, todas las superficies expuestas a los fluidos corporales deben mantenerse estériles.

Antes del uso, los filtros, el conjunto del tubo del circuito sanguíneo y la bomba se preparan para el procedimiento. Se requiere que los filtros se ceban con solución salina para eliminar todo el aire del medio de filtro y se laven con solución salina para eliminar cualquier partícula fina en el medio antes de que la sangre se introduzca en el circuito. El cebado adecuado es crítico para el rendimiento del filtro. La eliminación del aire es necesaria para eliminar la posibilidad de infusión de aire en el paciente. Además, cualquier aire que quede en el filtro reduce el área de superficie en la que la sangre entrará en contacto con el medio de filtro, reduciendo de este modo la eficiencia del filtro. La técnica anterior relevante se desvela en los documentos US4211380 A, US6277277 B1 y EPI 101502 A2.

55 Sumario

Un método para configurar un aparato de filtro para una terapia de hemofiltración de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 1. Los inventores han reconocido algunos problemas con filtros de la técnica anterior y proporcionan en el presente documento un aparato que puede resolver muchos de los problemas de la técnica anterior.

60 Cuando se usan múltiples filtros, el procedimiento de configuración puede volverse engorroso e inseguro. Los técnicos necesitarán usar una variedad de herramientas para sujetar los filtros a un soporte.

65 Si cayeran los filtros, la esterilidad podría estar comprendida o los catéteres se podrían desalojar del cuerpo del paciente. Asimismo, los filtros pueden romperse o tener fugas, exponiendo al personal técnico y al equipo a altas concentraciones de compuestos tóxicos, tales como fármacos quimioterapéuticos.

Si los filtros se sujetan en su lugar a un soporte o se pegan con cinta entre sí, puede ser difícil ver toda la circunferencia del filtro y esto dificultará el proceso de cebado donde se eliminarán las burbujas de aire. Asimismo, si un técnico intenta girar los filtros para visualizar la circunferencia, es posible que deba repetirse el método de montaje.

5 Asimismo, durante el uso, los filtros pueden no ofrecer la misma resistencia al flujo si están inclinados o configurados a diferentes alturas entre sí. Cuando se filtran fármacos de la sangre, es deseable que cada filtro proporcione la misma resistencia al flujo, de modo que la sangre fluya por igual a través de cada filtro. Una reducción en el flujo en un filtro puede permitir la formación de trombos en el filtro de bajo flujo que pueden continuar desarrollándose hasta que el flujo se detenga completamente en ese filtro. El otro filtro proporciona entonces la mayoría, y posiblemente el 100 %
10 del flujo y la filtración. Si el caudal sigue siendo el mismo, y el volumen total del filtro disminuye o posiblemente se reduce en un 50 %, el tiempo de residencia disminuirá, reduciendo de este modo la eficiencia del filtro. Asimismo, tener todo el flujo forzado a través de un solo filtro puede llevar a la saturación completa de los medios de filtro y limitar la capacidad de los filtros para absorber o filtrar fármaco de la sangre. La reducción de la eficiencia del filtro puede causar un aumento de las reacciones adversas causadas por los efectos tóxicos del fármaco quimioterapéutico no
15 adsorbido por el filtro.

Los inventores reconocieron que estos problemas podrían resolverse proporcionando, en algunas realizaciones de la invención, un sistema, aparato y método de filtro que le permitan al técnico conectar la carcasa del filtro de forma rápida y segura a un soporte sin la necesidad de herramientas adicionales. Los cartuchos de filtro pueden ser más
20 fáciles de cebar y verificar que se ha eliminado todo el aire si la carcasa permite que los cartuchos giren para poder visualizar todas las áreas del filtro. El sistema garantizará que los filtros tengan las mismas condiciones de flujo si la carcasa monta todos los cartuchos de filtro a la misma altura y orientación. La combinación de cartuchos de filtro en una carcasa de armazón resistente aumentará la durabilidad del producto. En algunas realizaciones de la invención, en el presente documento se proporciona un sistema y aparato de filtro en el que la carcasa del aparato permite que
25 los cartuchos de filtro giren, de modo que todas las áreas del filtro puedan visualizarse, la carcasa monta todos los cartuchos de filtro a la misma altura y orientación, y los cartuchos de filtro se combinan en una carcasa de armazón resistente que proporciona durabilidad. La combinación de estas características da como resultado un sistema de filtro fácil de usar y robusto que protege al equipo y al personal de posibles roturas involuntarias. El aparato permite la retención de cartuchos de filtro en aproximadamente la misma orientación. El que los cartuchos de filtro que sean retenidos en aproximadamente la misma orientación permite que el flujo sea aproximadamente el mismo en los
30 diferentes cartuchos.

En algunas realizaciones, la invención es un sistema de filtro en el que se montan múltiples cartuchos de filtro en una única carcasa de armazón. La carcasa incluye un mecanismo de sujeción incorporado que se despliega para permitir
35 que el filtro se monte en un poste IV u otra estructura adecuada y disponible en un quirófano. Un técnico puede simplemente abrir el sistema de filtro suministrado estéril, desplegar el mecanismo de montaje y sujetar el conjunto a un poste IV disponible u otro miembro de soporte disponible en el quirófano. La carcasa es mecánicamente resistente y proporciona una unión muy sólida al soporte sin riesgo de caerse y sin necesidad de improvisar un medio de sujeción. Se permite que el cartucho gire dentro de la carcasa durante el cebado para que todas las áreas del filtro puedan
40 visualizarse para verificar que se haya eliminado el aire. La carcasa también asegura que ambos filtros estén montados en la misma orientación y altura, lo que garantiza que cada filtro ofrezca las mismas condiciones de flujo.

Aspectos o realizaciones también pueden proporcionarse de acuerdo con las siguientes disposiciones:

- 45 1. Un aparato de filtro, que comprende:
dos o más cartuchos de filtro que tienen un primer extremo con una entrada y un tamiz y un segundo extremo con una salida y un tamiz, y paredes para contener un medio de filtro;
una carcasa para retener los dos o más cartuchos de filtro en aproximadamente la misma orientación, y
50 una abrazadera de unión conectada a la carcasa.
2. El aparato de filtro de la disposición 1, en el que la carcasa comprende una placa superior y una placa inferior para retener los dos o más cartuchos de filtro, comprendiendo la placa superior y la placa inferior aberturas para encajar de manera giratoria los dos o más cartuchos de filtro, y
55 uno o más elementos de soporte que conectan la placa superior y la placa inferior.
3. El aparato de filtro de la disposición 2, en el que la abrazadera de unión está conectada a uno o más de los uno o más elementos de soporte.
4. El aparato de filtro de la disposición 2, en el que los uno o más elementos de soporte comprenden una
60 combinación de barras y placas de soporte.
5. El aparato de filtro de la disposición 1, en el que la abrazadera de unión es una abrazadera para poste.
6. El aparato de filtro de la disposición 1, en el que las paredes para contener el medio de filtro comprenden un
65 tubo de cartucho.

7. El aparato de filtro de la disposición 6, en el que el tubo de cartucho es transparente
8. El aparato de filtro de la disposición 1, en el que la entrada y la salida comprenden un conector de entrada y un conector de salida,
- 5 9. El aparato de filtro de la disposición 8, en el que el conector de salida está conectado al tubo de cartucho mediante una brida de salida.
- 10 10. El aparato de filtro de la disposición 9, en el que la brida de salida es cónica.
11. El aparato de filtro de la disposición 10, en el que el conector de entrada está conectado al tubo de cartucho mediante una brida de entrada.
- 15 12. El aparato de filtro de la disposición 1, en el que el medio de filtro comprende carbón activado.
13. El aparato de filtro de la disposición 12, en el que el medio de filtro es carbón activado recubierto con hidrogel.
14. El aparato de filtro de la disposición 1, en el que las paredes para contener el medio de filtro definen una forma cilíndrica,
- 20 15. Un aparato de filtro, que comprende:
dos cartuchos de filtro que tienen un primer extremo con una entrada que comprende un conector de entrada conectado al tubo de cartucho mediante una brida de entrada y un tamiz y un segundo extremo con una salida que comprende un conector de salida y conectado al cartucho por una brida de salida cónica y un tamiz, y un tubo de cartucho transparente para contener un medio de filtro;
una carcasa para retener los dos cartuchos de filtro en aproximadamente la misma orientación que comprende una placa superior y una placa inferior para retener los dos cartuchos de filtro, comprendiendo la placa superior y la placa inferior aberturas para encajar de manera giratoria los dos cartuchos de filtro;
elementos de soporte que comprenden placas y barras de soporte que conectan la plataforma superior a la placa inferior, y una abrazadera para poste conectada a las placas de soporte.
- 25 16. El aparato de filtro de la disposición 15, en el que el medio de filtro comprende carbón activado.
17. El aparato de filtro de la disposición 15, en el que los tubos de cartucho comprenden un material transparente seleccionado del grupo que consiste en una polisulfona, un policarbonato, un polipropileno y un acrílico.
- 35 18. Una carcasa para retener dos o más cartuchos de filtro en aproximadamente la misma orientación, que comprende:
una estructura conectada que comprende una placa superior y una placa inferior, comprendiendo la placa superior y la placa inferior aberturas para encajar de manera giratoria los dos o más cartuchos de filtro;
uno o más elementos de soporte que conectan la placa superior y la placa inferior, y una abrazadera de unión conectada a la carcasa.
- 40 19. Un método para configurar un aparato de filtro para una terapia de hemofiltración, que comprende unir un aparato de filtro de acuerdo con la disposición 1 a un poste IV y girar los cartuchos para observar si hay burbujas alojadas en el medio de filtro.
- 45 20. El método de la disposición 19, en el que la carcasa es una estructura conectada.

50 **Breve descripción de los dibujos**

- La figura 1 muestra una vista en perspectiva desde la parte frontal de cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón;
- 55 La figura 2 muestra una vista superior de cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón con los medios de montaje desplegados para conexión;
- La figura 3 muestra una vista inferior de cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón con los medios de montaje desplegados para conexión;
- 60 La figura 4 muestra una vista frontal de cartuchos de doble filtro montados en un solo marco;
- La figura 5 muestra una vista en perspectiva desde la parte posterior de cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón con medios de montaje almacenados para embalaje;
- 65 La figura 6 muestra una vista posterior de cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón con medios de

montaje almacenados para embalaje;

La figura 7 muestra una vista lateral de los cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón con los medios de montaje desplegados para conexión;

5

La figura 8 muestra una vista en despiece ordenado de los cartuchos de doble filtro y la carcasa;

La figura 9 muestra una vista en perspectiva desde la parte posterior de cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón con medios de montaje desplegados y conectados a un poste, tal como un poste IV; y

10

La figura 10 muestra cartuchos de doble filtro montados en un solo armazón en una configuración de filtración de sangre extracorpórea incorporada en un procedimiento de perfusión hepática percutánea.

Descripción detallada

15

Un cartucho de filtro se fabrica ensamblando la brida de entrada inferior **12** al tubo **11** de cartucho, a la brida de salida superior **18**. El conector de entrada **15** está conectado a la brida de entrada inferior **12**. Se incorpora un tamiz de entrada (no mostrado) en el extremo interior de un el tubo **11** de cartucho en la unión entre la brida de entrada inferior **12** y el tubo **11** de cartucho. El medio de filtro se añade al conjunto llenando el volumen interior del tubo **11** de cartucho.

20

El conector de salida **19** está conectado a la brida de salida superior **18**. Un tamiz de salida (no mostrado) se incorpora en los extremos interiores del tubo **11** de cartucho en la unión entre la brida de salida superior **18** y el tubo **11** de cartucho. Los tamices proporcionan un medio para mantener el medio de filtro (no se muestra), normalmente pequeñas esferas o perlas, dentro del cartucho de filtro mientras que permite que la sangre fluya al interior, a través y fuera del filtro. Los tamices pueden estar formados por un polímero adecuado con una malla de 200 - 400 micras. Las bridas **12** y **18** y el tubo **11** se forman a partir de cualquier plástico transparente adecuado, tal como polisulfona, policarbonato o polipropileno. Las conexiones entre los componentes pueden ser juntas formadas por adhesivo, tal como epoxi de dos partes o epoxi de curado por luz ultravioleta, o las juntas pueden soldarse con calor por medios tales como soldadura por radiofrecuencia, soldadura por inducción o soldadura ultrasónica.

25

30

La carcasa está ensamblada a partir de componentes estructurales. La placa inferior **1** está unida a seis barras de acoplamiento **7** con seis tornillos de cabeza plana a prueba de manipulaciones **10**. Las placas de soporte centrales **2** y **3** se ensamblan con la abrazadera **5** para poste para crear un mecanismo de montaje desplegable. El pasador de pivote **4** se ajusta por presión en la placa de soporte central **2**, y se hace pasar a través de la abrazadera **5** para poste y se ajusta por presión en la placa de soporte central opuesta **3**. Se presionan tres pasadores de tope **6** en los orificios receptores en la placa de soporte central **2** y **3**. Dos pasadores de tope **6** forman el tope para la posición desplegada de la abrazadera **5** para poste, un pasador de tope **6** forma el tope para la posición almacenada. El pomo **8** de abrazadera tiene un eje roscado que se enrosca a través de la abrazadera **5** para poste. El subconjunto de las placas de soporte centrales **2** y **3**, los pasadores **4** y **6**, y la abrazadera **5** para poste y el pomo **8** crean el mecanismo de montaje desplegable. A continuación, el subconjunto se une a la placa inferior **1** con cuatro tornillos de cabeza plana a prueba de manipulaciones **10**. En el presente documento, el número **1** se usa tanto para la placa superior como para la placa inferior, ya que las placas son la misma pieza. La placa frontal **25** se inserta en las ranuras de las placas de soporte centrales **2** y **3** y se desliza hacia la placa inferior **1** hasta que hace contacto con la placa inferior **1**. La junta tórica **9** se forma a partir de un material elastomérico tal como silicona o Viton. Una junta tórica **9** se añade a la parte superior de cada conjunto de cartucho en la brida de salida superior **18**. Un conjunto de cartucho con junta tórica **9** se inserta en cada lado de la carcasa de armazón entre las barras de acoplamiento **7** y las placas de soporte centrales **2** y **3**. La placa superior **1** se coloca en la parte superior del conjunto y se asegura a las barras de acoplamiento **7** y las placas de soporte centrales **2** y **3** con diez tornillos de cabeza plana a prueba de manipulaciones **10**. Las juntas tóricas **9** se capturan entre la placa superior **1** y las bridas de salida superiores **18**, de modo que los cartuchos puedan girar suavemente dentro del armazón de la carcasa sin estar sueltos o crear una compresión excesiva del cartucho dentro del armazón de la carcasa.

35

40

45

50

En algunas realizaciones de la invención, el sistema de filtro puede ser embalado, etiquetado y esterilizado por el fabricante. Se puede enviar al cliente solo o como un componente de un kit completo que contiene todos los componentes necesarios para realizar un procedimiento. Una vez en uso, el técnico que configura el sistema abrirá el embalaje mientras mantiene la esterilidad del conector de entrada **15** y el conector de salida **19**. Como se muestra en la figura **9**, la abrazadera **5** para poste se puede desplegar desde su posición de almacenamiento entre las placas de soporte centrales **2** y **3**. La abrazadera **5** para poste puede girar alrededor del pasador de pivote **4** y los pasadores de tope de contacto **6**, lo que limita la rotación de la abrazadera a una orientación perpendicular. La abrazadera **5** para poste se puede colocar alrededor de un poste IV disponible o una estructura disponible similar en el quirófano. El armazón se asegura a un poste apretando el pomo **8** de abrazadera en el poste.

55

60

El técnico y el equipo médico pueden ensamblar a continuación los tubos de conexión del sistema entre el sistema de filtro y otros componentes que conforman un circuito completo tales como la bomba, las bolsas de suministro de solución salina y el monitor de caudal. El conjunto de tubos que se conecta al filtro utiliza conectores giratorios para conectarse a los conectores de entrada **15** y al conector de salida **19**. Todos los componentes se ceban y se lavan con solución salina. El técnico llenará lentamente los filtros con solución salina desde la parte inferior hacia arriba

65

- 5 permitiendo que el aire se escape desde la parte superior. Debido a la elevada área superficial de algunos medios de filtro, el aire a menudo quedará atrapado en el cartucho de filtro y será necesario persuadirlo para que salga lavando lentamente con solución salina a través del filtro mientras se golpean las paredes del cartucho para liberar las burbujas de aire. Para asegurarse de que se haya eliminado todo el aire, el técnico puede girar el cartucho dentro del armazón para ver toda la circunferencia del cartucho. Una vez que los filtros están cebados, se pueden establecer las conexiones finales al catéter de aislamiento-aspiración que actúa como un catéter de suministro y al catéter de retorno venoso, ya colocado en el paciente como se muestra en la figura 10. El procedimiento se puede realizar con un sistema fiable y seguro.

REIVINDICACIONES

1. Un método para configurar un aparato de filtro para una terapia de hemofiltración, que comprende:
5 unir el aparato de filtro a un poste, en el que el aparato de filtro comprende dos o más cartuchos de filtro, que tienen, cada uno, un primer extremo con una entrada y un primer tamiz y un segundo extremo con una salida y un segundo tamiz, y paredes configuradas para contener un medio de filtro, en el que las paredes para contener el medio de filtro comprenden un tubo de cartucho transparente (11),
10 una carcasa configurada para retener los dos o más cartuchos de filtro en aproximadamente la misma orientación, estando los dos o más cartuchos de filtro acoplados de manera giratoria a la carcasa, en el que la carcasa comprende una placa superior (1) y una placa inferior (1) para retener los dos o más cartuchos de filtro, comprendiendo la placa superior y la placa inferior dos o más aberturas para encajar de manera giratoria los dos o más cartuchos de filtro, y uno o más elementos de soporte (2, 3)
15 conectar la placa superior y la placa inferior y en el que las placas superior e inferior están conectadas entre sí y orientadas sustancialmente paralelas entre sí, y
en el que el aparato de filtro comprende además una abrazadera (5) para poste conectada a la carcasa; y girar los dos o más cartuchos de filtro para observar si hay burbujas alojadas en el medio del filtro.
2. El método de la reivindicación 1, en el que los dos o más cartuchos de filtro se extienden a través de las dos o más aberturas para encajar de manera giratoria los dos o más cartuchos de filtro.
- 20 3. El método de la reivindicación 1 o 2, que comprende además conectar los dos o más cartuchos de filtro a una bomba, una bolsa de suministro de solución salina o un monitor de caudal con un tubo y/o lavar los dos o más cartuchos de filtro con solución salina.
- 25 4. El método de la reivindicación 3, en el que lavar los dos o más cartuchos de filtro con solución salina comprende introducir la solución salina en los dos o más cartuchos de filtro en la parte inferior de cada uno de los dos o más cartuchos de filtro.
- 30 5. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende además cebar los cartuchos de filtro.
6. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende además golpear las paredes del cartucho de filtro para liberar una burbuja de aire alojada.
- 35 7. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende además formar una conexión entre los dos o más cartuchos de filtro y un catéter de suministro y un catéter de retorno venoso.
8. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el poste es un poste IV.
- 40 9. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el poste es un poste IV y la abrazadera para poste es una abrazadera para poste IV.
10. El método de la reivindicación 5, en el que el cebado de los dos o más cartuchos de filtro comprende el cebado con solución salina.

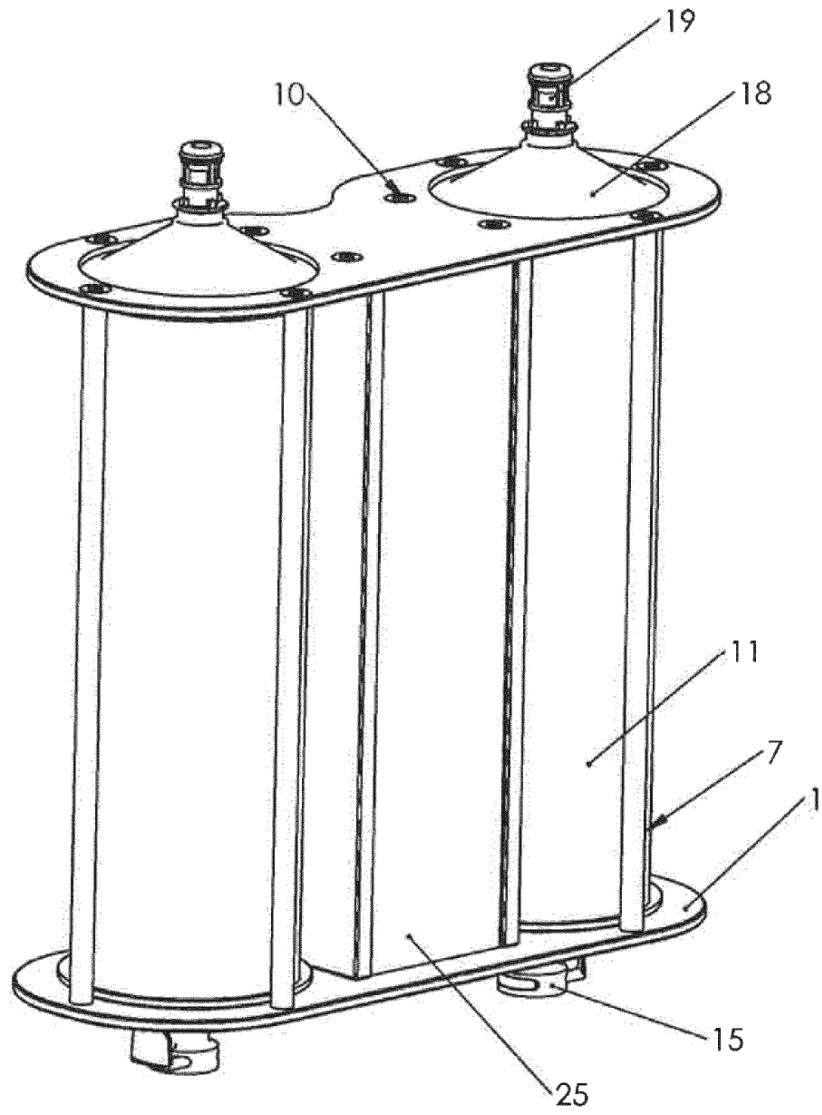


FIG.1

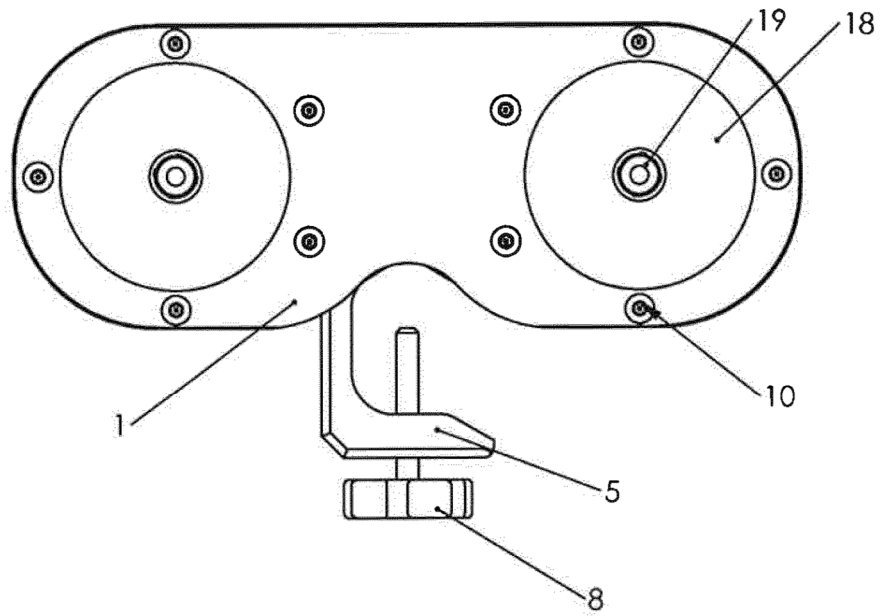


FIG.2

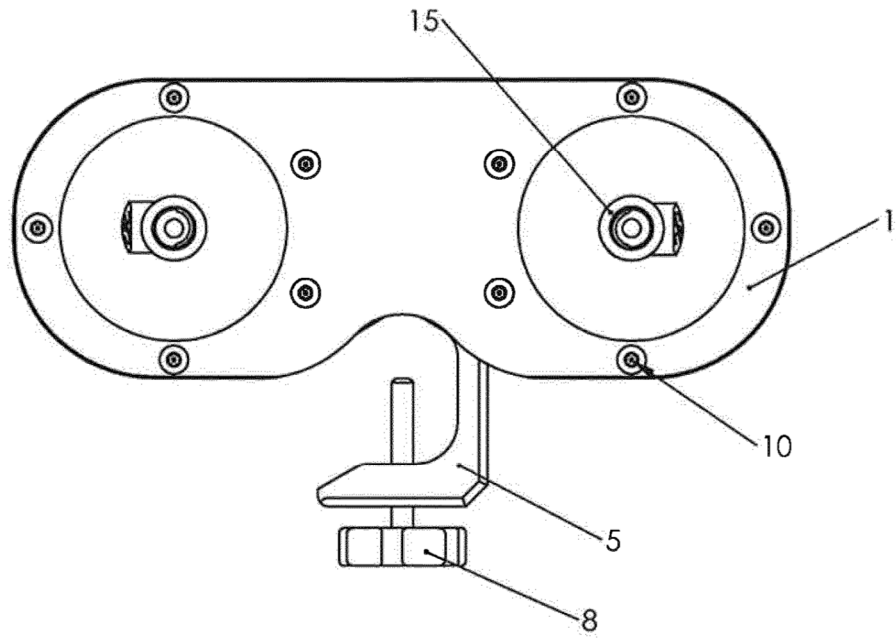


FIG.3

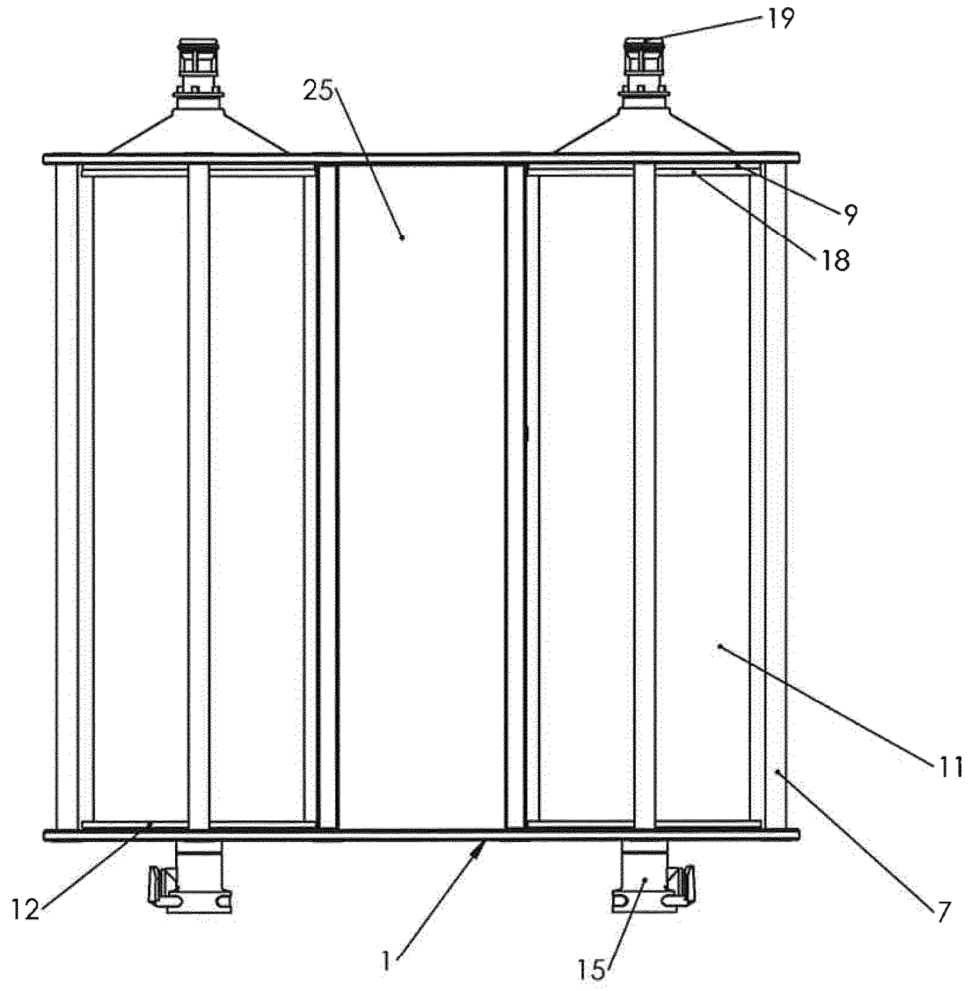


FIG.4

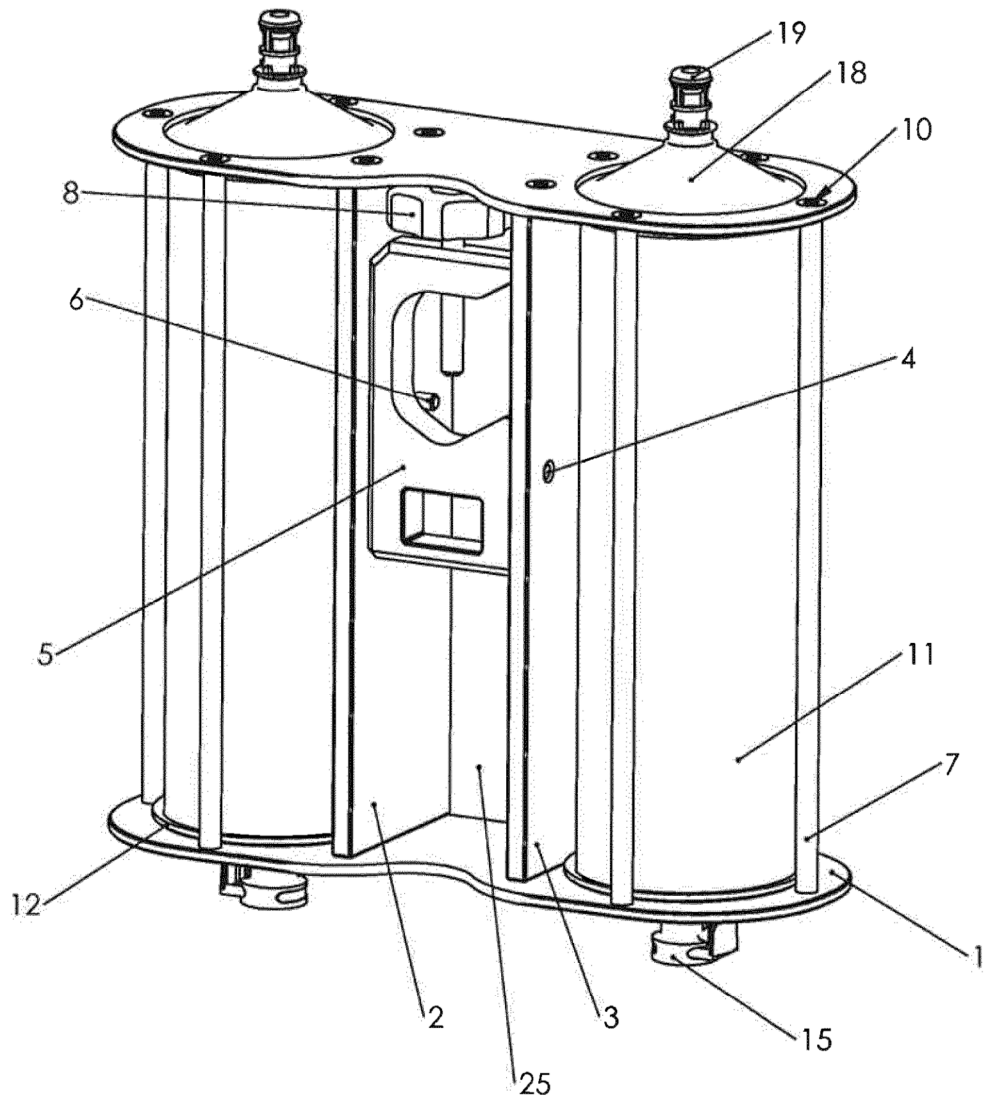


FIG.5

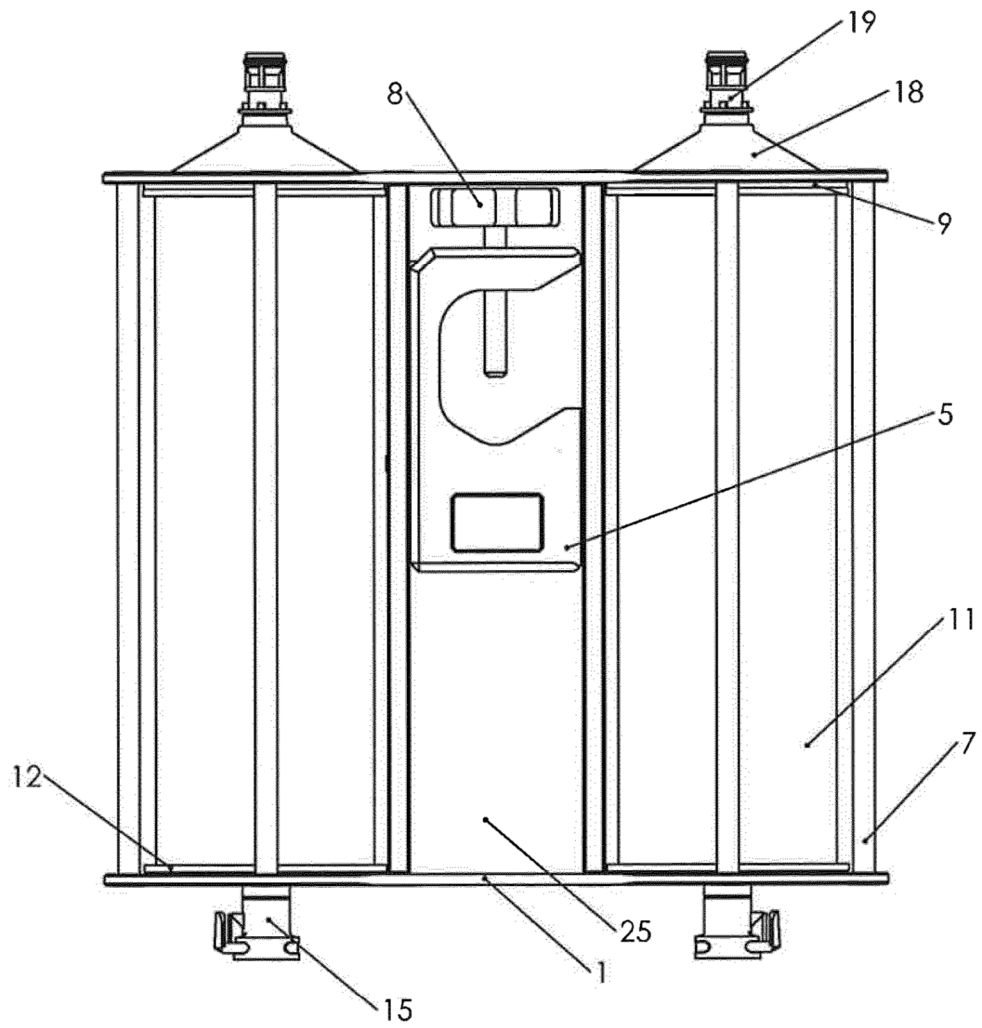


FIG. 6

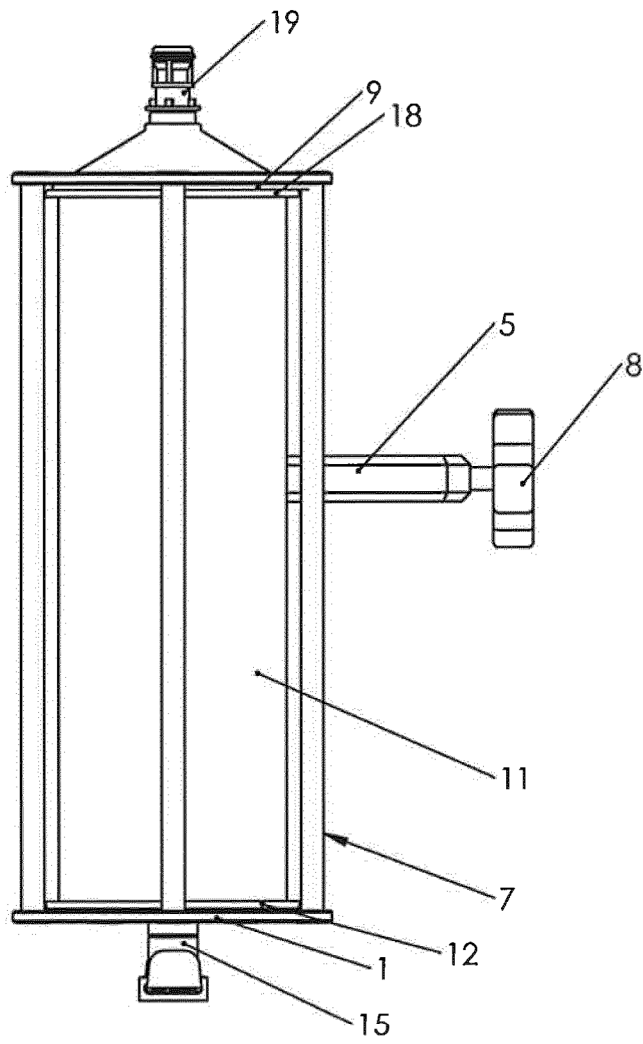


FIG.7

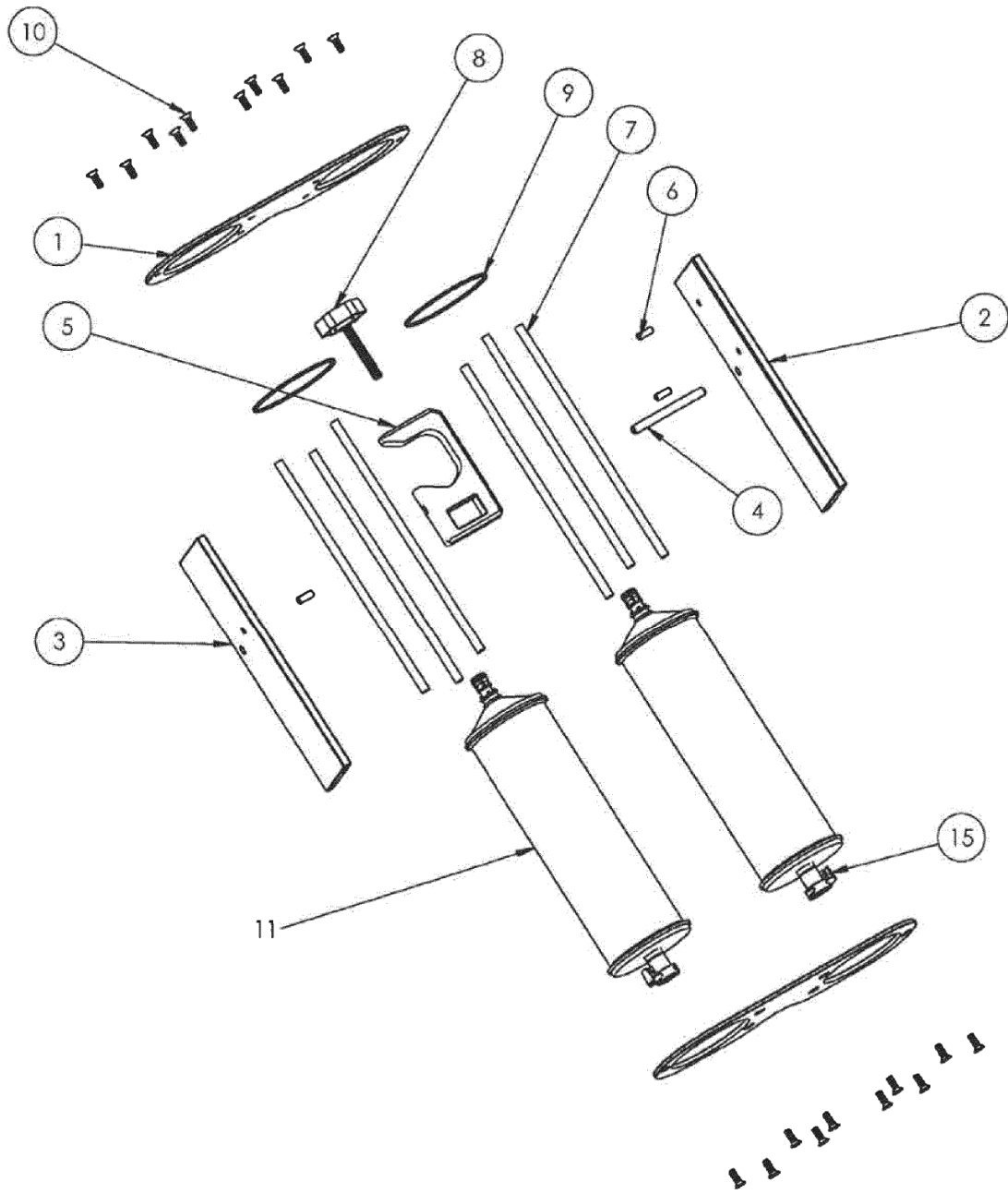


FIG. 8

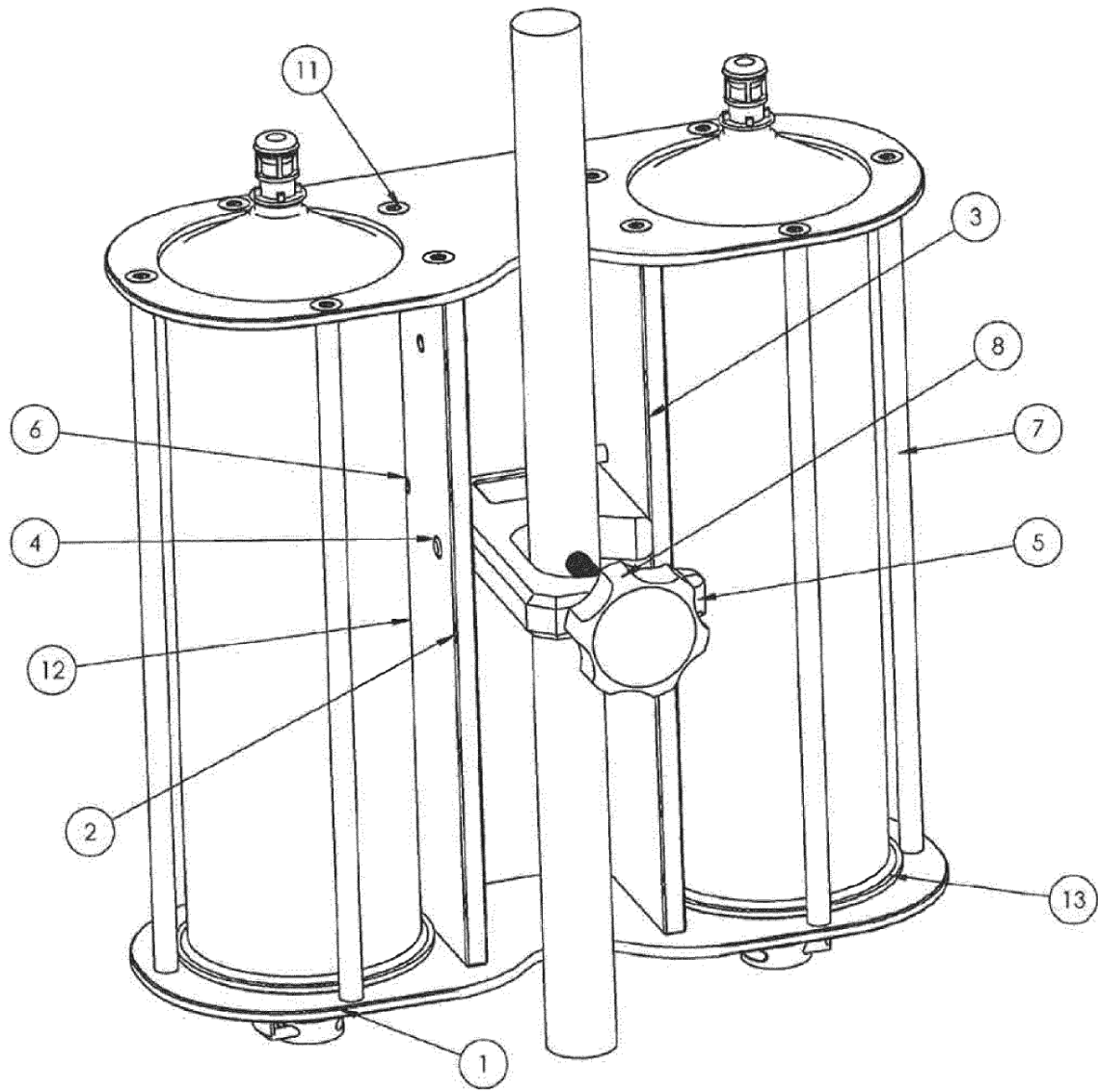


FIG.9

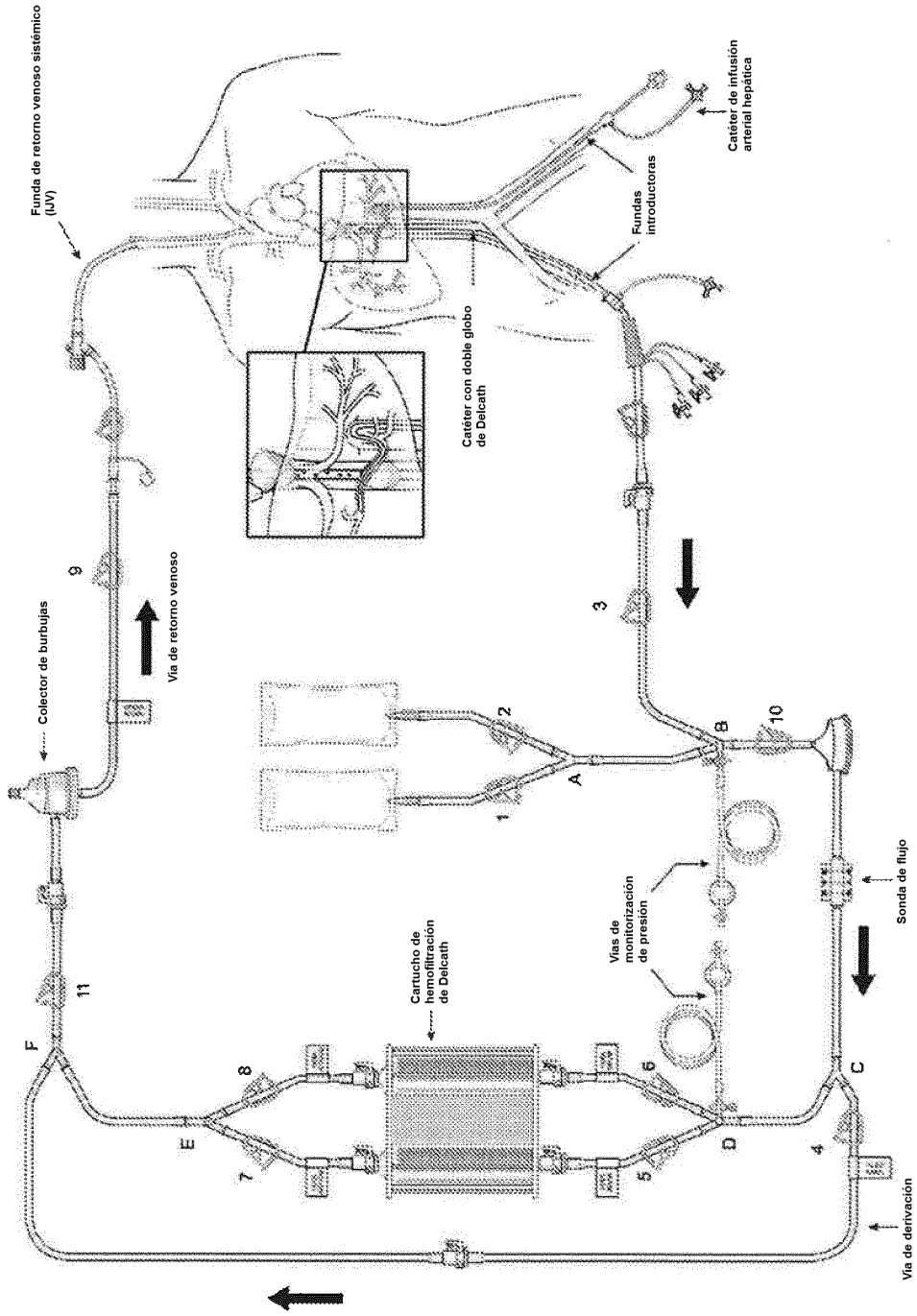


FIG. 10