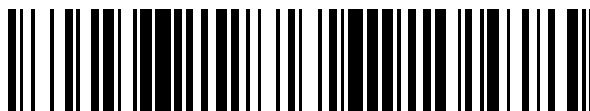


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 688**

51 Int. Cl.:

A61B 5/15	(2006.01)
A61M 25/06	(2006.01)
A61B 17/34	(2006.01)
A61B 17/122	(2006.01)
A61B 17/04	(2006.01)
A61B 17/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2015 PCT/IB2015/000333**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15136361**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2015 E 15760821 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3116399**

54 Título: **Conjunto de canulación**

30 Prioridad:

14.03.2014 SG 10201400686V

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

23.06.2020

73 Titular/es:

**SG MEDITECH PTE LTD (100.0%)
10 Ubi Crescent, Lobby C, No.02-41 Ubi Techpark
Singapore 408564, SG**

72 Inventor/es:

**WIGHT, RON;
TAN, THEODORE;
TAN, GABRIEL y
LEE, CHUN SIONG**

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 768 688 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

Conjunto de canulación

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a la extracción de sangre del cordón umbilical y, en particular, a un aparato para conseguirlo.

Antecedentes de la invención

[0002] Se sabe que la sangre del cordón umbilical (SCU) es una fuente cada vez más importante y rica de células madre. Se sabe que las células madre pueden dividirse para crear glóbulos rojos nuevos que portan oxígeno al cerebro, glóbulos blancos nuevos utilizados en el sistema inmunitario del cuerpo y plaquetas nuevas que pueden ayudar en la coagulación de la sangre. Actualmente, se estima que las células madre pueden utilizarse para el tratamiento de más de 45 enfermedades malignas y no malignas. Estas enfermedades pueden incluir determinados cánceres, como la leucemia, trastornos inmunes y genéticos.

[0003] La SCU también puede proporcionar una fuente fácilmente disponible de células madre para trasplantes en muchas situaciones en las que actualmente se utiliza la médula ósea. Por consiguiente, el uso de SCU en lugar de otras fuentes de células madre, como por ejemplo la médula ósea y la sangre periférica, presenta muchas ventajas. Estas pueden incluir, por ejemplo, la reducción o la eliminación del riesgo involucrado en la recogida de SCU. La SCU también es más fácil de recoger y extraer evitando los riesgos asociados a la anestesia general, requerida para extraer médula ósea.

[0004] La SCU también está disponible fácilmente cuando se necesita, asumiendo un procedimiento de recogida y almacenamiento eficiente y sistemático. Se ha descubierto que la SCU también es compatible más a menudo con personas que han sometido a trasplantes. Asimismo, la SCU presenta un coste de obtención inferior. También se ha demostrado que la SCU presenta aplicaciones clínicas potenciales más amplias para mejorar la reparación neural, el crecimiento óseo y tisular. Como tal, ahora se reconoce ampliamente la importancia de la SCU. Los centros hematológicos de todo el mundo pueden recoger y almacenar SCU tras el parto de un bebé sujeto al consentimiento o a la petición de los padres. No obstante, un problema asociado a la SCU es que parece que solo hay una única posibilidad de recogida y que la cantidad de sangre que puede recogerse es limitada utilizando la tecnología actual de recogida de sangre. Esta tecnología actual de recogida de sangre puede incluir métodos asistidos por gravedad y asistidos por jeringa. WO2013/112106 es un ejemplo de un dispositivo y un método para la extracción y/o recogida de sangre de la placenta.

Sumario de la invención

[0005] La invención proporciona un conjunto de canulación que comprende: una carcasa; una aguja extendible selectivamente desde un extremo proximal de dicha carcasa; un tubo dispuesto para pasar a través de la carcasa y a través de un orificio de dicha aguja de manera que un extremo de inserción de dicho tubo está dispuesto para proyectarse selectivamente desde un extremo de inserción de dicha aguja; una deslizadera montada en la aguja en acoplamiento deslizante con la carcasa y dispuesta para desplazar la aguja desde una posición retraída hasta una posición de inserción de manera que la aguja se proyecta desde dicha carcasa; donde dicha deslizadera está dispuesta además para desplazar la aguja desde la posición de inserción hasta una posición de bloqueo de manera que la aguja se retrae por completo; y donde el extremo de inserción presenta una forma esférica, estando dicho extremo de inserción esférico dispuesto para formar una junta anular contra un diámetro interior de la aguja.

[0006] También se da a conocer una pinza para pinzar un cordón umbilical, comprendiendo la pinza: dos brazos conectados por una articulación elástica, estando dispuesta dicha articulación para empujar dichos brazos a una posición abierta; presentando un brazo una palanca de liberación en un extremo opuesto a la articulación; presentando el segundo brazo al menos una cuña en un extremo opuesto a la articulación; dicha palanca y al menos una cuña presentan una forma y están dispuestos de forma conjunta para acoplarse al cerrar dichos brazos y, al activar la palanca, dichos brazos se abren bajo el empuje elástico de dicha articulación; donde dicha palanca está dispuesta para activarse al presionar un punto de contacto en dicha palanca.

[0007] También se da a conocer en el presente documento una aguja de canulación que comprende un bisel próximo a una punta, incluyendo dicho bisel una curva inversa.

[0008] Por consiguiente, la invención contempla que la aguja se utilice para insertar el tubo, y pueda extraerse entonces para permitirle el acceso al tubo. Asimismo, al pasar el tubo a través de la carcasa y, de forma importante, a través de la aguja, el volumen de sangre extraída se maximiza al tener el orificio más grande de la aguja durante la canulación.

[0009] En un modo de realización, la aguja también puede bloquearse en su lugar después de la retracción para evitar múltiples usos del conjunto de canulación. En el presente modo de realización, el primer bloqueo puede evitar, por tanto, la contaminación cruzada por el uso con múltiples pacientes.

Breve descripción de los dibujos

- 5 [0010] Será conveniente describir adicionalmente la presente invención con respecto a los dibujos adjuntos que ilustran posibles disposiciones de la invención. Son posibles otras disposiciones de la invención y, por consiguiente, no debe entenderse que la particularidad de los dibujos adjuntos reemplaza la generalidad de la descripción anterior de la invención.
- La figura 1 es una vista en alzado de un conjunto de canulación según un modo de realización de la presente invención;
- La figura 2 es una vista en sección del conjunto de canulación de la figura 1;
- 10 Las figuras 3A y 3B son vistas en planta del conjunto de canulación según un modo de realización adicional de la presente invención;
- Las figuras 4 a 7 son vistas en sección del conjunto de canulación de las figuras 3A y 3B;
- La figura 8 proporciona diversas vistas de una pinza de cordón umbilical según un modo de realización de la presente invención;
- La figura 9 proporciona diversas vistas en sección del conjunto de canulación de la figura 3A;
- 15 Las figuras 10 y 11 son vistas en despiece del conjunto de canulación de la figura 1;
- Las figuras 12A, 12B, 13A y 13B son vistas isométricas de un procedimiento de canulación según un modo de realización de la presente invención;
- La figura 14 es una vista esquemática de una disposición de canulación total según un modo de realización adicional de la presente invención;
- 20 Las figuras 15A a 15C son diversas vistas de una aguja para un conjunto de canulación según un modo de realización adicional de la presente invención.

Descripción detallada

25 [0011] La figura 1 muestra un modo de realización en el que la cánula en sí es un tramo de tubo de plástico flexible 4 de composición adecuada para la transferencia y el almacenamiento seguros de sangre. El extremo distal, o extremo de inserción del tubo, presenta una punta esférica 5, mientras que el extremo proximal 6 está conectado al conjunto de tubo; proporcionando la recogida de sangre en el interior del útero en una bolsa de sangre extraíble 7 y, a continuación, la redirección y recogida fuera del útero mediante una segunda bolsa de sangre extraíble 8. La cánula se desliza a través del diámetro interior de una aguja quirúrgica de acero inoxidable 9 o trocar; siendo la fuerza de inserción/extracción característica de un ajuste de transición. La aguja presenta una punta afilada distal, o un extremo de inserción de aguja, 10 (figura 4 y 5), siendo el extremo proximal 11 cuadrado y perpendicular, y está unido al tubo de carro 13. La longitud de la aguja es suficiente para permitir una extensión adecuada 12 desde la carcasa de la cánula para perforar la vena umbilical. El extremo proximal de la aguja se inserta en el tubo de carro 13 que se ensambla dentro de una carcasa de plástico de dos piezas, la superior 14a y la inferior 14b; unidas de forma adecuada para evitar que se desmonten. El tubo de carro 13 es guiado y contenido lateralmente dentro de la carcasa inferior 14b por una combinación de nervios 15 y proyecciones elevadas 16; permitiendo que el carro se extienda y se retraiga con un contacto de fricción mínimo. Extendiéndose posteriormente con un empuje proximal desde el tubo de carro se encuentra la palanca de carro 17. Una ranura 18 en la carcasa superior permite que la palanca de carro sobresalga. De este modo, el carro se guía linealmente y se evita que gire.

40 [0012] En la configuración empaquetada, la punta esférica de la cánula 5 se coloca ligeramente proximal a la abertura distal de la aguja, mientras que la aguja se coloca dentro de la carcasa; estando la punta afilada distal 10 ocultada dentro de la carcasa. Una etiqueta adhesiva externa 19 envuelve la junta de la carcasa inferior a la superior y la palanca de carro (figura 1, 10 y 11). La etiqueta mantiene la posición empaquetada de la punta afilada distal de la aguja con respecto a la carcasa. Debe despegarse y retirarse antes de su uso. Una vez retirada, la cánula se considerará utilizada y no estéril.

45 [0013] Inmediatamente posterior a la etiqueta, en la parte interior de la carcasa superior 14a y a cada lado de la ranura 18, una hilera de proyecciones elevadas 20 albergan dos espigas cilíndricas pequeñas 21 que se proyectan desde cada lado de la palanca de carro (figura 7 y 10). Las dos hileras de proyecciones elevadas 20, inmediatamente adyacentes al borde de la ranura y a lo largo de toda la ranura, presentan un contorno cilíndrico 22 con un espacio mínimo con respecto al diámetro exterior del tubo de carro 13. Cuando el tubo de carro se ensambla dentro de la carcasa, este presenta un único grado de libertad, capaz de desplazarse linealmente, es decir, de extenderse y retraerse. La posición de las espigas 21 sobre la palanca de carro 17, en relación con el eje central de la aguja (y el tubo de carro), crea un voladizo cuyo momento de flexión es un máximo en el que la palanca de carro se extiende desde el tubo de carro 23. La

fuerza opuesta que resiste este momento de flexión asegura el contacto entre las espigas y cada hilera de proyecciones elevadas; de forma similar a una cremallera y un piñón. Esta funcionalidad permite que la deslizadera y la aguja se bloqueen temporalmente de forma selectiva en su lugar en cualquier posición deseada a lo largo del elemento de manera que permitan un despliegue inherentemente estable de la aguja en una posición parcialmente retraída o una posición parcial o totalmente extendida cuando no se presiona la pieza de extracción/retracción. Unida a la parte posterior de la palanca, externo a la carcasa, se encuentra la pieza de extracción/retracción 24. Al presionar la pieza de extracción/retracción se desacoplan las espigas. Sosteniéndolo en la palma de la mano del usuario y aplicando una presión moderada en la pieza de extracción/retracción de forma simultánea a la presión de empuje distal, la aguja se extiende desde la carcasa; el talón 25 de la palanca comprimiendo y pinzando el tubo flexible para desplazarse al unísono con la aguja. Con una extensión suficiente de la aguja, la carcasa de la cánula puede manipularse entonces lista para su uso junto con la pinza del cordón. La pluralidad de cuñas en la pinza del cordón está incluida para permitir la variación de la fuerza de pinzamiento.

[0014] La pinza del cordón 26 está colocada sobre el cordón umbilical distal al punto deseado de canulación. Está destinada a proporcionar una oclusión temporal de la vena umbilical, reduciendo la probabilidad de pérdida de sangre, en ese momento en el que la punta afilada de la aguja 10 perfora la vena umbilical. La punta esférica 5 del tubo de cánula flexible, que presenta un diámetro exterior aumentado localmente, crea una junta anular 27 contra el diámetro interior de la aguja (figura 9); evitando el derrame de sangre del cordón más allá de la punta esférica, donde puede recogerse entre el diámetro exterior del tubo de cánula flexible y el diámetro interior de la aguja. Al utilizar la palanca de liberación rápida 28 (figura 8), el gancho 28a gira localmente alrededor de una zona de sección transversal reducida 28b, lo que permite retirar la pinza del cordón y recolocarla de manera que la abertura cilíndrica 29 en las mordazas de la pinza 30 se alinee con el cordón umbilical y pueda pinzarlo por encima de la aguja 9.

[0015] A continuación, el usuario puede sujetar la carcasa de la cánula con una mano, a la vez que guía el tubo de cánula flexible proximal 30 a través de la carcasa de la cánula 14 con la otra mano, la punta esférica 5 sorteando suavemente el interior de la vena umbilical.

[0016] Con la cánula flexible lo suficientemente extendida dentro de la vena umbilical, la pinza del cordón se libera de nuevo y se recoloca de manera que la abertura cilíndrica 29 en las mordazas de la pinza 30 se alinee con el cordón umbilical y permita pinzarlo por encima del tubo de cánula flexible 4, siendo el diámetro de la abertura cilíndrica lo suficientemente grande para evitar la oclusión. Al comprimir la pieza de extracción/retracción 24 y aplicar una presión de empuje proximal, se retrae la aguja de nuevo a la posición inicial, tras lo cual la respuesta táctil al usuario sugerirá resistencia a cualquier retracción adicional. Dos (2) protuberancias esféricas 31 en el interior de la carcasa inferior, posterior al tubo de carro 13, se acoplan al borde delantero del tubo de carro. Si la cánula se utiliza para una recogida en el interior del útero e, inmediatamente después, una recogida fuera del útero, una presión de empuje proximal adicional retrae la aguja por completo. Sin embargo, si se utiliza fuera del útero, esta retracción parcial crea un entorno seguro para la aguja para evaluar la recogida de sangre del cordón antes de una reextensión y recanulación deliberada.

[0017] En la posición retraída parcial, las dos (2) protuberancias esféricas 31 en la carcasa inferior se acoplan al borde delantero del tubo de carro. Al aplicar una presión de empuje proximal suficiente a la pieza de extracción/retracción, el borde delantero del carro levantará los salientes esféricos; lo cual ofrece una zona de contacto de interferencia 32 mínima con respecto al tubo de carro. Con una presión de empuje proximal continuada, se supera toda resistencia y la aguja se retraerá hasta que la palanca de carro se detenga contra el extremo proximal de la ranura 18.

[0018] Existen dos métodos para evitar que la aguja se extienda para su reutilización. En primer lugar, dos (2) depresiones esféricas 33 en el tubo de carro 13 se alinearán con los salientes esféricos anteriormente mencionados 31 en la carcasa inferior 14b. La posición de alineamiento coincidirá con la punta afilada de la aguja que permanecerá proximal a un nervio longitudinal 34 en la carcasa superior (figura 6). Debido a la interferencia de estas protuberancias esféricas contra el tubo de carro, combinada con la resistencia a la compresión de la palanca de carro que crea un momento alrededor del punto de contacto 32 de las protuberancias esféricas, la punta afilada distal asume entonces una desviación angular 35 con respecto al eje central de la aguja, es decir, cuando la aguja estaba extendida o parcialmente retraída. Cualquier intento de volver a extender la aguja provocará que la punta afilada de la aguja choque con el lateral proximal de este nervio 34. En segundo lugar, y de forma más proximal, una protuberancia rectangular 36 desde el interior de la carcasa inferior se alinea con una ranura anterior 37 en el tubo de carro, configurada en paralelo al eje central (figura 5 y 10). La presión de empuje distal aplicada a la palanca de carro 17 forzará el extremo proximal de esta ranura 37 contra la protuberancia rectangular 36, asegurando que el carro permanezca totalmente retraído. Con la aguja totalmente retraída y bloqueada, la carcasa de la cánula puede deslizarse sobre el tubo de la cánula y pegarse al cordón umbilical según se requiera. La recogida de sangre del cordón en el interior del útero puede realizarse seguida de una recogida fuera del útero en caso de que fuera necesario.

[0019] Las figuras 12A y 12B muestran la primera etapa de recogida de sangre del cordón. Aquí, la placenta 38 presenta el cordón umbilical 42 unido a partir del cual se ha de extraer la sangre del cordón. Un conjunto de canulación 44 según un modo de realización de la presente invención presenta la aguja 46 extendida fuera de la carcasa para la penetración del cordón. La aguja presenta un orificio a través del cual se coloca un tubo 48. El tubo 48 se extiende a través de la carcasa y a través del orificio de la aguja 46 listo para su inserción en el cordón.

5 **[0020]** Las figuras 13A y 13B muestran la siguiente etapa mediante la que la aguja que ha penetrado el cordón 42 permite entonces insertar el tubo 48 en el cordón. El tubo 48 se empuja entonces de forma adicional en el cordón para que quede bien introducido para la extracción. A continuación, se retrae la aguja en la carcasa y se bloquea en su lugar para evitar un uso adicional del conjunto de canulación. Esto conduce entonces a la imagen mostrada en las figuras 13A y 13B, en las que se ha retraído la aguja. El tubo 48 se inserta en el cordón y, a continuación, el cordón e indirectamente el tubo se pinzan mediante una pinza 49 en el lugar de canulación 52 para mantener el tubo y el cordón en su lugar.

10 **[0021]** La figura 14 muestra una posible disposición de un kit de conjunto de canulación completo. Aquí, un par de conjuntos de canulación 40 están conectados mediante válvulas 45 y 50 a bolsas de suministro 55. Se entenderá que, en una disposición total, el conjunto de canulación 40 necesitará drenar la sangre extraída en una bolsa de sangre 55, mostrando la figura 14 una disposición total en condiciones óptimas. La disposición dual mostrada en la figura 14 permite múltiples puntos de extracción y, de esta manera, admite múltiples lugares de canulación. Asimismo, para garantizar que no se pierda tiempo en los pocos minutos cruciales desde el parto hasta el postparto al tener múltiples bolsas de sangre 55 conectadas a los múltiples conjuntos de canulación, se puede maximizar el volumen de sangre extraída. Se entenderá que esta disposición puede presentar un único conjunto de canulación, una única bolsa de sangre, o varias combinaciones de estos. Se entenderá además que se pueden utilizar también múltiples conjuntos de canulación, es decir, más de dos. Adicionalmente, también se pueden adjuntar múltiples bolsas de sangre 55 en previsión de que se extraiga un elevado suministro de sangre del cordón.

20 **[0022]** Las figuras 15A a 15C muestran un perfil lateral de una aguja 65 para una cánula según un modo de realización de la presente invención. En este modo de realización, el bisel 60 de la aguja es una curva inversa que presenta una mayor inclinación 80 en la sección media de un perfil de acanaladura. En el presente modo de realización, la curva inversa es un diseño de bisel de aguja en forma de acanaladura "S" que está diseñado con un gradiente de bisel 70, 75 liso y continuamente variable.

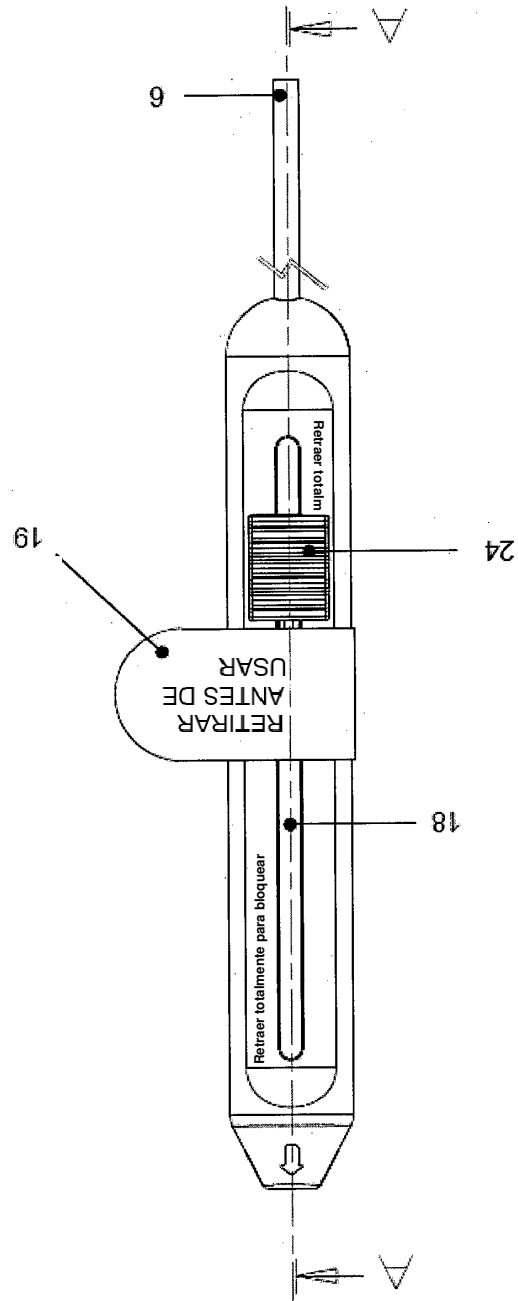
25 **[0023]** La principal ventaja del diseño propuesto es la punta proximal poco profunda y la longitud reducida del bisel. La ventaja de una punta de aguja 95 proximal poco profunda 90 y estrecha es que reducirá considerablemente la fuerza de penetración inicial requerida. La longitud reducida del bisel ayuda a prevenir la perforación del cordón, puesto que permite que el bisel de la aguja quede totalmente envuelto por el cordón umbilical con una profundidad de inserción mínima de la aguja.

30 **[0024]** La punta proximal 95 de la aguja presenta un gradiente poco profundo 90 (dibujado con unos 14 grados aproximadamente en la figura 15 para los fines de un ejemplo no limitante). La sección media del bisel presenta un gradiente mucho más inclinado 80 (dibujado como 48 grados como ejemplo no limitante). La sección final del bisel de la aguja continúa con un gradiente poco profundo. La punta proximal 95 también se estrecha de forma adecuada (dibujada como una cuña en forma de V de 60 grados para los fines de un ejemplo no limitante).

35 **[0025]** La sección media inclinada crea una resistencia aumentada tangible a la inserción, de manera que el operador tiene una «marca» háptica para indicar que la aguja se encuentra a medio camino dentro del cordón. Esto ayudará al operador a diferenciar la profundidad de inserción y evitará que el operador perforo directamente el cordón.

REIVINDICACIONES

1. Conjunto de canulación que comprende
- una carcasa (14a, 14b);
 - una aguja (9) extendible selectivamente desde un extremo proximal de dicha carcasa;
- 5 un tubo (4) dispuesto para pasar a través de la carcasa y a través de un orificio de dicha aguja de manera que un extremo de inserción (5) de dicho tubo está dispuesto para proyectarse selectivamente desde un extremo de inserción (10) de dicha aguja;
- 10 una deslizadera montada en la aguja en acoplamiento deslizante con la carcasa y dispuesta para desplazar la aguja desde una posición retraída hasta una posición de inserción de manera que la aguja se proyecta desde dicha carcasa;
- donde dicha deslizadera está dispuesta además para desplazar la aguja desde la posición de inserción hasta una posición de bloqueo de manera que la aguja se retrae por completo;
- caracterizado por que** el extremo de inserción del tubo presenta una forma esférica, estando dicho extremo de inserción esférico dispuesto para formar una junta anular (27) contra un diámetro interior de la aguja.
- 15 **2.** Conjunto de canulación según la reivindicación 1, donde dicha carcasa incluye un primer bloqueo dispuesto para bloquear de forma irrevocable la aguja dentro de la carcasa mientras que se encuentra en la posición de bloqueo.
- 3.** Conjunto de canulación según la reivindicación 2, donde el primer bloqueo incluye salientes correspondientes sobre la deslizadera y la carcasa, estando dichos salientes dispuestos para permitir que la deslizadera se retraiga a la posición de bloqueo, pero eviten que la deslizadera se desplace desde la posición de bloqueo debido a una interferencia entre
- 20 los respectivos salientes.
- 4.** Conjunto de canulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la aguja está dispuesta para penetrar un cordón umbilical (42), correspondiendo un diámetro exterior de dicha aguja con el orificio de dicho cordón umbilical.
- 5.** Conjunto de canulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho extremo de inserción de dicho tubo es alargado con el fin de sellar un espacio intersticial entre el orificio de la aguja y el tubo.
- 25 **6.** Conjunto de canulación según la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 cuando dependen de la reivindicación 2, donde dicha carcasa incluye un segundo bloqueo intermedio entre la posición de bloqueo y la posición proximal, estando dispuesto dicho segundo bloqueo para liberar selectivamente la aguja al acoplarse.
- 7.** Conjunto de canulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde un bisel de dicha aguja incluye una curva inversa.
- 30 **8.** Conjunto de canulación según la reivindicación 7, donde la curva inversa es una acanaladura con forma de «S».



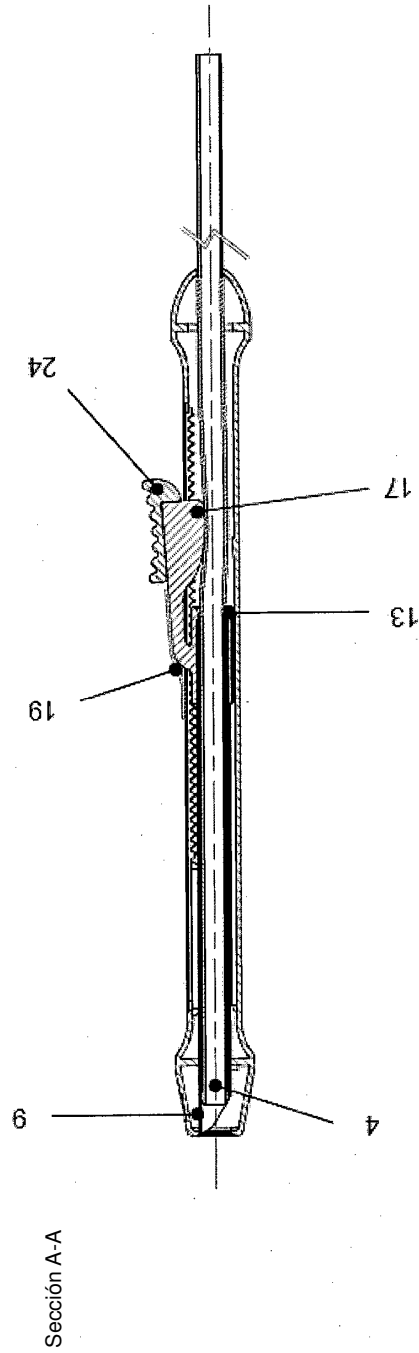


Figura 2

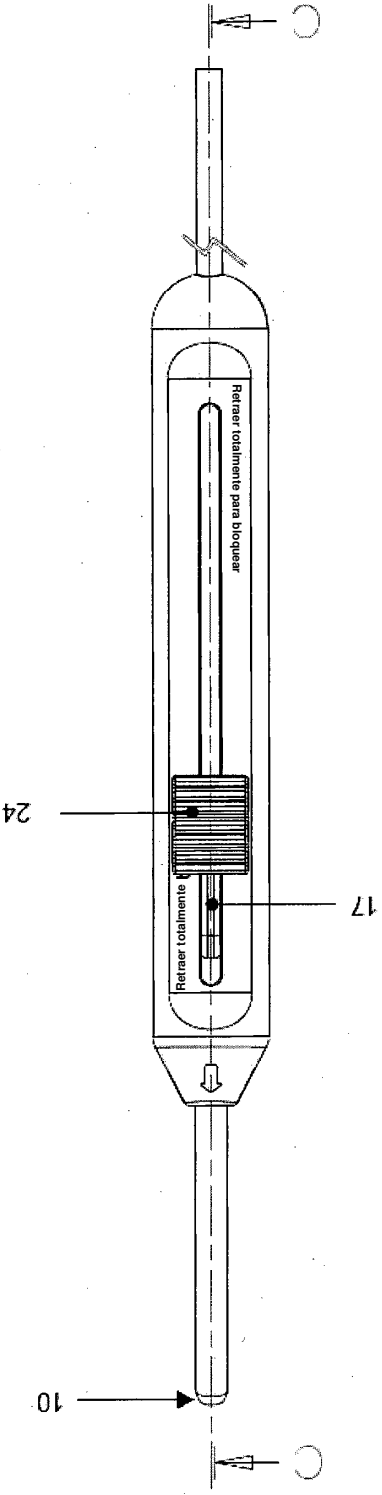


Figura 3A

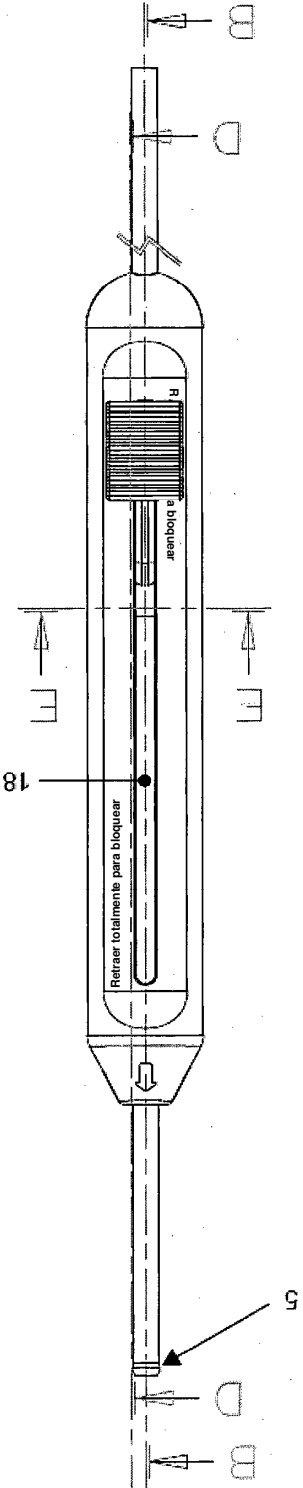


Figura 3B

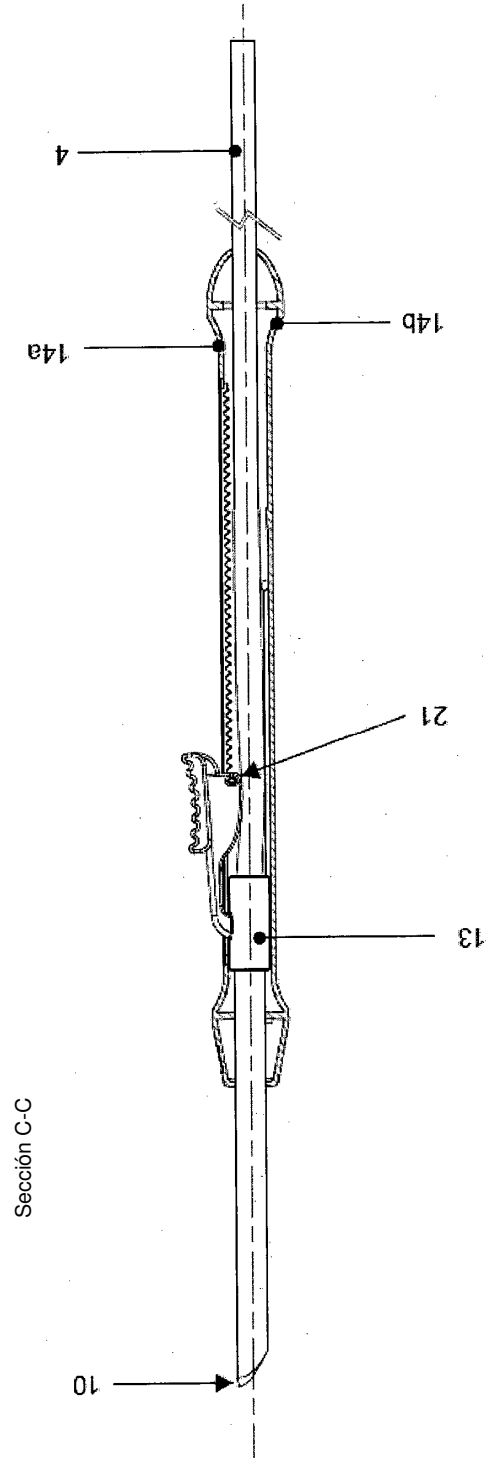


Figura 4

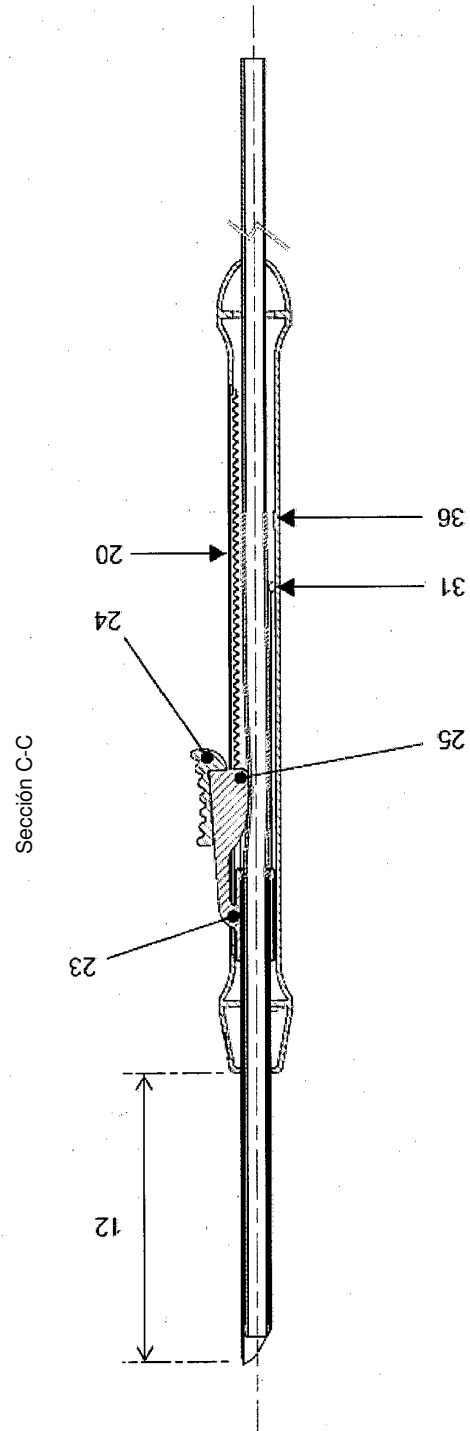


Figura 5

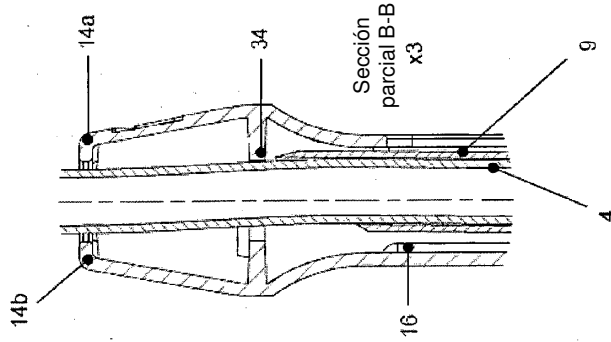
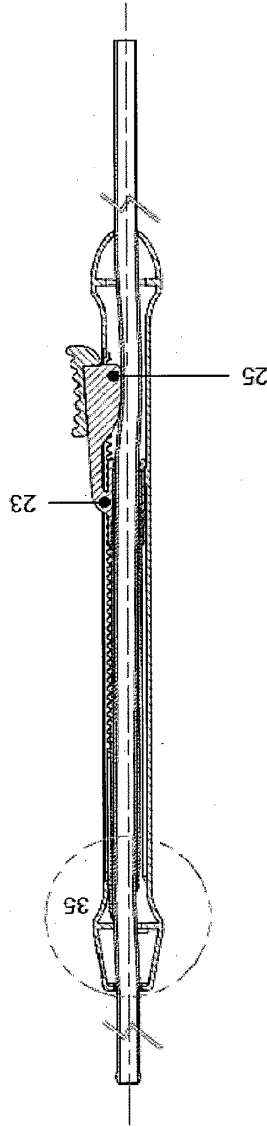


Figura 6A



Sección B-B

Figura 6B

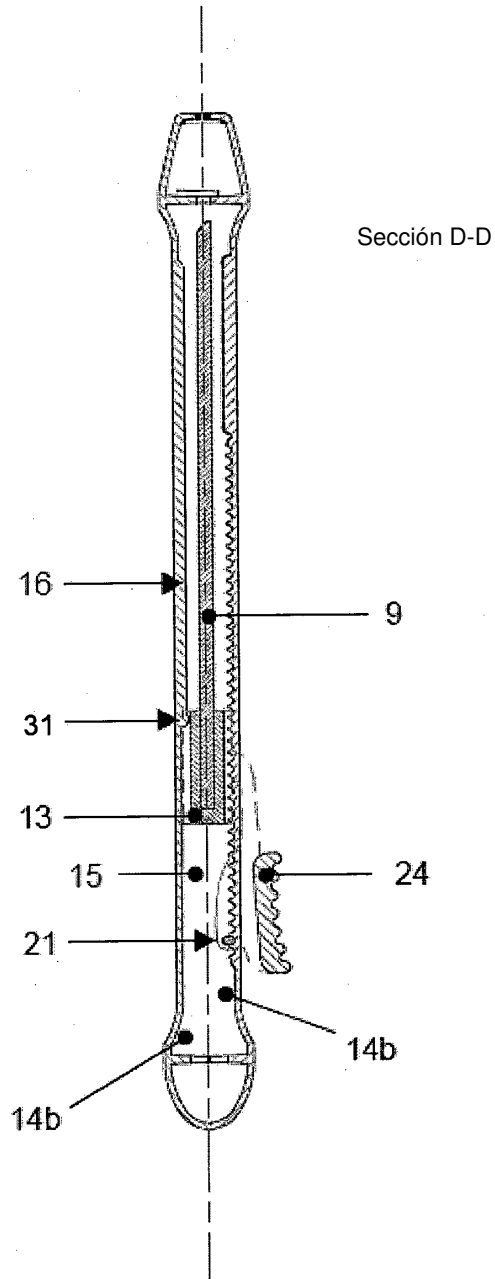


Figura 7

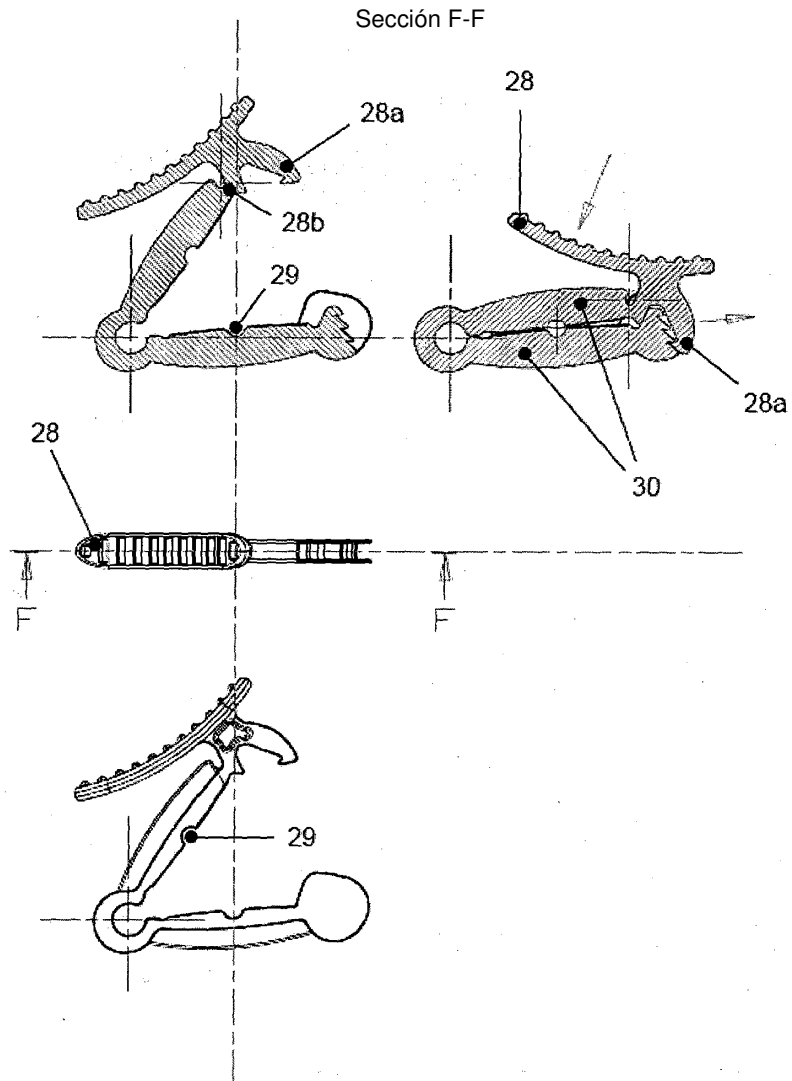


Figura 8

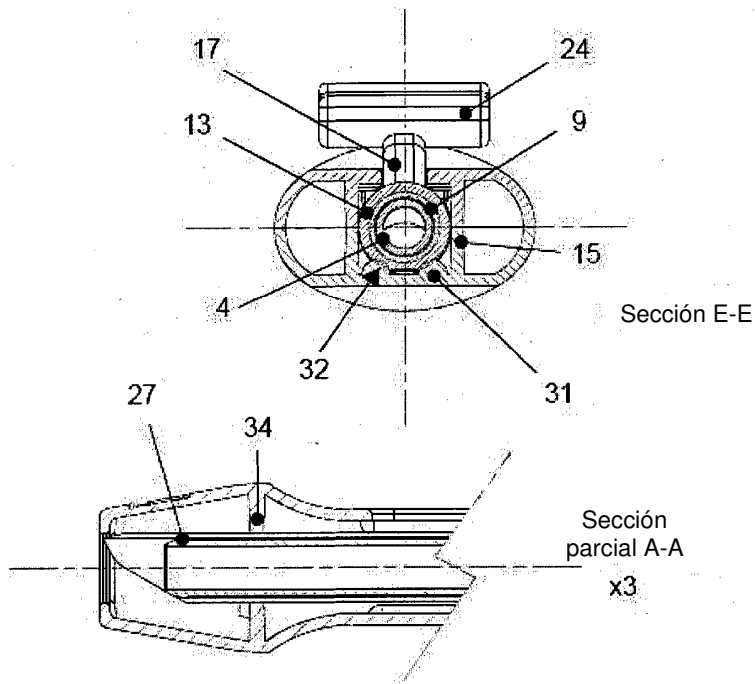


Figura 9A

Figura 9B

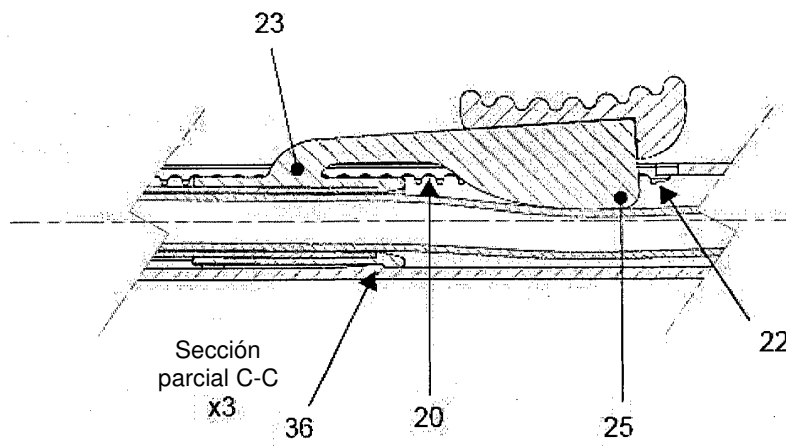


Figura 9C

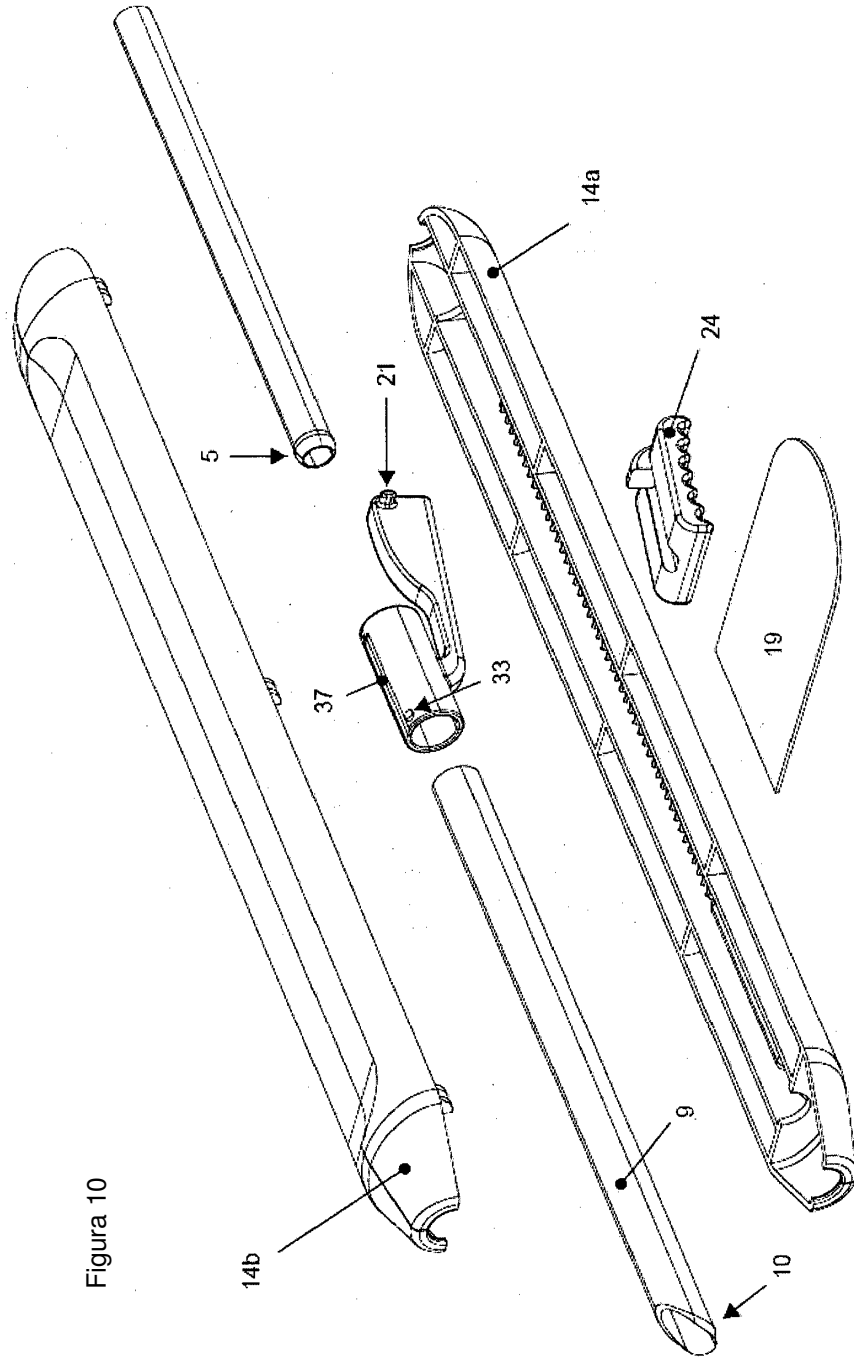


Figura 10

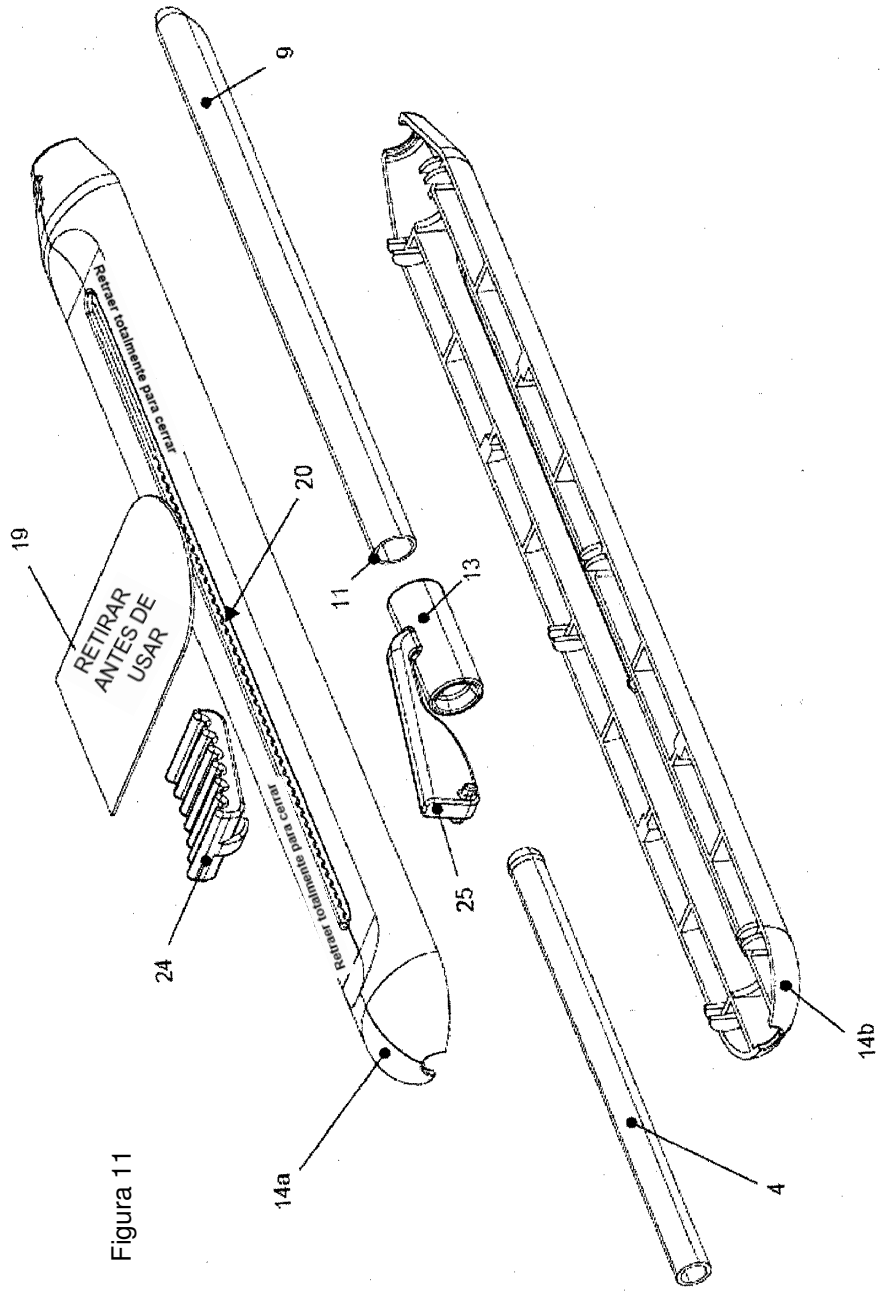


Figura 11

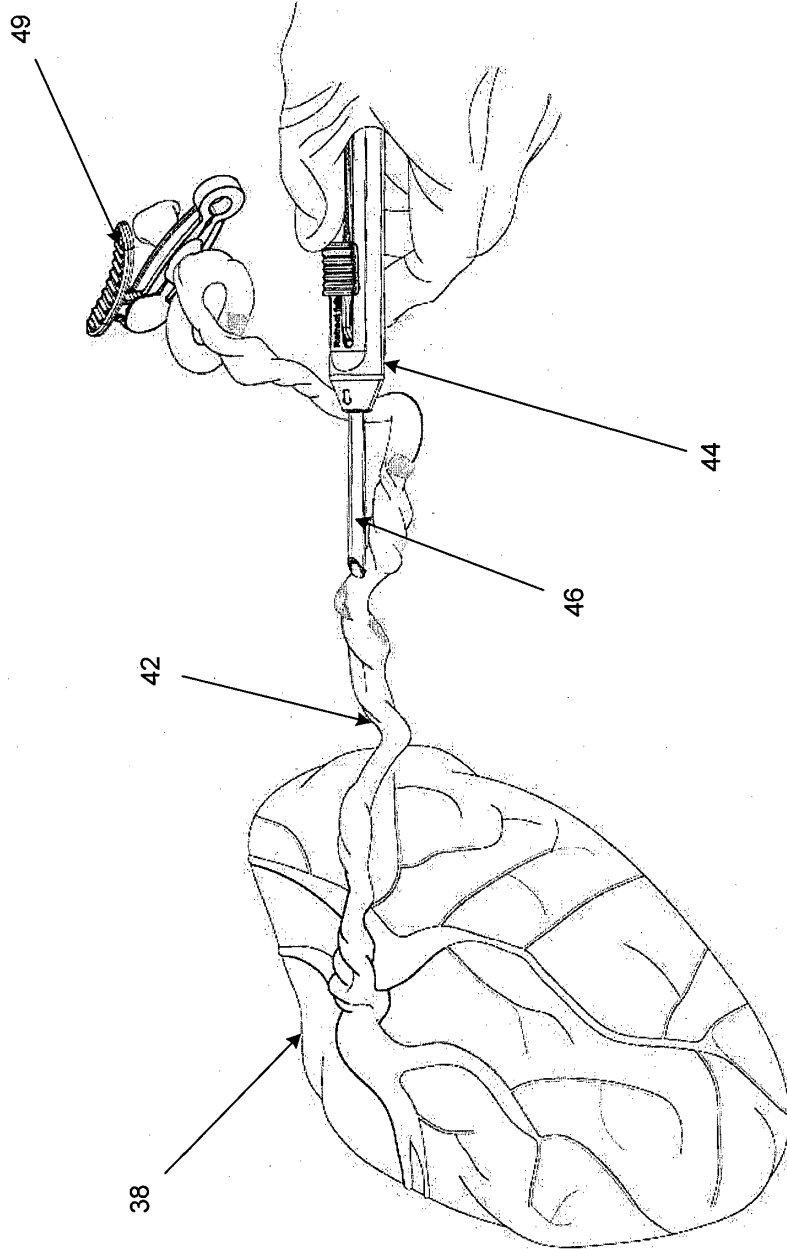


Figura 12A

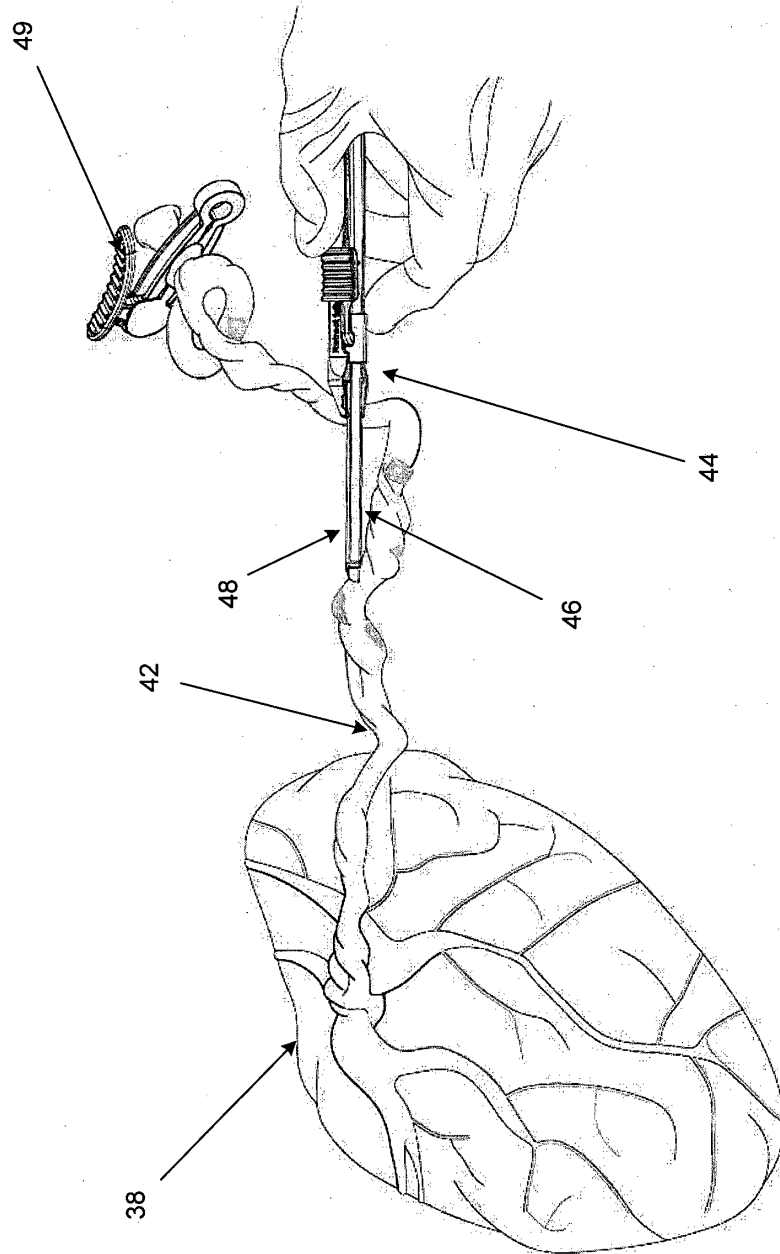


Figura 12B

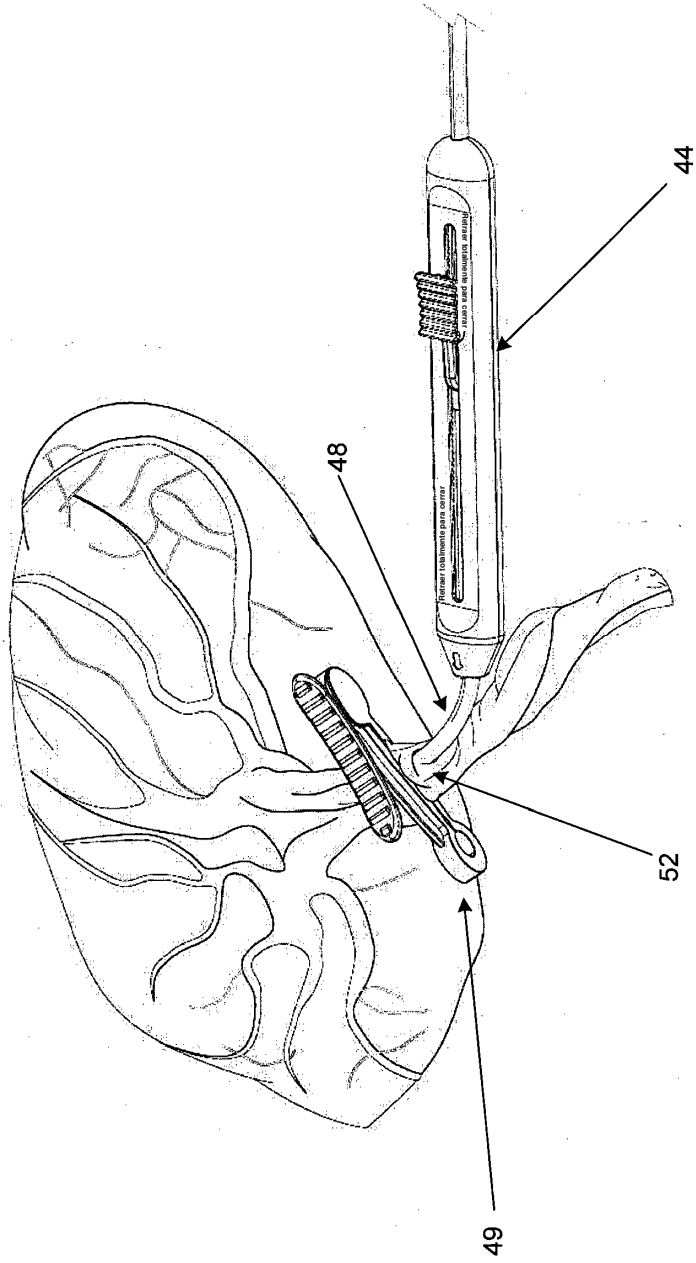


Figura 13A

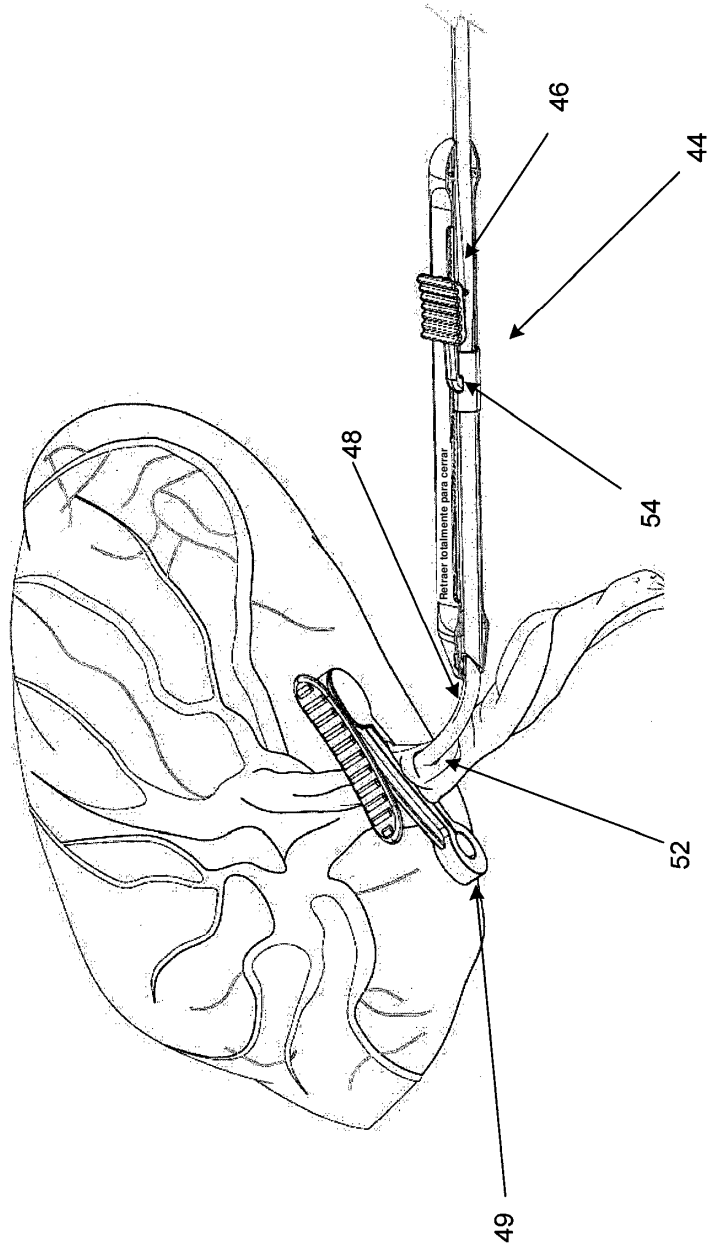


Figura 13B

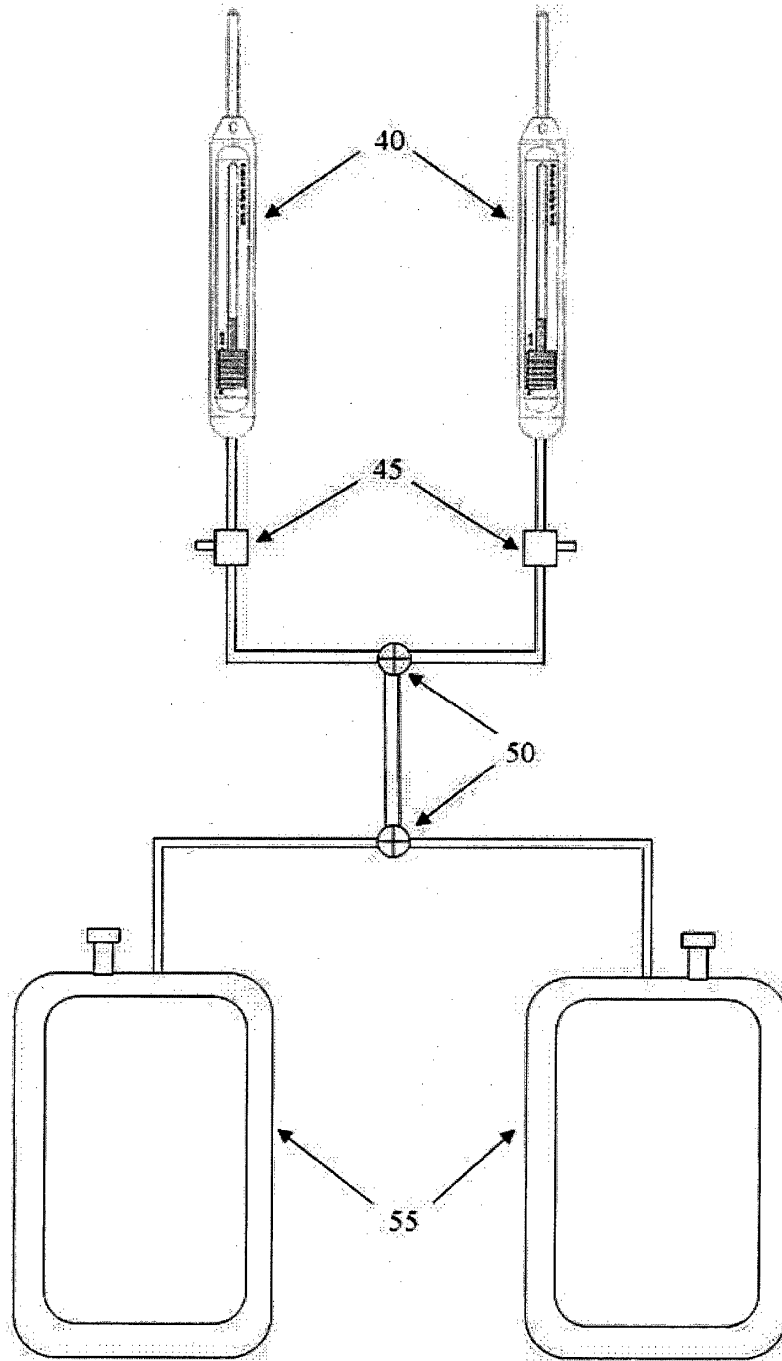


Figura 14

Figura 15A

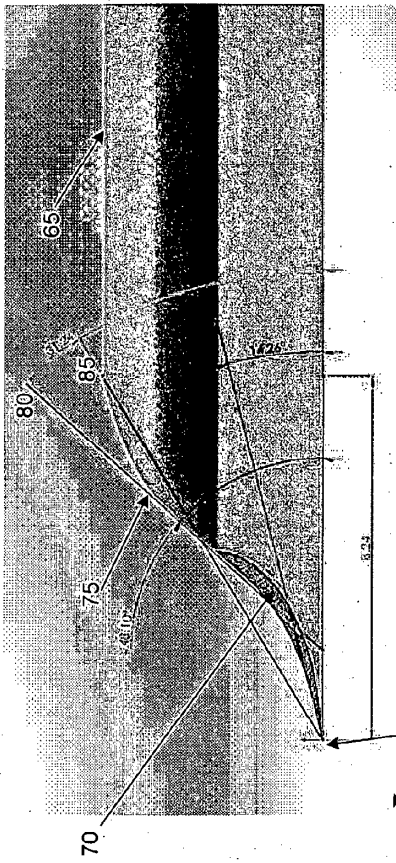


Figura 15B

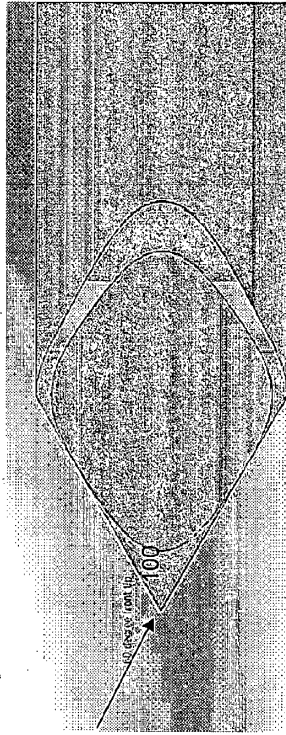


Figura 15C

