

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 052**

51 Int. Cl.:

A61F 2/12 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2010** **PCT/US2010/042575**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011** **WO11011394**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2010** **E 10735407 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 2456391**

54 Título: **Materiales de injerto para procedimientos quirúrgicos de mama**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 506839

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

08.03.2021

73 Titular/es:

LIFECCELL CORPORATION (100.0%)

5 Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940, US

72 Inventor/es:

RICHTER, MELISSA;

BARERE, AARON;

FRIEDMAN, EVAN y

BACHRACH, NATHANIEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 810 052 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

Materiales de injerto para procedimientos quirúrgicos de mama

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos que fue presentada el 21 de Julio de 2009.

Antecedentes

- 10 Se pueden utilizar materiales de injerto en una amplia gama de procedimientos quirúrgicos para aumentar el tejido o reparar o corregir defectos tisulares. Una aplicación de los materiales de injerto es en el campo de la cosmética y procedimientos quirúrgicos de reconstrucción mamaria, un campo en el que el número de procedimientos realizados cada año continúa en aumento. Algunos materiales de injerto se proporcionan a los cirujanos normalmente como un material de lámina o tipo lámina, que el cirujano puede cortar en el tamaño y forma deseados antes de su implante. Los materiales
- 15 de injerto pueden resultar muy costosos y pueden plantear dificultades para conseguir una conformidad adecuada con las características subyacentes del sitio de implante.

Por consiguiente, existe la necesidad de disponer de materiales de injerto mejorados.

- 20 El documento WO2009/001293 desvela un soporte protésico mamario humano y un método de implante. El documento US2009/125107 desvela un conjunto de implante médico de conexión, que tiene las características definidas en el preámbulo de la reivindicación 1. El documento WO2008/016919 desvela una prótesis y método de mastopexia y de reconstrucción mamaria. El documento WO2004/096098 presenta una prótesis para el soporte del tejido blando. Finalmente, el documento US2005/260176 presenta productos tisulares derivados de animales que carecen de expresión
- 25 de alfa 1,3 galactosiltransferasa funcional.

Resumen

- 30 Se proporciona un dispositivo médico para procedimientos quirúrgicos mamarios, que comprende: un muestra tipo lámina de material biocompatible, en donde la muestra de material biocompatible incluye un primer borde y un segundo borde, en donde el primer borde y el segundo borde se unen en un primer ápice y un segundo ápice, y en donde el primer borde incluye una parte convexa que se curva lejos del segundo borde y el segundo borde incluye una parte convexa que se curva lejos del primer borde; caracterizado porque: el primer borde está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una primera longitud; el segundo borde está sustancialmente curvado, que tiene
- 35 un foco y un vértice separado por una segunda longitud; y la segunda longitud es superior a la primera longitud.

La muestra de material biocompatible puede tener forma biconvexa.

El segundo borde puede incluir adicionalmente una parte sustancialmente recta.

- 40 La muestra de material biocompatible puede ser simétrica sobre al menos un eje.

La muestra de material biocompatible puede ser asimétrica.

- 45 El primer borde y el segundo borde pueden unirse en dos ápices puntiagudos.

La muestra de material biocompatible puede comprender una matriz de tejido acelular.

Al menos un eje puede incluir un primer eje (x) que pasa a través del primer borde y el segundo borde.

- 50 Al menos uno del primer ápice y el segundo ápice puede ser puntiagudo.

Al menos uno del primer ápice y el segundo ápice puede ser redondeado.

- 55 Al menos uno del primer ápice y el segundo ápice puede ser cuadrado.

También se proporciona un método para fabricar uno o más dispositivos de injerto, que comprende: proporcionar una lámina de material biocompatible y cortar una o más muestras del material biocompatible que se dimensionan y conforman para conformarse en una parte de una superficie del implante mamario que tiene un volumen predeterminado, en donde el corte de una o más muestras comprende crear un primer borde y un segundo borde en el material biocompatible de modo que el primer borde incluye una parte convexa que se curva lejos del segundo borde y el segundo borde incluye una

parte convexa que se curva lejos del primer borde, en donde el primer borde y el segundo borde se unen en un ápice y un segundo ápice, y en donde el primer borde está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una primera longitud; el segundo borde está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una segunda longitud; y la segunda longitud es superior a la primera longitud.

5 De acuerdo con determinadas realizaciones, el material de injerto para procedimientos quirúrgicos mamarios incluye adicionalmente un conjunto de perforaciones que forman un patrón arqueado a lo largo al menos de una parte de la muestra de material biocompatible.

10 También se desvela un método para fabricar uno o más dispositivos de injerto de acuerdo con la reivindicación 12. El método incluye cortar una o más muestras de una lámina de material biocompatible de modo que las muestras se dimensionan y conforman para conformarse en una parte de una superficie de un implante mamario.

Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

La figura 2 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

20 La figura 3 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

La figura 4 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

25 La figura 5 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto, ilustrado en relación con un implante mamario.

La figura 6 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

30 La figura 7 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

La figura 8 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto, no según la presente invención.

35 La figura 9 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto, no según con la presente invención.

La figura 10 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto, no según con la presente invención.

40 La figura 11 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto, no según con la presente invención.

La figura 12 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

45 La figura 13 es una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto.

La figura 14 es una vista detallada de un conjunto de perforaciones acorde con una realización ejemplar de un material de injerto.

50 Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a las presentes realizaciones (realizaciones ejemplares) de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las figuras adjuntas. Siempre que sea posible, se utilizarán los mismos números de referencia a lo largo de las figuras para referirse a las mismas partes o similares.

55 La expresión "material de injerto", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere, en general, a un material como, por ejemplo, tejido, tejido procesado o sintético que puede unirse o insertarse en una parte del cuerpo.

60 Las expresiones "lámina" y "tipo lámina", tal como se utiliza en el presente documento, se refieren, en general, a una superficie o capa amplia, relativamente fina de un material. Tales láminas pueden, pero puede que no, ser relativamente flexibles y pueden ser planas o uniformes de grosor o pueden variar de grosor por toda su superficie.

Las expresiones "implante mamario" e "implante" tal como se utilizan en el presente documento, se refieren, en general, a dispositivos médicos que se implantan o bien bajo tejido mamario o por encima del músculo pectoral para el aumento o la reconstrucción mamaria. Tales implantes pueden incluir implantes rellenos de solución salina o de gel de silicona, u otros implantes que proporcionen volumen para el aumento mamario.

La presente divulgación se refiere a materiales de injerto para su uso en procedimientos de cirugía mamaria u otros de cirugía plástica. Los materiales de injerto pueden utilizarse para el aumento, reparación o regeneración tisular de un tejido dañado y/o la corrección de defectos tisulares. Como tal, el material de injerto y los métodos de fabricación comentados en el presente documento pueden ser adecuados para una amplia gama de aplicaciones quirúrgicas. En diversas realizaciones, los materiales de injerto y métodos comentados en el presente documento pueden ser adecuados para diversos tipos de procedimientos quirúrgicos mamarios, tales como, por ejemplo, cirugía estética asociada con mastectomía o lumpectomía, reconstrucción mamaria, aumento mamario, realce mamario, reducción mamaria, mastopexia y cirugías de revisión mamaria.

Las realizaciones de materiales de injerto comentados en el presente documento incluyen una muestra de material biocompatible. La muestra de material biocompatible es una lámina o tipo lámina en forma plana. Una muestra de material biocompatible puede ser una única capa o puede tener múltiples capas. En algunas realizaciones, una muestra de material biocompatible puede ser un material que facilita la revascularización y la repoblación celular. Por ejemplo, tal como se describirá adicionalmente a continuación, determinadas realizaciones pueden incluir una matriz tisular acelular ("ATM").

La figura 1 proporciona una vista en perspectiva de una realización ejemplar de un material de injerto para procedimientos quirúrgicos mamarios. El material de injerto comprende una muestra de material 13a biocompatible. La muestra de material 13a biocompatible tiene un primer borde 15a y un segundo borde 17a. Una parte del primer borde 15a es convexa, curvándose alejándose del segundo borde 17a. De igual modo, una parte del segundo borde 17a es convexa, curvándose alejándose del primer borde 15a. Como se muestra en la Figura 1, el primer borde 15a y segundo borde 17a son ambos sustancialmente convexos haciendo posible, de este modo, que la muestra de material 13a biocompatible, en general, tenga forma biconvexa.

Tanto el primer borde 15a como el segundo borde 17a están sustancialmente parabólicamente curvados. Como tal, la curvatura de cada uno puede estar caracterizada, en parte, por la distancia desde el foco hasta el vértice de cada parábola. Como se muestra en la Figura 1, el primer borde 15a y el segundo borde 17a están sustancialmente parabólicamente curvados, con la curva parabólica del segundo borde 17a que tiene una distancia superior desde su foco hasta su vértice que la del primer borde 15a. Además, en determinadas realizaciones, la muestra de material 13a biocompatible puede implantarse por todo el tejido mamario de un paciente de modo que el primer borde 15a se sitúa lateral e inferior al segundo borde 17a, y de modo que un eje y longitudinal de muestra de material 13a biocompatible se encuentra a aproximadamente un ángulo de 45° con respecto al plano transversal del paciente.

El primer borde 15a y el segundo borde 17a se unen en un ápice. Dependiendo de las necesidades del procedimiento, el ápice puede configurarse en numerosas formas, tales como, por ejemplo, un ápice 19a puntiagudo, tal como se ilustra en la figura 1, un ápice 19b redondeado, tal como se ilustra en la figura 2 o un ápice 19c cuadrado, tal como se ilustra en la figura 3. Además, el primer borde 15a y el segundo borde 17a pueden unirse en más de un ápice, y cada ápice puede tener una forma diferente. De igual modo, la muestra de material 13a biocompatible puede ser simétrica, por ejemplo, sobre un eje x, tal como se ilustra en la figura 1, o asimétrica, como 13b que se ilustra en la figura 4.

En algunas realizaciones ejemplares, no según la presente invención, los bordes de una muestra de material biocompatible pueden tener múltiples partes con grados variantes de curvatura, incluyendo, por ejemplo, partes no convexas, rectas o cóncavas, además de una parte convexa. Por ejemplo, como se muestra en la figura 4, una muestra de material 13b biocompatible puede tener un primer borde 15b y un segundo borde 17b unidos en un primer ápice 19d y un segundo ápice 19e. El primer borde 15b puede tener una parte 29 no convexa, y el segundo borde 17b puede tener una parte 31 no convexa. Las partes no convexas del primer borde 15b y el segundo borde 17b pueden converger en el segundo ápice 19e. En determinadas realizaciones, la muestra de material 13b biocompatible puede implantarse por todo el tejido mamario de un paciente de modo que el segundo ápice 19e se sitúa medial e inferior al primer ápice 19d, y de modo que un eje y longitudinal de muestra del material 13b biocompatible se encuentra a aproximadamente 45° con respecto al plano transversal del paciente. Además, en algunas realizaciones, las partes no convexas del primer borde 15b y el segundo borde 17b pueden ser sustancialmente rectas.

Puesto que los materiales de injerto pueden proporcionarse en formas de lámina o tipo lámina y las características subyacentes del sitio de implante son a menudo redondeadas o con forma irregular, puede resultar complicado conseguir una conformidad adecuada entre el material de injerto y las características subyacentes. Esto puede resultar complicado en procedimientos quirúrgicos mamarios, donde el resultado deseado implica exigencias estéticas y estructurales únicas.

Específicamente, puede resultar complicado evitar plegados indeseados tras el implante de una lámina de material de injerto sobre un montículo mamario redondeado y/o implante mamario. En algunas circunstancias, el plegado puede ser indeseable ya que puede percibirse al ser palpado y/o puede afectar negativamente en la integración o infiltración celular. También puede resultar complicado proporcionar un soporte adecuado para mantener la forma y proyección mamaria y para minimizar y evitar la posible ptosis, o hundimiento, de la mama. En algunas realizaciones, los materiales de injerto que incorporan configuraciones de bordes, tal como se describe en el presente documento, pueden mejorar la cobertura de superficie y conformidad con las características anatómicas subyacentes cuando se implantan en un paciente.

En algunas realizaciones ejemplares, la muestra de material 13b biocompatible puede dimensionarse y conformarse específicamente para conformarse en una parte de una superficie de un implante mamario. Por ejemplo, se puede derivar un tamaño y forma específicos modelando el polo inferior de un implante mamario en su orientación adecuada con respecto a la gravedad. Por consiguiente, la figura 5 muestra un Implante Anatómico Style 410 modelado 21 (Allergan, Inc. (Santa Barbara, CA)) en una orientación vertical y una muestra de material 13b biocompatible que tiene una forma producida modelando material biocompatible que cubre 50% del implante 21 de modo que la muestra de material 13b biocompatible puede bordearse por el pliegue inframamario, el pliegue lateral y el borde inferior del músculo pectoral mayor cuando se implanta en un paciente. En algunas realizaciones, personalizar el tamaño y la forma del material de injerto con respecto a un implante mamario puede proporcionar una mejor conformidad del material de injerto con el implante y/o tejido circundante y puede reducir la frecuencia de pliegues.

Actualmente, el material de injerto se proporciona normalmente al cirujano como láminas o dispositivos tipo lámina, y el cirujano puede cortar el material en el tamaño y forma deseados antes de su implante. Aunque aporta flexibilidad a los cirujanos, esta práctica tiene varios inconvenientes. A menudo, se desperdician sustanciales cantidades del material de injerto. Por ejemplo, el cirujano puede estimar de forma imprecisa el tamaño del dispositivo necesario, bien sobrestimando y tirando la parte inutilizada de un dispositivo innecesariamente grande, o subestimando y necesitando la abertura de un segundo dispositivo envasado. Tal desperdicio puede agregar costes sustanciales a los procedimientos, ya que los materiales de injerto resultan a menudo muy costosos y pueden valorarse según la cantidad de material incluido. Además, puede ser complicado para el cirujano cortar de forma precisa el material a mano alzada en una forma óptima específica.

En algunas realizaciones, se pueden fabricar materiales de injerto comerciales y listos para usar que están diseñados para conformarse con los implantes mamarios de diversas especificaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una muestra de material biocompatible puede dimensionar y conformarse específicamente para conformarse con un tipo particular de implante mamario, tal como, por ejemplo, implantes de gel o de solución salina, redondos o anatómicos/contorno, de forma estable o no estable, lisos o con textura. De modo alternativo o adicional, una muestra de material biocompatible puede dimensionarse y conformarse específicamente para conformarse con implantes mamarios de un volumen predeterminado. Por ejemplo, los materiales de injerto pueden estar fabricados a partir de una muestra de material biocompatible dimensionado y conformado específicamente para volúmenes de implante mamario comunes, tales como, entre aproximadamente 400 y aproximadamente 550 centímetros cúbicos, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 400 metros cúbicos, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 550 centímetros cúbicos, o menos de aproximadamente 250 centímetros cúbicos. Además, una muestra de material biocompatible puede conformarse específicamente para conformarse en implantes mamarios de un perfil particular, tal como, por ejemplo, muestras de material 13c y 13d biocompatible, como se muestra en las figuras 6 y 7. La muestra de material 13c biocompatible puede ser más adecuada para un implante de perfil moderado mientras que la muestra de material 13d biocompatible puede ser más adecuada para un implante de perfil alto. Proporcionar materiales de injerto específicamente dimensionados y conformados para implantes mamarios con especificaciones particulares (por ej., volumen, área de superficie, textura de superficie, material, perfil, propiedades mecánicas) puede eliminar parte de la incertidumbre asociada cuando un cirujano intenta estimar el tamaño y la forma óptimos del material de injerto necesario para una cirugía en particular. Esto a su vez, puede reducir la cantidad de material de injerto que se desperdicia a veces debido a estimaciones imprecisas. Esto también puede reducir la necesidad de realizar recortes/redimensionado del material de injerto durante la cirugía. Evitar los recortes/redimensionado durante la cirugía puede reducir la duración de la cirugía, lo cual puede ser beneficioso tanto para la salud del paciente como para reducir los costes de la cirugía.

En otras realizaciones ejemplares, la muestra de material biocompatible puede sobredimensionarse ligeramente con respecto al tamaño y forma modelados. El ligero sobredimensionado puede facilitar que el material de injerto acomode implantes mamarios de distintos perfiles. Además, un tamaño y forma identificados se pueden sobredimensionar ligeramente en algunas partes para hacer el material de injerto generalmente simétrico, tal como, por ejemplo, una muestra de material 13a biocompatible. Mientras que esto puede dar como resultado pequeños sobrantes en el uso del material, esto podría ayudar al cirujano al hacer innecesario identificar un lado particular que debe situarse medial o lateralmente.

En algunas realizaciones, el material de injerto descrito en el presente documento puede utilizarse para ayudar en el tratamiento de pacientes en los que han aparecido complicaciones relacionadas con los implantes mamarios. Tales complicaciones pueden incluir mal posicionamiento (por ej., mal posicionamiento del pliegue inframamario, mal

posicionamiento lateral, simastia), deformidad de estiramiento, problemas de cobertura (por ej., arrugas y ondulaciones) así como contracción capsular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el material de injerto descrito en el presente documento puede utilizarse para controlar el tamaño y ubicación de la cavidad mamaria, actuar como un "sujetador interno" para mantener el implante en su lugar, soportar reajustes de pliegues, soportar el implante para reducir la presión y tensión del propio tejido del paciente y/o proporcionar una capa adicional para la cobertura del implante.

Realizaciones ejemplares pueden incluir adicionalmente uno o más conjuntos de perforaciones por toda al menos una parte de la muestra de material biocompatible. Se pueden formar perforaciones en la muestra de material biocompatible mediante cualquier método adecuado, tal como, por ejemplo, troquelado, perforado con láser, corte con chorro de agua, mallado de injerto cutáneo o incisión manual (por ej., con un escalpelo). En algunas realizaciones ejemplares, dicho conjunto de perforaciones puede utilizarse para mejorar la conformidad de una muestra de un material biocompatible a las estructuras anatómicas y/o un implante mamario. Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 8, el conjunto de perforaciones 23a puede formar un patrón arqueado por toda la muestra de material biocompatible 13e. En algunas realizaciones ejemplares, el patrón arqueado puede mejorar la conformidad de los materiales de injerto con estructuras redondeadas, tales como, por ejemplo, tejido mamario. En determinadas realizaciones, el conjunto de perforaciones 23a puede crear un patrón de malla que permite la separación y/o expansión de partes del material biocompatible 13e de modo que las partes de material biocompatible 13e pueden ser capaces de cubrir áreas de superficie mayores. En algunas realizaciones ejemplares, uno o más conjuntos de perforaciones por toda al menos una parte de la muestra de material biocompatible también puede utilizarse para modificar las propiedades mecánicas de la muestra de biocompatible y/o afectar al crecimiento de tejido.

En diversas realizaciones, se puede incorporar una o más series de perforaciones en el material de injerto en numerosas configuraciones dependiendo de la estructura del tejido sobre la cual el material de injerto debe implantarse o el tipo de implante mamario que se está utilizando. Por ejemplo, se puede incluir una serie de perforaciones 23a en muestras de material biocompatible de cualquier forma deseada, tal como, por ejemplo, semicircular (13e, 13f) (incluyendo semicircular con una parte eliminada, como se ilustra en la figura 9, para acomodar una característica anatómica, tal como, por ejemplo, el complejo de pezón-areola), rectangular (13g) o personalizado para un implante (13b) mamario, como se ha descrito anteriormente con mayor detalle. La serie de perforaciones puede tener una forma y espaciado uniforme o irregular. Una serie de perforaciones puede incluir perforaciones individuales que son arqueadas, perforaciones individuales que son rectas pero dispuestas en un patrón arqueado, o una combinación de ambas, dependiendo de las características de la superficie de implante. Las perforaciones individuales pueden formarse como ranuras, aberturas circulares o cualquier otra forma. Además, la serie de perforaciones 23a puede situarse por toda una superficie completa de material biocompatible 13g como se ilustra en la figura 10, o simplemente una parte de una superficie de material biocompatible 13g, como se ilustra en la figura 11, para conseguir características de conformidad deseadas por todas las distintas partes de la muestra de material biocompatible 13g. De igual modo, como se ilustra en la figura 13, se pueden incluir múltiples series de perforaciones 23b, 23c en una sola muestra de material biocompatible para conseguir una variación deseada de características de conformidad por toda la muestra de material biocompatible.

En algunas realizaciones ejemplares, como se ilustra en la figura 14, un conjunto uniforme de perforaciones puede incluir una serie de ranuras 25 paralelas. Cada ranura 25 puede tener una longitud L generalmente uniforme, las ranuras adyacentes pueden separarse longitudinalmente mediante una distancia g de hueco generalmente uniforme, y las ranuras adyacentes paralelas pueden separarse por una distancia d de separación horizontal generalmente uniforme. En algunas realizaciones ejemplares, la longitud L puede ser entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 milímetros, la distancia g de hueco puede ser entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 milímetros y la distancia de separación c horizontal puede ser entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 milímetros. Además, en algunas realizaciones ejemplares, la longitud L puede ser entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 milímetros, la distancia g de hueco puede ser entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 milímetros y la distancia de separación d horizontal puede ser entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 milímetros. En algunas realizaciones ejemplares, las ranuras paralelas adyacentes pueden estar desplazadas longitudinalmente unas con respecto a otras tal como se ilustra en la figura 14. Tal configuración de una serie de ranuras paralelas puede proporcionar una conformidad mejorada a una muestra de material biocompatible a la vez que mantiene una resistencia de soporte suficiente.

En algunas realizaciones, las muestras de material biocompatible pueden comprender cualquier material sintético o biológico, tal como, por ejemplo, silicona de grado médico, tejido autólogo o cadavérico y/o biomatrices, por ejemplo, ATM.

Tal como se usa en este documento, ATM se refiere a una estructura de biomatriz derivada de tejidos que puede formarse a partir de cualquiera de una amplia gama de tejidos que contienen colágeno retirando todas, o sustancialmente todas, las células viables y todos los componentes y/o residuos subcelulares detectables generados por las células muertas. Tal como se usa aquí, una ATM sin "básicamente todas las células viables" es una ATM en la que la concentración de células viables es inferior al 1% (por ej., menos de: 0,1%; 0,01%; 0,001%; 0,0001%; 0,00001%; o 0,000001%) del tejido u órgano del que se hizo la ATM.

Las ATM que son adecuadas para el uso en la presente divulgación incluyen aquellas que contienen, carecen o carecen básicamente, de una membrana basal epitelial. Tal como se usa aquí, una ATM que "carece básicamente" de una membrana basal epitelial es una matriz tisular acelular que contiene menos del 5% (por ej., menos de: 3%; 2 %; 1%; 0,5%; 0,25%; 0,1%; 0,01%; 0,001%; o incluso menos del 0,0001%) de la membrana basal epitelial que posee el correspondiente tejido no procesado a partir del cual se ha derivado la matriz tisular acelular.

Una membrana basal epitelial es una lámina fina de material extracelular contiguo con el aspecto basilar de células epiteliales. Las láminas de células epiteliales agregadas forman un epitelio. Así, por ejemplo, el epitelio cutáneo se denomina la epidermis, y la membrana basal epitelial cutánea se halla entre la epidermis y la dermis. La membrana basal epitelial es una matriz extracelular especializada que proporciona una función barrera y una superficie de unión para células tipo epiteliales; sin embargo, no contribuye en ninguna función estructura o biomecánica significativa con respecto al tejido subyacente (por ej. dermis). Los componentes de las membranas basales epiteliales incluyen, por ejemplo, laminina, colágeno tipo VII y nidógeno. La organización temporal y espacial de la membrana basal epitelial la distingue, por ejemplo, de la matriz extracelular dérmica.

Por consiguiente, en algunas realizaciones no limitantes, las ATM adecuadas para el uso en la presente divulgación contienen membrana basal epitelial. En otras realizaciones no limitantes, la ATM puede carecer o carecer sustancialmente de membrana basal epitelial.

Las ATM adecuadas para el uso en la presente divulgación pueden, por ejemplo, conservar determinadas funciones biológicas, como el reconocimiento celular, la unión celular, la capacidad para propagar las células, la proliferación celular, el crecimiento celular y la diferenciación celular. Tales funciones las pueden proporcionar, por ejemplo, proteínas de colágeno no desnaturalizadas (por ej., colágeno tipo I) y diversas moléculas no colagenosas (por ej., las proteínas que actúan como ligandos para moléculas como receptores de integrinas, moléculas con alta densidad de carga como glucosaminoglucanos (por ej., hialuronano) o proteoglicanos u otras adhesinas). En algunas realizaciones, las ATM pueden conservar determinadas funciones estructurales, incluyendo el mantenimiento de la arquitectura histológica y el mantenimiento de la disposición tridimensional de los componentes del tejido. Las ATM descritas en el presente documento también pueden, por ejemplo, presentar características físicas deseables, como solidez, elasticidad y durabilidad, porosidad definida y retención de macromoléculas.

Las ATM adecuadas para el uso en la presente divulgación pueden estar entrelazadas o no entrelazadas.

La eficiencia de las funciones biológicas de una ATM puede medirse, por ejemplo, mediante la capacidad de la ATM para soportar la proliferación celular. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la ATM presenta al menos un 50 % (por ej., al menos: 50%; 60%; 70%; 80%; 90%; 95%; 98%; 99%; 99,5%; 100%; o más del 100%) del tejido u órgano nativos de los que deriva la ATM.

En algunas realizaciones, el material de injerto es susceptible de ser remodelado infiltrando células como células diferenciadas del tejido huésped relevante, células madre como células madre mesenquimales o células progenitoras. Esto puede lograrse, por ejemplo, formando el material de la matriz del injerto a partir de tejido que es idéntico al tejido circundante del huésped, aunque esta identidad no es necesaria.

La remodelación puede estar dirigida por los componentes de la ATM anteriormente descritos y por señales del tejido circundante del huésped (como citoquinas, componentes extracelulares de la matriz, estímulos biomecánicos y estímulos bioeléctricos). Por ejemplo, la presencia de células madre mesenquimales en la médula ósea y la circulación periférica ha sido documentada en la bibliografía y se ha demostrado que regeneran una variedad de tejidos musculoesqueléticos [Caplan (1991) J. Orthop. Res. 9:641-650; Caplan (1994) Clin. Plast. Surg. 21:429-435; y Caplan et al. (1997) Clin Orthop. 342:254-269]. Por otra parte, el injerto debe proporcionar cierto grado (superior al umbral) de resistencia a la tracción y fuerza biomecánica durante el proceso de remodelación.

La ATM de acuerdo con la presente divulgación puede fabricarse a partir de una variedad de tejidos fuente. Por ejemplo, se puede producir una ATM a partir de cualquier tejido blando que contenga colágeno y esqueleto muscular (por ej., dermis, fascia, pericardio, duramadre, cordón umbilical, placenta, válvula cardíaca, ligamentos, tendones, tejido vascular (arterias y venas, como las venas safenas), tejido conectivo neural, tejido de la vejiga urinaria, tejido de los uréteres o tejido intestinal), siempre que la matriz conserve las propiedades anteriormente descritas. Por otra parte, los tejidos en los que se sitúa el material de injerto de ATM pueden incluir cualquier tejido que pueda remodelarse invadiendo o infiltrando células. Ejemplos no limitantes de tales tejidos incluyen tejidos esqueléticos como hueso, cartílago, ligamentos, fascia y tendones. Otros tejidos en los que se puede colocar cualquiera de los anteriores injertos incluyen, por ejemplo, piel, encía, duramadre, miocardio, tejido vascular, tejido neural, músculo estriado, músculo liso, pared de la vejiga, tejido de los uréteres, intestino y tejido de la uretra.

Mientras que una ATM puede estar fabricada a partir de uno o más individuos de la misma especie que el receptor del injerto de la ATM, este no es necesariamente el caso. De este modo, por ejemplo, una ATM puede estar fabricada con tejido porcino y ser implantada en un paciente humano. Las especies que pueden servir como receptores de la ATM y donantes de tejidos u órganos para la producción de la ATM incluyen, sin limitación, seres humanos, primates no humanos (como monos, babuinos o chimpancés), cerdos, vacas, caballos, cabras, ovejas, perros, gatos, conejos, cobayas, jerbos, hámsteres, ratas o ratones. Resultan de particular interés como donantes los animales (por ejemplo, cerdos) que han sido modificados genéticamente para que carezcan de la fracción terminal alfa-galactosa. Para las descripciones de animales adecuados, ver solicitud de patente americana N.º US6166288.

Como un ejemplo de tejido derivado porcino adecuado, se hace mención no limitante de STRATTICE™, que es un tejido dérmico porcino producido por Lifecell Corporation (Branchburg, NJ). La matriz de tejido puede derivar de piel porcina eliminando la epidermis mientras que se deja la matriz dérmica sustancialmente intacta. En algunas realizaciones, la matriz de tejido derivada de porcino puede facilitar el crecimiento tisular y el remodelado con las propias células del paciente. En otras realizaciones, el material puede incluir una matriz de colágeno derivada de piel de cadáver humano (por ej., ALLODERM®, Lifecell Corporation (Branchburg, NJ)) que se ha procesado para eliminar tanto la epidermis como las células.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, LifeCell Corporation (Branchburg, NJ) produce una ATM desecada por congelación a partir de dermis humana y se comercializa en forma de pequeñas láminas como ALLODERM®. LifeCell Corporation comercializa estas láminas como láminas rectangulares con las dimensiones de, por ejemplo, 1 cm x 2 cm, 3 cm x 7 cm, 4 cm x 8 cm, 5 cm x 10 cm, 4 cm x 12 cm y 6 cm x 12 cm. El crioprotector utilizado para congelar y desecar ALLODERM® es una solución de maltodextrina al 35 % y 10 mM etilenodiaminatetracetato (EDTA). Así, el producto seco final contiene aproximadamente un 60% en peso de ATM y aproximadamente un 40% en peso de maltodextrina. LifeCell Corporation también fabrica un producto análogo a partir de dermis porcina (denominado XENODERM), que tiene las mismas proporciones de ATM y maltodextrina que ALLODERM®.

Como alternativa al uso de estos animales genéticamente modificados como donantes, se pueden tratar tejidos y órganos apropiados, antes o después de la descelularización, con la enzima alfa-galactosidasa, que elimina las fracciones terminales de alfa-galactosa (alfa-gal) de las cadenas de sacáridos de, por ejemplo, las glucoproteínas. Los métodos para tratar el tejido con alfa-galactosidasa para eliminar estas fracciones se describen, por ejemplo, en la patente de americana N.º US6331319.

En una implementación, antes o después de destruir las células de la ATM, el material que contiene colágeno se somete a digestión *in vitro* del material que contiene colágeno con una o más glucosidasas, y particularmente galactosidasas, como la alfa-galactosidasa. En particular, los epítomos de alfa-gal son eliminados por tratamiento enzimático con alfa-galactosidasas.

Los residuos de N-acetilactosamina son epítomos que normalmente se expresan en las células humanas y de mamíferos y que, por tanto, no son inmunogénicos. La digestión *in vitro* del material que contiene colágeno con glucosidasas se puede realizar por diversos métodos. Por ejemplo, el material que contiene colágeno se puede empapar o incubar en una solución tampón que contiene glucosidasa. Alternativamente, se puede introducir bajo presión una solución tampón que contiene glucosidasa en el material que contiene colágeno a través de un proceso de lavado pulsátil.

La eliminación de los epítomos de alfa-gal del material que contiene colágeno puede disminuir la respuesta inmune frente al material que contiene colágeno. El epítomo de alfa-gal se expresa en mamíferos no primates y en monos del Nuevo Mundo (monos de Sudamérica), como 1x10⁶ - 35x10⁶ epítomos por célula, así como en macromoléculas tales como los proteoglucanos de los componentes extracelulares. U. Galili et al., J. Biol. Chem. 263: 17755 (1988). Sin embargo, este epítomo está ausente en los primates del Viejo Mundo (monos de Asia y África y simios) y en los humanos. Id. Los anticuerpos anti-gal se producen en humanos y primates como resultado de una respuesta inmune a las estructuras de carbohidratos de un epítomo de alfa-gal en las bacterias gastrointestinales. U. Galili et al., Infect. Immun. 56: 1730 (1988); R. M. Hamadeh et al., J. Clin. Invest. 89: 1223 (1992).

Dado que los mamíferos no primates (por ej., cerdos) producen epítomos de alfa-gal, el xenotrasplante por inyección de material que contiene colágeno de estos mamíferos en los primates suele producir un rechazo, debido a la unión de anti-gal de primate a estos epítomos en el material que contiene colágeno. La unión produce la destrucción del material que contiene colágeno por fijación del complemento y por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. U. Galili et al., Immunology Today 14: 480 (1993); M. Sandrin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 11391 (1993); H. Good et al., Transplant. Proc. 24: 559 (1992); B. H. Collins et al., J. Immunol. 154: 5500 (1995). Por otra parte, el xenotrasplante provoca una importante activación del sistema inmunitario para producir una mayor cantidad de anticuerpos anti-gal de alta afinidad. Por consiguiente, la eliminación sustancial de epítomos de alfa-gal de las células y de los componentes extracelulares del material que contiene colágeno, así como la prevención de la reexpresión de epítomos de alfa-gal

celulares, pueden reducir la respuesta inmune frente al material que contiene colágeno asociada a la unión de anticuerpo anti-gal a epítomos de alfa-gal.

Las ATM adecuadas para el uso en la presente divulgación se pueden proporcionar en diversas formas dependiendo del tejido u órgano del cual derivan, la naturaleza del tejido u órgano receptor, así como la naturaleza del daño o defecto en el tejido u órgano receptor. De este modo, por ejemplo, una ATM derivada de una válvula cardíaca puede proporcionarse como una válvula completa, como pequeñas láminas o tiras o como piezas cortadas en cualquiera de una variedad de formas y/o tamaños. El mismo concepto es aplicable a una ATM producida a partir de cualquiera de los tejidos y órganos antes mencionados. En algunas realizaciones, la ATM está fabricada a partir de un tejido con base de colágeno del propio receptor.

Las ATM adecuadas para el uso en la presente divulgación pueden producirse mediante una variedad de método, siempre y cuando su producción dé como resultado matrices con las propiedades biológicas y estructurales anteriormente descritas. Como ejemplos no limitantes de tales métodos de producción, se hace referencia a los métodos descritos en las patentes americanas N.º: 4.865.871; 5.366.616 y 6.933.326, publicación de solicitud de patente americana N.º US 2003/0035843 A1 y US 2005/0028228.

En general, las etapas implicadas en la producción de una ATM incluyen cultivar el tejido que procede de un donante (por ejemplo, un cadáver de ser humano o cualquiera de los mamíferos anteriormente citados), el tratamiento químico para estabilizar el tejido y evitar la degradación bioquímica y estructural junto con, o seguido de, la eliminación celular bajo condiciones que preserven de forma similar la función biológica y estructural. Tras una exhaustiva eliminación de componentes de células muertas y/o sometidas a lisis que pueden causar inflamación, así como cualquier agente de eliminación de células bioincompatibles, la matriz puede tratarse con un agente de crioconservación y crioconservarse y, opcionalmente, desecarse por congelación, de nuevo bajo condiciones necesarias para mantener las propiedades biológicas y estructurales descritas de la matriz. Tras el liofilizado, el tejido puede ser pulverizado o micronizado, opcionalmente, para producir una ATM particulada bajo condiciones de conservación de funciones similares. Tras la crioconservación o liofilizado (y opcionalmente pulverización o micronización), la ATM puede descongelarse o rehidratarse, respectivamente. Todos los pasos se realizan, en general, bajo condiciones asépticas, preferentemente estériles.

La solución estabilizadora inicial detiene y previene la degradación osmótica, hipóxica, autolítica y proteolítica, protege frente a la contaminación microbiana y reduce los daños mecánicos que se pueden producir con los tejidos que contienen, por ejemplo, componentes musculares lisos (por ej., vasos sanguíneos). La solución estabilizadora puede contener un tampón adecuado, uno o más antioxidantes, uno o más agentes oncóticos, uno o más antibióticos, uno o más inhibidores de la proteasa y, en algunos casos, un relajante de músculo liso.

A continuación, el tejido se coloca en una solución de procesamiento para eliminar células viables (por ej., células epiteliales, células endoteliales, células de músculo liso y fibroblastos) de la matriz estructural sin dañar el complejo de membrana basal o la integridad biológica y estructural de la matriz de colágeno. La solución de procesamiento puede contener un tampón adecuado, sal, un antibiótico, uno o más detergentes (por ej., Tritón x-100, desoxicolato de sodio, monooleato de sorbitán polioxietilenado (20), uno o más agentes para evitar el entrecruzamiento, uno o más inhibidores de proteasa y/o una o más enzimas. A continuación, el tejido se trata con una solución de procesamiento que contiene agentes activos y durante un período de tiempo de modo que se mantiene la integridad estructural de la matriz.

De modo alternativo, el tejido puede crioconservarse antes de someterse a la sustitución del agua. Si es así, tras la descelularización, el tejido es incubado en una solución de crioconservación. Esta solución puede contener al menos un crioprotector para minimizar el daño por cristales de hielo a la matriz estructural que podría producirse durante la congelación. Si el tejido se debe desecar por congelación, la solución también puede contener al menos un componente protector de desecado, para minimizar el daño estructural durante el desecado y puede incluir una combinación de un disolvente orgánico y agua que no se somete ni a la expansión ni a la contracción durante la congelación. El crioprotector y los agentes protectores de desecado pueden ser los mismos. Si el tejido no va a desecarse por congelación, puede congelarse colocándolo (en un recipiente esterilizado) en un congelador a aproximadamente -80 °C, o sumergiéndolo en nitrógeno líquido estéril y, a continuación, almacenándolo a una temperatura por debajo de -160 °C hasta el uso. La muestra de tejido puede descongelarse antes del uso, por ejemplo, sumergiéndola en un recipiente no permeable (ver más abajo) que contiene la muestra en un baño de agua a aproximadamente 37 °C o dejando que el tejido se atempere a temperatura ambiente.

Si el tejido va a congelarse y desecarse por congelación, tras la incubación en la solución de crioconservación, el tejido puede envasarse dentro de un recipiente estéril que sea permeable al vapor de agua, pero no a las bacterias, por ej., una bolsita o un vial de vidrio permeable al vapor de agua. Como ejemplo no limitante, un lado de la bolsita puede incluir membrana TYVEK® porosa de grado médico, un producto comercial de la empresa DuPont de Wilmington, DE. Esta membrana es porosa al vapor de agua e impermeable a las bacterias y al polvo. La membrana de TYVEK se sella por

calor en una lámina laminada de polietileno impermeable, dejando un lado abierto y formando, de este modo, una bolsita con dos lados. La bolsita abierta se esteriliza por irradiación antes del uso. El tejido se introduce asépticamente (por el lado abierto) en la bolsa estéril. El lado abierto es entonces termosellado asépticamente para cerrar la bolsa. El tejido envasado está por consiguiente protegido frente a la contaminación microbiana a lo largo de los siguientes pasos del proceso.

El recipiente que contiene el tejido se enfría a baja temperatura a una velocidad especificada que es compatible con la formulación crioprotectora específica para minimizar los daños por congelación. Ver la patente americana N.º 5.336.616 para los ejemplos no limitantes de los protocolos de congelación adecuados. El tejido se seca entonces a baja temperatura en condiciones de vacío, de forma que el vapor de agua se elimina secuencialmente de cada fase de cristal de hielo.

Cuando acaba el desecado de las muestras en el recipiente permeable al vapor de agua, el vacío del aparato de desecado por congelación se invierte con un gas inerte seco como nitrógeno, helio o argón. Mientras que se mantiene en el mismo entorno gaseoso, el recipiente semipermeable se coloca dentro de un recipiente (por ej., una bolsita) impermeable (es decir, impermeable al vapor de agua, así como microorganismos que se sella adicionalmente, por ej., mediante calor y/o presión. Cuando la muestra de tejido se ha congelado y desecado en un vial de vidrio, el vial se sella al vacío con un tapón inerte adecuado y el vacío del aparato de desecado se invierte con un gas inerte antes de la descarga. En cualquier caso, el producto final se sella herméticamente en una atmósfera gaseosa inerte.

Tras la rehidratación de la ATM (ver más abajo), se pueden recuperar células viables histocompatibles en la ATM para producir un injerto permanentemente aceptado que puede ser remodelado por el huésped. En una realización, se pueden agregar células viables histocompatibles a las matrices mediante técnicas de cocultivo de células *in vitro* estándar antes de su trasplante, o mediante repoblación *in vivo* tras el trasplante. La repoblación *in vivo* puede realizarse por las propias células del receptor en la ATM o mediante infusión o inyección de células obtenidas por el receptor o células histocompatibles que proceden de otro donante en la ATM *in situ*.

Los tipos celulares elegidos para la reconstrucción pueden depender de la naturaleza del tejido u órgano en el cual se está remodelando la ATM. Por ejemplo, la reconstrucción de piel de grosor completo con una ATM a menudo requiere la restauración de células epidérmicas o queratinocitos. De este modo, las células derivadas directamente del receptor previsto se pueden utilizar para reconstituir una ATM e injertarse la composición resultante al receptor en forma de un injerto de piel dividida mallada. Alternativamente, se pueden añadir células cultivadas (autólogas o alogénicas) a la ATM. Tales células pueden ser, por ejemplo, cultivadas en condiciones de cultivo tisular estándar, y luego añadidas a la ATM. En otra realización, las células se pueden cultivar en y/o sobre una ATM en cultivo tisular. Las células cultivadas en y/o sobre una ATM en cultivo tisular pueden haber sido obtenidas directamente de un donante adecuado (por ej., el receptor o un donante alogénico), o pueden haber sido cultivadas primero en cultivo tisular en ausencia de la ATM.

La célula endotelial resulta importante para la reconstrucción de válvulas cardíacas y conductos vasculares. Tales células alinean la superficie interna del tejido y pueden expandirse en cultivo. Las células endoteliales también pueden derivarse, por ejemplo, directamente del paciente receptor previsto o de arterias o venas umbilicales.

Otros ejemplos no limitantes de células que pueden utilizarse para reconstruir las ATM de la presente divulgación incluyen fibroblastos, células madre embrionarias (ESC), células madre mesenquimales (MSC) embrionarias o adultas, procondroblastos, condroblastos, condrocitos, pro-osteoblastos, osteocitos, osteoclastos, monitos, pro-cardiomioblastos, pericitos, cardiomioblastos, cardiomiocitos, células epiteliales gingivales o células madre del ligamento periodontal. Naturalmente, la ATM puede repoblarse con combinaciones de dos más (por ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez) de estos tipos de células.

En la técnica se conocen reactivos y métodos para llevar a cabo todos los pasos anteriores. Los reactivos y métodos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente americana N.º 5.336.616.

Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica teniendo en cuenta la memoria descriptiva y la práctica de la invención desvelada en el presente documento. Está previsto que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo a modo de ejemplo, indicándose el alcance real de la invención por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico para procedimientos quirúrgicos mamarios: una muestra tipo lámina de material (13) biocompatible, en donde la muestra de material (13) biocompatible incluye un primer borde (15) y un segundo borde (17), en donde el primer borde (15) y el segundo borde (17) se unen en un primer ápice (19) y un segundo ápice (19), y en donde el primer borde (15) incluye una parte convexa que se curva lejos del segundo borde (17) y el segundo borde (17) incluye una parte convexa que se curva lejos del primer borde (15) caracterizado por: el primer borde (15) está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una primera longitud; el segundo borde (17) está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una segunda longitud; y la segunda longitud es superior a la primera longitud.
2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la muestra de material (13) biocompatible tiene forma biconvexa.
3. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el segundo borde (17) incluye adicionalmente una parte sustancialmente recta.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la muestra de material (13) biocompatible es simétrica sobre al menos un eje.
5. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la muestra de material (13) biocompatible es asimétrica.
6. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde el primer borde (15) y el segundo borde (17) se unen en dos ápices (19) puntiagudos.
7. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la muestra de material (13) biocompatible comprende una matriz tisular acelular.
8. El dispositivo médico de la reivindicación 4, en donde al menos un eje incluye un primer eje (x) que pasa a través del primer borde (15) y el segundo borde (17).
9. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde al menos uno del primer ápice y el segundo ápice es puntiagudo.
10. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde al menos uno del primer ápice y el segundo ápice es redondeado.
11. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde al menos uno del primer ápice y el segundo ápice es cuadrado.
12. Un método para fabricar uno o más dispositivos de injerto, que comprende: proporcionar una lámina de material biocompatible y cortar una o más muestras del material (13) biocompatible que se dimensionan y conforman para conformarse en una parte de una superficie del implante (21) mamario que tiene un volumen predeterminado, en donde el corte de una o más muestras comprende crear un primer borde (15) y un segundo borde (17) en el material (13) biocompatible de modo que el primer borde (15) incluye una parte convexa que se curva lejos del segundo borde (17) y el segundo borde (17) incluye una parte convexa que se curva lejos del primer borde (15), en donde el primer borde (15) y el segundo borde (17) se unen en un ápice (19) y un segundo ápice (19), y en donde el primer borde (15) está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una primera longitud; el segundo borde (17) está sustancialmente parabólicamente curvado, que tiene un foco y un vértice separado por una segunda longitud; y la segunda longitud es superior a la primera longitud.

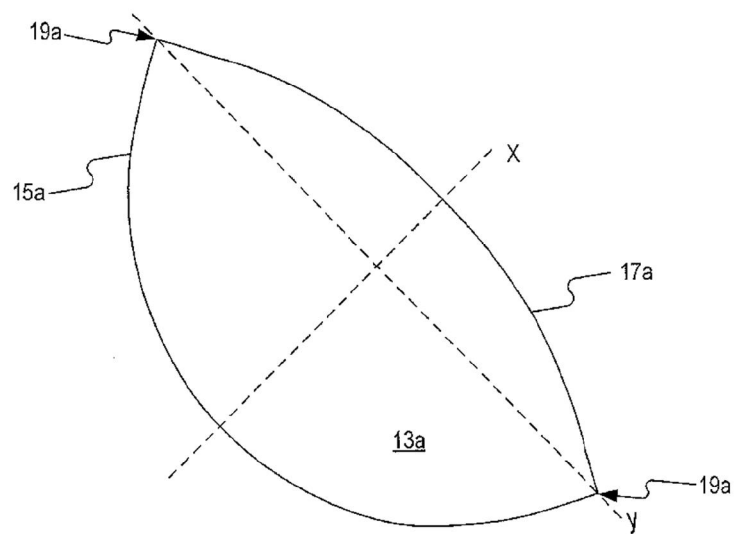


FIG. 1

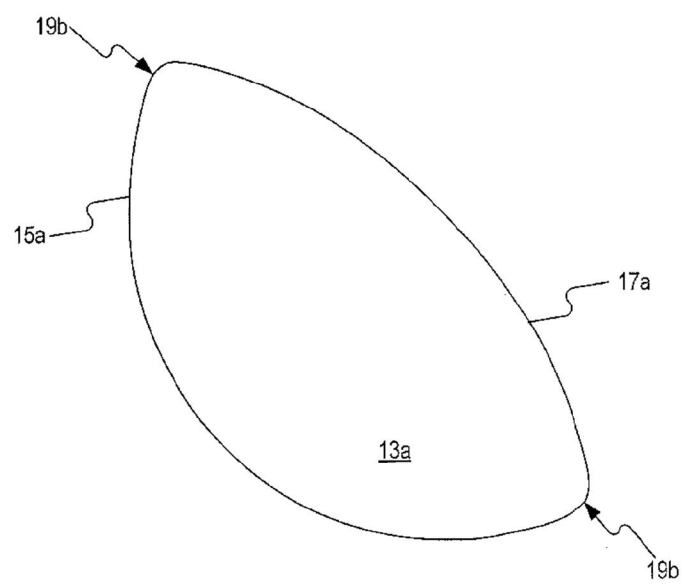


FIG. 2

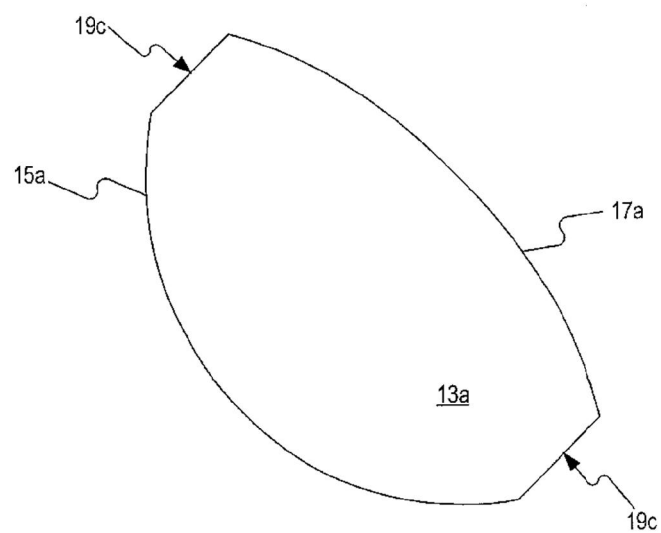


FIG. 3

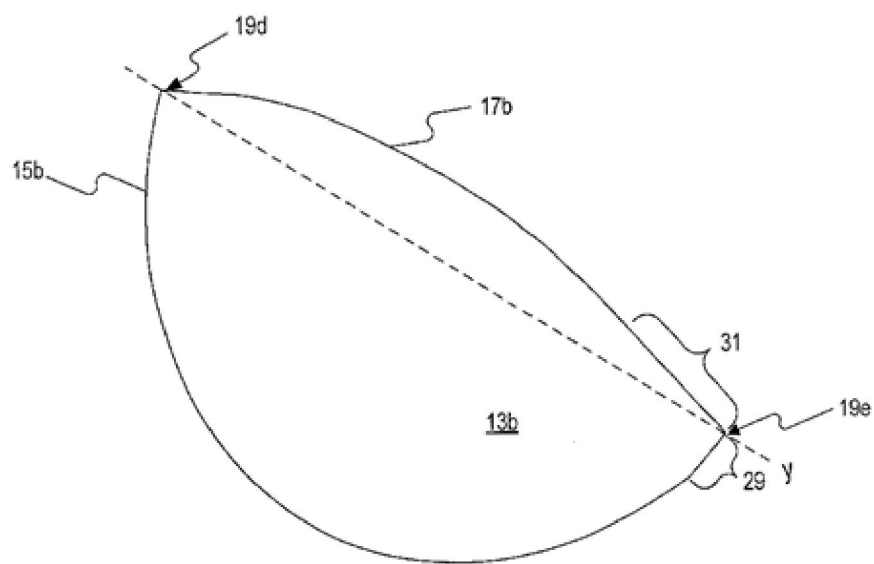


FIG. 4

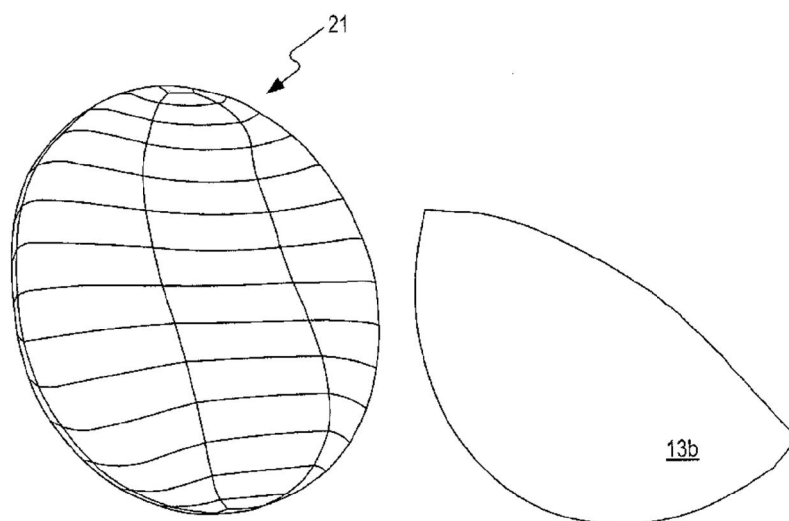


FIG. 5

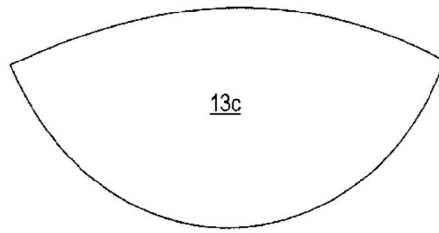


FIG. 6

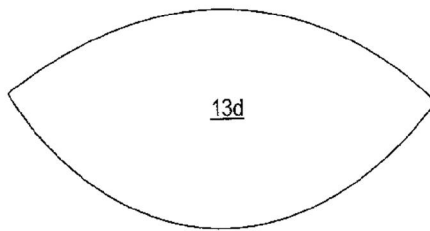


FIG. 7

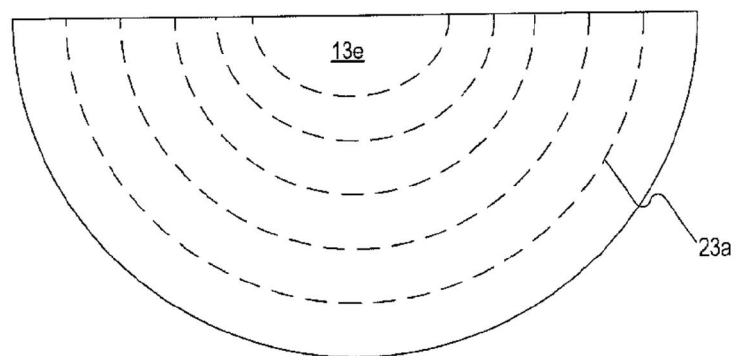


FIG. 8

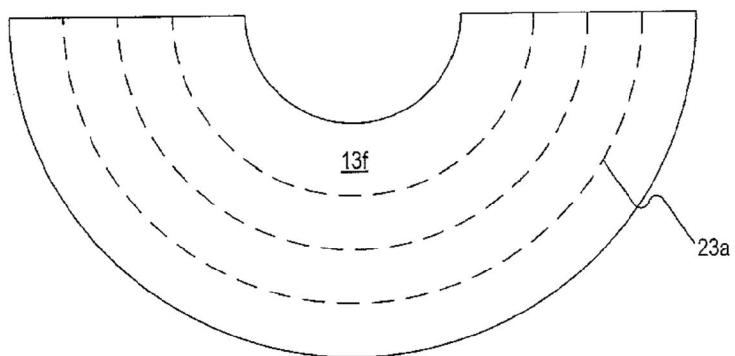


FIG.9

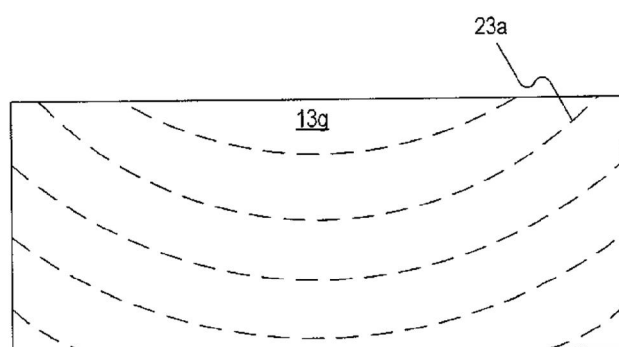


FIG. 10

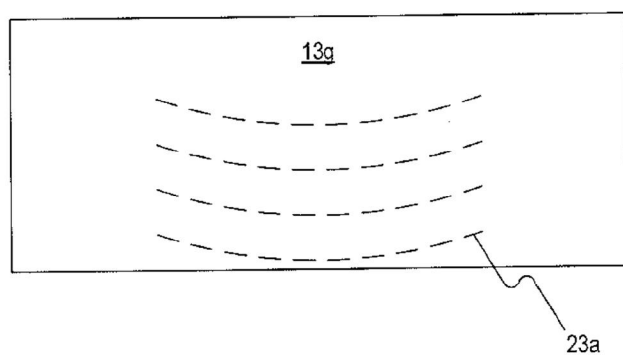


FIG.11

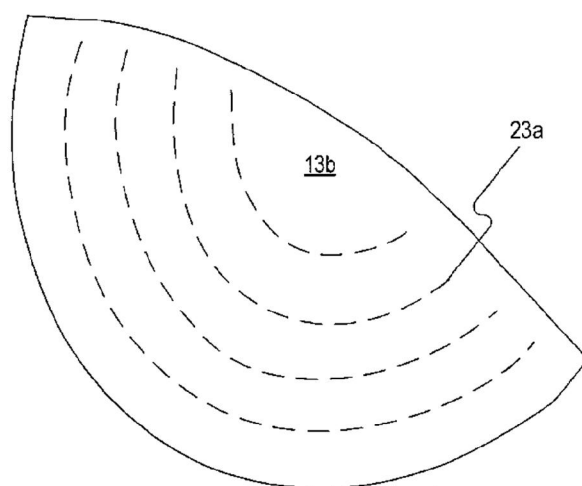


FIG. 12

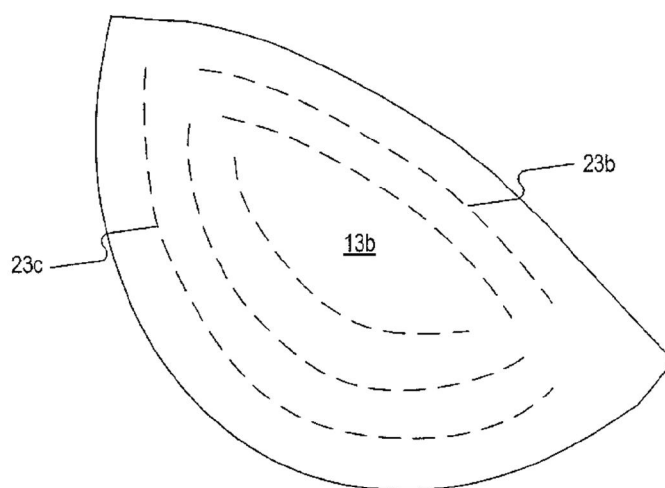


FIG. 13

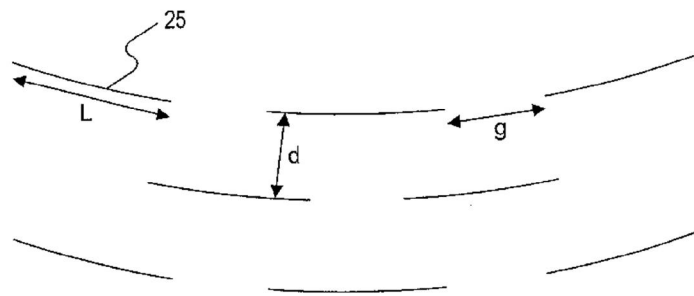


FIG. 14