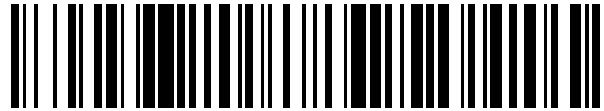


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 034**

51 Int. Cl.:

A61F 6/18 (2006.01)

A61F 6/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2011** **E 11785459 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 2632398**

54 Título: **Un insertador para un sistema intrauterino**

30 Prioridad:

29.10.2010 FI 20106131

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

07.04.2015

73 Titular/es:

**BAYER OY (100.0%)
P.O. Box 415
20101 Turku, FI**

72 Inventor/es:

**JUTILA, ILKKA y
LYYTIKÄINEN, HEIKKI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 533 034 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

Un insertador para un sistema intrauterino.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un insertador para un sistema intrauterino, que comprende un mango que tiene una abertura longitudinal en su primer extremo, teniendo dicha abertura un eje longitudinal paralelo al eje longitudinal del insertador, un primer extremo y un segundo extremo, una corredera móvil dispuesta en dicha
 10 abertura longitudinal y dotada de un primer extremo y un segundo extremo, un émbolo móvil, un tubo de inserción dispuesto alrededor del émbolo, que tiene un primer extremo y un segundo extremo, con su segundo extremo fijado a la corredera, y un medio de bloqueo para bloquear reversiblemente el sistema intrauterino con relación al émbolo a través de una cuerda de retirada del sistema intrauterino, estando fijado dicho medio de bloqueo al émbolo y siendo controlable al menos por una parte o una extensión de la corredera y/o del tubo de inserción o del mango. La invención se refiere también a un kit que comprende un insertador.

Antecedentes de la invención

15 Se han desarrollado diversos tipos de insertadores para el posicionamiento de dispositivos intrauterinos (IUDs) mecánicos y que contienen un alambre de cobre, así como de sistemas intrauterinos (IUSs) dotados de un cilindro que contiene fármaco. En lo que sigue los términos IUD e IUS pueden utilizarse intercambiamente, y cuando se menciona uno de ellos, ha de entenderse que puede utilizarse uno cualquiera de ellos.

20 Se han sugerido unos sencillos insertadores de forma de varilla para insertar dispositivos intrauterinos relativamente pequeños o suficientemente flexibles en su forma expandida original utilizando una simple técnica de empuje hacia dentro. Sin embargo, los insertadores corrientes se construyen la mayoría de las veces para introducir el dispositivo en el útero en un estado contraído a fin de minimizar el dolor durante la inserción. Estos insertadores comprenden usualmente un tubo de inserción, que tiene un diámetro relativamente pequeño y un extremo como redondeado que pasará fácilmente a través del canal cervical y no dañará o lesionará el fondo al contacto con el mismo, y un émbolo dentro del tubo de inserción. Antes de la inserción del dispositivo se retrae usualmente un IUD o un IUS hacia dentro
 25 del tubo de inserción tirando de la cuerda o cuerdas fijadas al dispositivo y destinadas a la retirada del dispositivo del útero o manteniendo sujetas las cuerdas y empujando el tubo de inserción hacia el dispositivo. El tubo de inserción con el dispositivo dispuesto en él es introducido entonces en el útero a través del canal cervical. Cuando está correctamente posicionado el dispositivo, éste es liberado empujando el émbolo hacia el útero o comúnmente sujetando el émbolo con firmeza y retrayendo el tubo de inserción hacia atrás en la dirección opuesta al útero. Una vez liberado el tubo de inserción dentro de la cavidad uterina, se supone que el dispositivo recupera su forma expandida original.

35 Un ejemplo típico de un dispositivo intrauterino tiene un cuerpo de forma de T fabricado de material plástico y que consiste en una parte de cuerpo alargada que tiene en un extremo un miembro transversal que comprende dos alas, formando el miembro alargado y el miembro transversal una pieza sustancialmente de forma de T cuando el dispositivo está en la configuración expandida, por ejemplo posicionado en el útero. Las puntas de estas alas son preferiblemente semiesféricas a fin de facilitar la introducción del dispositivo a través del canal cervical. El elemento alargado tiene una espiral o alambre de cobre y una cápsula que contiene fármaco dispuestos en el cuerpo. El extremo de la parte de cuerpo vertical tiene un bucle con una cuerda o cuerdas fijadas al mismo, con las cuales el dispositivo puede ser retirado del útero después de su uso o cuando sea necesario.

40 El diámetro del miembro alargado en sistemas intrauterinos dotados de un cilindro que contiene fármaco es mayor que en los IUDs o los dispositivos mecánicos que contienen un alambre de cobre, y así el diámetro del tubo de inserción tiene que ser mayor. Sin embargo, dado que los bastidores de estos sistemas intrauterinos, o en los sistemas de forma de T corrientemente utilizados, los extremos semiesféricos del miembro transversal son pequeños con relación al diámetro del tubo de inserción, el posicionamiento correcto del IUS dentro del tubo de inserción será extremadamente importante. Por tanto, es absolutamente necesaria una apropiada manipulación de la cuerda o cuerdas de retirada durante los pasos preparatorios y durante la inserción, así como cuando se libera finalmente el IUS después de la inserción. Unos pasos exigentes, que se ejemplificarán con un dispositivo de forma de T corriente, se aplican también a sistemas intrauterinos dotados de otro tipo de bastidor, por ejemplo bastidores continuos de forma de 7 o cerrados.

50 Para la inserción de un sistema intrauterino de forma de T es extremadamente importante que los extremos semiesféricos del miembro transversal estén en la posición exactamente correcta con relación al borde del tubo de inserción en el momento de introducir el dispositivo en el útero. Si se tira del IUS hacia dentro del tubo de inserción por medio de la cuerda de retirada, lo que ocurre usualmente con los dispositivos existentes, es comprensible que resulte difícil hacer que el IUS se detenga en la posición correcta, especialmente si el movimiento relativo del tubo de inserción con respecto al émbolo no está restringido por ningún miembro de tope. El hecho de tirar con una fuerza demasiado grande hace fácilmente que estos extremos entren casi completamente en el tubo de inserción. Durante la inserción del dispositivo los extremos afilados del tubo de inserción pueden interferir con la introducción

del dispositivo a través del canal cervical. Por otra parte, si no se arrastra el dispositivo hasta una profundidad suficiente dentro del tubo de inserción, los extremos del bastidor que quedan fuera del tubo de inserción sobresalen hacia fuera. El diámetro al nivel de las alas sigue siendo demasiado grande, lo que hace más difícil la introducción del dispositivo. Es más fácil hacer que se detengan las alas en la posición correcta en el caso de dispositivos con alambre de cobre, debido a que entonces el tubo de inserción es relativamente estrecho con relación a las alas y, por tanto, no hay riesgo de que las alas sean arrastradas hasta una profundidad demasiado grande dentro del tubo ni siquiera con una fuerte acción de tracción.

Es importante también que se tire del dispositivo hacia dentro del tubo de inserción en una dirección correcta, es decir, paralela al eje del tubo de inserción, de modo que no resulten dañados el bucle, el resto del cuerpo o la cuerda o cuerdas. Si se tira del dispositivo en el tubo de inserción o hacia el émbolo en un ángulo o posición erróneos, los bordes del tubo de inserción dañarán fácilmente el bucle o el cuerpo de IUS. En el peor de los casos, el dispositivo se atascará en el tubo de inserción. Si se continúa tirando y el dispositivo no gira hasta la posición correcta, la cuerda o cuerdas cortarán finalmente el bucle o el cuerpo, después de lo cual ya no se pueden utilizar el dispositivo y el insertador. Además, después de que el dispositivo se haya insertado en el útero, se han de soltar las cuerdas en un momento justo de modo que la extracción del insertador no expulse el IUS o lo mueva apartándolo de la posición correcta.

La patente europea EP 1 691 740 se refiere a un insertador con el cual se puede asegurar el posicionamiento correcto y la rigidez direccional correcta del dispositivo en el insertador antes de la inserción y durante ella, por ejemplo configurando el extremo delantero del émbolo de tal modo que el IUS adopte una configuración constante especificada cuando se le arrastra hacia dentro del tubo de inserción. El IUS no será así retorcido durante su inserción.

La patente europea EP 798 999 se refiere a un insertador que permite también el posicionamiento correcto de un IUS en los casos en los que el miembro alargado de un dispositivo de forma de T contiene material activo, lo que implica un diámetro mayor que el de un miembro alargado de un IUD con alambre de cobre. El insertador comprende un émbolo, un mango fijado al émbolo, una cuerda para la retirada del IUS, una hendidura en el extremo del mango para bloquear la cuerda o cuerdas de tal manera que el IUS se mantenga inmóvil con relación al émbolo, y un tubo de inserción alrededor del émbolo. El IUS es arrastrado hacia dentro del tubo de inserción empujando el tubo sobre el dispositivo o tirando de los hilos de retirada después de que los hilos sean bloqueados manualmente en la hendidura. El movimiento relativo del émbolo y el tubo protector es restringido por un miembro de tope o unos miembros de tope para cerciorarse de que se ha conseguido la configuración correcta del IUS. Los miembros de tope aseguran que el borde frontal del tubo de inserción sea detenido en una configuración en la que las puntas semiesféricas de las alas de la T permanecen parcialmente sin cubrir por el tubo de inserción, pero, no obstante, las alas permanecen presionadas una contra otra. El insertador supera muchos de los problemas encontrados con los insertadores convencionales, pero los miembros de tope tienen que ser manejados y la cuerda o cuerdas necesitan todavía ser manualmente manipuladas y bloqueadas.

La solicitud de patente internacional WO 2010/031900 se refiere a un insertador que contiene una corredera móvil dispuesta en una abertura longitudinal del mango, un émbolo macizo fijado al mango, un tubo de inserción dispuesto alrededor del émbolo, con su segundo extremo fijado a la corredera, y un medio para bloquear reversiblemente el sistema intrauterino con relación al émbolo a través de una cuerda de retirada del sistema intrauterino. El medio de bloqueo está fijado al mango y es controlable por la corredera y/o el tubo de inserción.

Objeto y sumario de la invención

Un objeto de la invención consiste en proporcionar un insertador sencillo y fácil de utilizar para el posicionamiento de un sistema intrauterino en el útero y un kit que comprende un sistema intrauterino y dicho insertador. Un objeto de la invención consiste particularmente en proporcionar un insertador y un kit con los cuales, durante el proceso de inserción, no se necesite ninguna manipulación manual de las cuerdas o del IUS. Un objeto de la invención consiste especialmente en proporcionar un insertador en el que el movimiento relativo del tubo de inserción pueda ser más corto en comparación con los insertadores previos, ya que esto conduciría a una inserción más precisa y minimizaría la posibilidad de que el IUS se atascara en el tubo de inserción.

Otro objeto de la invención consiste en proporcionar un insertador que comprende un medio de bloqueo para bloquear reversiblemente el sistema intrauterino con relación al émbolo a través de una cuerda o cuerdas de retirada del sistema intrauterino, estando fijado dicho medio de bloqueo al émbolo móvil.

Un insertador típico para un sistema intrauterino según la presente invención comprende

- un mango dotado de una abertura longitudinal en su primer extremo, teniendo dicha abertura un eje longitudinal paralelo al eje longitudinal del insertador, un primer extremo y un segundo extremo,
- una corredera móvil dispuesta en dicha abertura longitudinal y dotada de un primer extremo y un segundo extremo,

- un émbolo móvil,

- un tubo de inserción dispuesto alrededor del émbolo y dotado de un primer extremo y un segundo extremo, con su segundo extremo fijado a la corredera,

5 - un medio de bloqueo para bloquear reversiblemente el sistema intrauterino con relación al émbolo a través de una cuerda de retirada del sistema intrauterino, estando fijado dicho medio de bloqueo al émbolo y siendo controlable por al menos una parte o una extensión de la corredera y/o del tubo de inserción o del mango.

10 Un insertador típico según esta invención comprende, además, un medio de movimiento (18) que comprende una parte de rotación (19) dispuesta para girar alrededor de un eje de rotación que es perpendicular al eje longitudinal del insertador, estando dispuesta la parte de rotación (19) en conexión funcional con el émbolo (2) y con la corredera (5) de tal manera que el movimiento de la corredera (5) genere un movimiento simultáneo del émbolo (2) y del tubo de inserción (6) a lo largo del eje longitudinal del insertador, en direcciones opuestas.

La presente invención se refiere también a un kit que comprende un sistema intrauterino y un insertador según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

15 El insertador según esta invención comprende así al menos un elemento interconectado en al menos un punto a un medio o miembro que puede pivotar, girar o rotar con respecto al eje longitudinal del mango y el insertador de una manera tal que el movimiento de la corredera genere así el movimiento del tubo de inserción y el émbolo al mismo tiempo, pero en direcciones opuestas, por pivotamiento, giro o rotación de la parte de rotación. El movimiento de la corredera provoca también la liberación de la cuerda o cuerdas de retirada del sistema intrauterino tan pronto como el IUS haya sido correctamente posicionado en el útero. Así, con la presente invención no se necesita ninguna manipulación manual de las cuerdas como tales, lo que incrementa la precisión y la higiene del procedimiento de inserción. Un experto en la materia es fácilmente capaz de diseñar dispositivos de esta clase y se darán algunos ejemplos en relación con los dibujos.

20 El eje de rotación de la parte de rotación es perpendicular al eje longitudinal del insertador, pero también preferiblemente perpendicular al plano que comprende el eje longitudinal del insertador y que define el plano principal del insertador. El eje de rotación puede ser también, por ejemplo, perpendicular a la pared lateral del insertador y estar así comprendido en el plano anteriormente mencionado.

El kit más preferido que comprende un insertador y un sistema intrauterino según la presente invención es tal que

- el insertador es acorde con la presente invención,

30 - el sistema intrauterino comprende un componente terapéutico y un bastidor, estando conectado el componente terapéutico al bastidor en al menos un punto y

- en la posición de partida original la parte inferior del bastidor y/o del componente terapéutico está dispuesta al menos parcialmente dentro del primer extremo del tubo de inserción y el resto del bastidor y/o del componente terapéutico está principalmente dispuesto fuera del primer extremo del tubo de inserción.

35 En lo que sigue se discuten varias realizaciones diferentes de la presente invención, tanto del insertador como del kit. La información dada se aplica *mutatis mutandis* tanto al insertador como al kit. Por tanto, la invención proporciona un insertador fácil de usar y un kit que comprende el dispositivo y el insertador, mediante los cuales se necesitan solamente unos pocos pasos sencillos para prepararlos para la inserción y para instalar, posicionar y liberar con seguridad un sistema intrauterino dentro del útero de modo que no se necesite ninguna manipulación manual de la cuerda o cuerdas de retirada o del propio IUS.

40 En la presente descripción y reivindicaciones se entienden típicamente por primeros extremos los extremos que están más cerca del útero durante la inserción del sistema intrauterino. Los segundos extremos son los extremos opuestos a los primeros extremos. Además, se utilizan los términos IUS o IUD cuando se describe la realización preferida de la presente invención, pero éstos no han de interpretarse como limitativos de las reivindicaciones. El término cuerda de retirada significa una o más cuerdas fijadas al IUS y utilizadas para retirar el sistema una vez que éste alcanza el final de su tiempo de uso. Puede haber así una o más de estas cuerdas, y este término abarca también cuerdas que no se utilicen para la retirada, sino para el bloqueo del dispositivo durante su inserción.

45 Según una realización de la invención, la corredera comprende una parte longitudinal, el medio de movimiento comprende una parte de movimiento longitudinal que es esencialmente paralela a la parte longitudinal, y la parte longitudinal y la parte de movimiento están dispuestas en una conexión funcional con la parte de rotación.

Según otra realización, al menos una de entre la parte longitudinal y la parte de movimiento tiene la forma de una

cremallera y la parte de rotación tiene la forma de una rueda dentada.

El insertador según la invención es adecuado para el posicionamiento de dispositivos intrauterinos y sistemas intrauterinos dotados de diferentes tamaños y formas, en tanto éstos puedan manejarse para introducir el tubo de inserción con ayuda de disposiciones apropiadas.

- 5 Así, el bastidor puede tener, por ejemplo, una forma de T, 7 o S, o la forma se selecciona del grupo que comprende las formas anular, circular, ovalada, espiral, toroidal, triangular, poligonal, forma de almendra, forma de escudo o forma de rombo. El bastidor está hecho preferiblemente de un material elástico, tal como una composición elastómera. El bastidor puede incluir, por ejemplo como material de núcleo, una fibra o alambre delgados hechos de un polímero o metal adecuado, por ejemplo de un material con memoria de forma u otro material adecuado que sea
10 suficientemente elástico para permitir la inserción, es decir que se colapse durante la inserción a través del canal cervical, pero que vuelva a su forma original una vez colocado en su sitio dentro del útero.

El componente terapéutico es un componente capaz de inducir un efecto terapéutico, por ejemplo liberando un agente activo tal como iones de cobre u hormonas.

- 15 Según una realización de la invención, el componente terapéutico se selecciona del grupo que consta de un reservorio para un agente activo, un alambre metálico o un manguito o una combinación de ellos. Por ejemplo, el reservorio puede consistir esencialmente en un elastómero que comprenda un agente o agentes terapéuticamente activos, y el alambre metálico o el manguito pueden estar hechos de cobre.

- 20 Según otra realización de la invención, el reservorio del sistema intrauterino consiste esencialmente en un elastómero que comprende un agente o agentes terapéuticamente activos. El reservorio es conocido en la técnica y puede ser, por ejemplo, como el descrito en los documentos WO 2003/017971, US 6,056,976, US 6,299,027 o WO 00/00550.

- 25 El elastómero puede ser, por ejemplo, una composición elastómera que comprenda un elastómero basado en siloxano, un poliuretano termoplástico, un elastómero de poliuretano termoplástico, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, un elastómero basado en poliolefina, un poliuretano termoplástico que contiene silicona, o una mezcla de al menos dos de éstos. El reservorio puede ser también de un tipo de núcleo y membrana, en donde ambas partes están hechas preferiblemente de una composición elastómera, igual o diferente.

Según otra realización de la invención, el componente terapéutico está conectado al bastidor en al menos un punto.

- 30 El sistema intrauterino comprende unas cuerdas de retirada, localización o detección del sistema. Puede comprender también al menos un medio realzador de imagen para mejorar la detección y/o localización del sistema. El medio realzador de imagen puede seleccionarse, por ejemplo, dentro del grupo consistente en un revestimiento de metal inerte sobre al menos parte del cuerpo del sistema intrauterino, insertos de metal inertes, pinzas, anillos o manguitos posicionados fijamente sobre el cuerpo del sistema intrauterino, polvo o partículas metálicos o ferromagnéticos o sales adecuadas de metal o metal alcalino mezcladas durante el paso de formulación con las
35 materias primas del bastidor, la matriz de núcleo o la membrana del sistema intrauterino, y una copa, conector, adaptador, abrazadera, manguito o sujetador metálicos fijados en una posición adecuada sobre el bastidor, que pueden utilizarse también para anclar o unir el componente terapéutico al bastidor.

- 40 Según una realización de la invención, el primer extremo de la abertura y el primer extremo de la corredera forman un primer par de miembros de tope, y el segundo extremo de la abertura y el segundo extremo de la corredera forman un segundo par de miembros de tope. El primer par de miembros de tope indica así el momento en que el sistema intrauterino se ha retraído en el tubo de inserción y el segundo par de miembros de tope indica el momento en el que sistema intrauterino está fuera del tubo de inserción y se han soltado las cuerdas.

- 45 El mango del insertador puede tener muchas formas y está diseñado para manipular fácilmente el insertador utilizando una sola mano. Una parte del mango comprende una abertura que tiene un primer extremo y un segundo extremo y que corre en la dirección longitudinal del émbolo. El mango tiene también en su primer extremo un canal en el que se pueden deslizar el tubo de inserción y el émbolo en la dirección longitudinal. En el segundo extremo, es decir, el extremo distal (alejado del útero), el tubo de inserción está fijado a la corredera o a un medio que puede utilizarse para mover la corredera y que forma preferiblemente al menos parte de la corredera. Con respecto a la configuración de partida, la superficie frontal de dicho medio y la superficie en el primer extremo de la abertura (el extremo dirigido hacia el IUS) forman conjuntamente el primer par de miembros de tope. Empujando simplemente la
50 corredera o el medio para mover la corredera hacia delante en la abertura, la disposición de corredera y el tubo de inserción fijado a ella se moverán hacia el primer extremo de la abertura y al mismo tiempo el émbolo se moverá hacia atrás en dirección al segundo extremo de la abertura. La distancia de separación del tubo de inserción y el émbolo corresponde sustancialmente a la longitud del IUS ensamblado para su inserción (que, por ejemplo para un dispositivo de forma de T, es mayor que la longitud cuando el sistema está en su posición "libre" y corresponde aproximadamente a la longitud de la parte longitudinal más la longitud del ala). Éste puede llamarse también el estado comprimido del IUS. Debido a que la cuerda o cuerdas y el IUS permanecen inmóviles todo el tiempo, el IUS
55

está retraído en el tubo de inserción. Cuando se ha posicionado el IUS en el útero, se tirará de la corredera hacia atrás, lo que hace que el tubo de inserción se mueva hacia atrás en dirección al segundo extremo del mango y el émbolo se mueva hacia delante en dirección al útero. Se tira de la corredera hasta que el segundo par de miembros de tope se apoyen uno en otro, y en esta fase se desbloquearán las cuerdas de retirada y se liberará el IUS.

- 5 La abertura longitudinal del mango puede ser bastante estrecha y no necesita estar posicionada simétricamente en el mango y con respecto al eje longitudinal.

El émbolo es ventajosamente hueco o tiene un surco o un ánima que corre en la dirección axial, permitiendo así que la cuerda o cuerdas se coloquen o se deslicen libremente en el mismo, sin riesgo alguno de que queden atascadas entre el émbolo y el tubo de inserción. El primer extremo, es decir, el extremo delantero del émbolo, está configurado de preferencia adecuadamente para tener, por ejemplo, una muesca, una indentación, un ojete, un embudo o un surco para adaptarlo al extremo inferior del sistema intrauterino y permitir el posicionamiento óptimo y seguro del sistema intrauterino sobre el émbolo.

10

Según una realización de la invención, el primer extremo del tubo de inserción comprende al menos una ranura de bastidor para recibir el bastidor del sistema intrauterino. Las ranuras de bastidor son preferiblemente paralelas al eje longitudinal del tubo de inserción, pero pueden ser también no paralelas al mismo. Las ranuras de bastidor son de preferencia lo suficientemente estrechas como para mantener el IUS en su sitio y están diseñadas para facilitar el estiramiento/compresión del bastidor durante el primer paso de inserción cuando se tira del IUS hacia dentro del tubo de inserción.

15

Las partes delanteras (partes dirigidas hacia el útero) del émbolo y el tubo de inserción pueden ser rectas o curvas para adaptarse a la anatomía del útero. Preferiblemente, estas partes están hechas de un material suficientemente flexible a fin de evitar la perforación del útero.

20

El mecanismo de corredera está preferiblemente dentro del mango y comprende al menos un elemento, por ejemplo un elemento alargado, que puede moverse en la dirección longitudinal del émbolo. Según una realización de la invención, la corredera comprende un medio para mover la corredera, que preferiblemente es parte de la corredera, y el tubo de inserción fijado a la corredera o a dicho medio. Según otra realización de la invención, la corredera comprende al menos dos elementos, preferiblemente paralelos, que están interconectados en al menos un punto por un medio o miembro capaz de pivotar o girar con respecto al eje longitudinal del mango y, por tanto, capaz de generar el movimiento simultáneo del tubo de inserción y el émbolo. El al menos un elemento y el medio o miembro de interconexión comprenden, por ejemplo, una cremallera y una rueda dentada.

25

El mango comprende preferiblemente uno o más medios para guiar o conectar los elementos de la corredera y facilitar el correcto movimiento de la corredera y/o el émbolo, por ejemplo un soporte, un hombro, un sujetador, una silleta, un surco o una ranura. La corredera, el medio para mover la corredera o el tubo de inserción o el mango comprenden preferiblemente al menos un elemento estructural, por ejemplo una extensión, que es capaz de generar el funcionamiento necesario del medio de bloqueo para liberar la cuerda o cuerdas previamente bloqueadas cuando la corredera está en la posición trasera, es decir, cuando los miembros de tope del segundo par de ellos se apoyan uno en otro.

30

35

El medio de bloqueo es cualquier disposición que inmovilice la cuerda o cuerdas de retirada para mantener el IUS en una posición estable con respecto al émbolo y que, inducido por el movimiento de la corredera o del medio para mover la corredera o el tubo de inserción o el propio émbolo, libere automáticamente la cuerda o cuerdas después de la inserción para liberar el IUS. En particular, la invención se refiere a un medio de bloqueo que comprende un objeto capaz de impedir y/o permitir reversiblemente el movimiento de la cuerda o cuerdas por movimiento o pivotamiento al menos parcial desde la posición original, por ejemplo por rotación alrededor de un árbol o un eje, y fijado vertical u horizontalmente al émbolo. El objeto puede tener varias formas y puede ser, por ejemplo, redondo o de forma de varilla, cuneiforme, poligonal o rectangular con esquinas redondeadas o afiladas. La superficie del objeto comprende preferiblemente una o más extensiones que tienen un tamaño y forma variables, por ejemplo un botón, un nervio o un interruptor.

40

45

Cuando el mecanismo de corredera o el tubo de inserción se está moviendo hacia atrás o el émbolo se está moviendo hacia delante, en un punto adecuado una parte o una extensión del mango, la corredera o el tubo de inserción es presionada contra al menos una extensión del objeto, cambiando así su orientación con relación a la posición original en una medida suficiente para causar la liberación de la cuerda o cuerdas. Preferiblemente, el objeto tiene una ranura o una picadura a través de la cual corren la cuerda o cuerdas. El medio de bloqueo puede comprender también al menos una contraparte contra la cual la cuerda o cuerdas son presionadas por el objeto y son así reversiblemente inmovilizadas en la posición de bloqueo. La contraparte tiene una forma adecuada adaptada para ajustarse a al menos alguna parte de la superficie del cuerpo. Se pueden utilizar una extensión o extensiones del objeto para mantener el objeto y la contraparte en una configuración fija hasta que deba liberarse el IUS. La contraparte tiene preferiblemente un diseño adecuado para mantener la cuerda o cuerdas en la dirección apropiada, por ejemplo una ranura o una picadura a través de la cual corren la cuerda o cuerdas. Además, el objeto y dicha al

50

55

menos una contraparte tienen preferiblemente una longitud y diámetro adecuados para encajar dentro del mango.

Por tanto, según una realización de la invención, el medio de bloqueo comprende

- una parte principal,
 - una primera extensión de la parte principal que tiene una superficie de apoyo,
 - 5 - una contraparte adaptada para formar un bloqueo junto con la parte principal,
- en donde el medio de bloqueo está montado de forma giratoria sobre el émbolo.

El medio de bloqueo puede estar montado de forma giratoria sobre el émbolo, por ejemplo a través de la parte principal.

- 10 Según otra realización de la invención, la parte principal comprende una abertura o una ranura en una dirección longitudinal a través de esencialmente todo el diámetro de la parte principal, adaptada para recibir al menos una cuerda de retirada del sistema intrauterino.

Según otra realización más de la invención, el medio de bloqueo comprende

- una parte principal,
- una primera extensión de la parte principal que tiene una superficie de apoyo,
- 15 - una segunda extensión de la parte principal que tiene una forma semejante a una cuña,
- una contraparte,

en donde la segunda extensión está adaptada para formar un bloqueo junto con la contraparte y el medio de bloqueo está montado de forma giratoria sobre el émbolo.

- 20 El medio de bloqueo está así montado sobre el émbolo del insertador. Según una realización de la invención, la parte principal tiene esencialmente la forma de un cilindro o es de forma circular o de cualquier otra forma adecuada.

Según una realización de la invención, la corredera comprende una extensión adaptada para apoyarse en la superficie de apoyo de la primera extensión de la parte principal del medio de bloqueo.

- 25 Según otra realización de la invención, el medio de bloqueo comprende una parte principal que incluye una primera extensión y una segunda extensión dispuestas, en su posición inicial, de modo que estén esencialmente en contacto una con otra para formar un bloqueo, y en donde la corredera, una parte de la corredera, el tubo de inserción o una parte del tubo de inserción están dispuestos para penetrar en la parte principal del medio de bloqueo a fin de separar las extensiones primera y segunda una de otra.

Según otra realización más de la invención, el medio de bloqueo comprende

- 30 - una primera parte de bloqueo y una segunda parte de bloqueo montadas de forma móvil sobre el émbolo y dispuestas, en su posición inicial, para estar esencialmente en contacto una con otra a fin de formar un bloqueo, y
- un primer saliente y un segundo saliente dispuestos en un lugar seleccionado del grupo consistente en la superficie interior del tubo de inserción, la superficie exterior del tubo de inserción, la superficie interior de la corredera y la superficie exterior de la corredera,

- 35 en donde los salientes primero y segundo están dispuestos para mover las partes de bloqueo primera y segunda hasta una segunda posición cuando se mueve el tubo de inserción.

- 40 El medio de bloqueo podría ser también soldadura, encolado, corte, anudado o adherencia. Las cuerdas pueden fijarse así, por ejemplo, al cuerpo del émbolo por soldadura (por ejemplo por calentamiento), pegado con cola o fijación con un agente adhesivo (tal como una pegatina). La corredera, por ejemplo, liberaría entonces la fijación en una etapa correcta cuando haya que liberar el IUS. Otras opciones podrían ser un nudo u otro impedimento mecánico cuando la ranura prevista para las cuerdas sea más grande en la posición de liberación. La corredera podría comprender también una cuchilla que corte las cuerdas soltándolas del émbolo.

Es evidente para un experto en la materia que, según la descripción anterior, el medio de bloqueo puede ser de cualquier otra clase que las específicamente listadas más arriba, así como una combinación de cualquiera de las realizaciones y características descritas anteriormente.

- 45 El insertador según la presente invención puede comprender así también un medio de bloqueo para bloquear

reversiblemente el sistema intrauterino con relación al émbolo, siendo controlable dicho medio de bloqueo por la corredera y/o el tubo de inserción o el propio émbolo. Esto significa que el medio de bloqueo puede ser controlado también por una parte de la corredera y/o del tubo de inserción y/o del mango, tal como una extensión de uno, dos o todos ellos. El mango puede comprender también un medio para controlar el medio de bloqueo. El bloqueo reversible del sistema intrauterino puede conseguirse bloqueando la cuerda o cuerdas de retirada del sistema intrauterino de tal manera que el dispositivo permanezca inmóvil con relación al émbolo durante los pasos necesarios antes de la inserción y durante ella, pero sea liberado automáticamente tan pronto como se haya posicionado correctamente el IUS en el útero, es decir, en la posición en la que el segundo extremo de la corredera y el segundo extremo de la abertura del mango se apoyan uno en otro. Por tanto, no se necesita ninguna manipulación manual de las cuerdas como tales, lo que incrementa la seguridad y la higiene y elimina la posibilidad de errores cometidos por el usuario.

Según otra realización de la invención, el insertador comprende, además, una brida dispuesta en el tubo de inserción. Esta brida puede ajustarse para que corresponda a la profundidad del útero a fin de posicionar correctamente el dispositivo durante su inserción.

La invención se refiere, además, a un kit que comprende un sistema intrauterino y un insertador según la presente invención. El sistema intrauterino puede ser cualquier dispositivo conocido en la técnica, en tanto éstos puedan manejarse para introducir el tubo de inserción mediante disposiciones apropiadas. Naturalmente, cualesquiera detalles y realizaciones listados anteriormente se aplican *mutatis mutandis* al kit según la invención.

La presente invención se refiere también a un método para posicionar un sistema intrauterino en un útero de una paciente, en donde el método utiliza un insertador según la presente invención. El método comprende los pasos de

- mover la corredera hacia el primer extremo de la abertura hasta que dicho primer extremo de la abertura esté en contacto con el primer extremo de la corredera, en cuyo punto el sistema intrauterino está sustancialmente dentro del tubo de inserción,

- introducir el insertador en el útero de la paciente hasta que el sistema intrauterino esté en una profundidad y posición correctas,

- mover la corredera hacia el segundo extremo de la abertura hasta que dicho segundo extremo de la abertura esté en contacto con el segundo extremo de la corredera, en cuyo punto el sistema intrauterino se libera del insertador, y

- retirar el insertador del útero de la paciente.

El método contiene ventajosamente, en su comienzo, los pasos adicionales de sondear el útero utilizando una sonda y ajustar la brida de manera correspondiente para mostrar la profundidad de inserción correcta.

Se da seguidamente un ejemplo del método para posicionar el sistema intrauterino. Para insertar el IUS se necesitan solamente unos pocos pasos. Cuando se abre el envase estéril, el IUS está en una configuración correcta con respecto al insertador y no hay necesidad de alinear el bastidor del dispositivo. El IUS está posicionado en el extremo delantero del émbolo, apoyándose el extremo inferior del IUS en la punta del émbolo y estando de preferencia parcialmente dentro del tubo de inserción, mientras que la mayor parte del IUS permanece fuera del tubo de inserción y el bastidor está en su configuración expandida para impedir la fatiga. La cuerda o cuerdas de retirada fijadas al IUS, que corren en el surco del émbolo y que terminan en el extremo del émbolo, están inmovilizadas por el medio de bloqueo para mantener el IUS en una posición constante y correcta hasta que sea finalmente liberado en el útero.

Seguidamente, se sujeta firmemente el mango y se empuja la corredera hacia el IUS hasta que se junten los miembros de tope del primer par de éstos, deteniendo así el movimiento del tubo de inserción y el émbolo. En este momento el IUS está sustancialmente dentro del tubo de inserción a una profundidad correcta y listo para su inserción. La distancia de separación del tubo de inserción y el émbolo, a partir de la posición preliminar, corresponde sustancialmente a la longitud comprimida de la parte del IUS situado originalmente dentro del tubo de inserción.

Se introduce el insertador en el útero hasta que el IUS esté en la posición correcta, la cual se determina de antemano utilizando una sonda. Seguidamente, se retrae la corredera completamente hacia el segundo extremo del mango hasta que se junten los miembros de tope del segundo par de éstos. En este momento, se desbloquean las cuerdas de retirada y se libera el IUS en el útero. Finalmente, se extrae el insertador.

Como se ha mencionado, los dispositivos intrauterinos y los sistemas de administración de la técnica anterior se ensamblan usualmente junto con un insertador de modo que el dispositivo esté en la forma expandida y completamente fuera del insertador para impedir la fatiga del material del bastidor. Para prepararlo para la inserción, el IUS necesita ser arrastrado primero dentro del tubo de inserción, y esto ha de hacerse en un ángulo y posición correctos con respecto a la punta del insertador, ya que, en caso contrario, los bordes del tubo de inserción dañarán

el bucle y posiblemente se puede retorcer también el cilindro de fármaco o el bastidor. Esto a su vez puede hacer que el dispositivo se atasque en el insertador. Si no gira el bucle hasta una posición correcta y se continúa todavía la acción de tracción, la cuerda de retirada cortará el bucle y el dispositivo ya no puede utilizarse.

5 El insertador según esta invención comprende un medio de bloqueo para bloquear reversiblemente el sistema uterino con relación al émbolo a través de una cuerda o cuerdas de retirada del sistema intrauterino, estando fijado dicho medio de bloqueo al émbolo móvil. En la posición de partida original la parte inferior del bastidor y/o del componente terapéutico está al menos parcialmente dispuesta dentro del primer extremo del tubo de inserción y el IUS es así paralelo al eje del émbolo y del tubo de inserción. Las cuerdas de retirada están bloqueadas para mantener el IUS inmovilizado con respecto al émbolo. El proceso de inserción y el manejo de las cuerdas de retirada se realizan solamente moviendo la corredera. Estos hechos asegurarán todos juntos que el IUS se retraiga dentro del tubo de inserción en un ángulo correcto y en una dirección paralela al eje longitudinal del émbolo y del tubo de inserción, dando así como resultado un método seguro y preciso para retraer el IUS en el insertador, así como para posicionar el IUS y liberarlo de una manera correcta en el útero.

15 El uso del mecanismo de corredera con dos posiciones operacionales bien distintas conduce a un método preciso y directo para controlar el movimiento y la liberación del IUS y el procedimiento de inserción como un todo. El funcionamiento accionado por corredera junto con el medio de bloqueo obvia la manipulación manual de la cuerda o cuerdas de retirada, reduciendo así el riesgo de daño del dispositivo, así como el riesgo de contaminación o daño por las manos del operador. Además, dado que la corredera es capaz de generar el movimiento del tubo de inserción y del émbolo al mismo tiempo, pero en direcciones opuestas, el movimiento relativo del tubo de inserción durante los pasos de inserción será más corto en comparación con insertadores anteriores, lo que aumenta la precisión de la inserción y minimiza la posibilidad de que el IUS se atasque en el tubo de inserción.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una vista general de conjunto de un insertador según la invención.

25 Las figuras 2A, 2B y 2C ilustran un principio de funcionamiento de un insertador según una realización de la invención.

La figura 3 ilustra una realización del medio de movimientos según la presente invención.

Las figuras 4A y 4B ilustran un medio de bloqueo según una realización de la invención.

Las figuras 5A y 5B ilustran un medio de bloqueo según otra realización de la invención.

Las figuras 6A y 6B ilustran un medio de bloqueo según otra realización más de la invención.

30 Las figuras 7A y 7B ilustran un medio de bloqueo según una realización adicional de la invención.

Descripción detallada del dibujo

En la descripción siguiente el término corredera y el número de referencia correspondiente se utilizan para designar tanto el propio mecanismo de corredera como el medio para mover la corredera fijado a dicha corredera. Por tanto, el término corredera se utiliza por conveniencia de lectura.

35 La figura 1 ilustra una vista general de conjunto de un insertador según la invención. El insertador comprende un mango 3, un émbolo 2, una corredera 5 y un tubo de inserción 6 alrededor del émbolo, estando fijado el segundo extremo del tubo de inserción a la corredera o al medio para mover la corredera. El insertador comprende también un medio para bloquear reversiblemente la cuerda o cuerdas (no mostradas) de tal manera que el IUS permanezca inmóvil con relación al émbolo durante los pasos necesarios antes de la inserción y durante ésta, y para liberar nuevamente la cuerda o cuerdas y el IUS después de que éste haya sido insertado. El insertador comprende, además, una abertura 8 en una parte del mango, un canal 9 en el que el tubo de inserción y el émbolo se deslizan en la dirección longitudinal, y una brida 4 que puede ajustarse de modo que la distancia al primer extremo del tubo de inserción corresponda a la profundidad del útero.

45 El mango 3 tiene una abertura 8 dotada de un primer extremo 8a y un segundo extremo 8b, cuya abertura corre en la dirección del émbolo 2. La superficie del primer extremo 5a de la corredera 5 y la superficie en el primer extremo 8a de la abertura 8 forman conjuntamente un primer par de miembros de tope, y la superficie del segundo extremo 5b de la corredera 5 y la superficie en el segundo extremo 8b de la abertura 8 forman conjuntamente un segundo par de miembros de tope. Cuando se inserta el IUS, la corredera puede moverse hacia delante hasta que la superficie 8a y 5a hacen contacto una con otra, y hacia atrás hasta que las superficies 5b y 8b hacen contacto una con otra. El medio de bloqueo está dispuesto sobre el émbolo dentro del mango 3 y, por tanto, no es visible.

Las figuras 2A, 2B y 2C ilustran un principio de funcionamiento de un insertador según una realización de la

invención.

La figura 2A ilustra un insertador y un IUS 1 que tiene un bastidor triangular en una configuración como la que éstos tienen en un envase esterilizado. El IUS está colocado en el primer extremo (es decir, el extremo frontal, o sea, el extremo de entrada en el útero) del insertador de modo que la parte inferior del dispositivo esté parcialmente dentro del tubo de inserción 6, con la punta inferior del dispositivo apoyándose en el extremo del émbolo (mostrado con el número de referencia 2a). El medio para mover la corredera 5 está en la posición de partida o inicial, y la cuerda o cuerdas de retirada dentro del insertador están apretadas y bloqueadas por el medio de bloqueo (no mostrado en la figura).

La figura 2B ilustra el primer paso del procedimiento de inserción en el que el IUS se retrae dentro del tubo de inserción. Mientras se sujeta el mango 3, se mueve la corredera hacia el IUS hasta que la superficie 5a se apoye en la superficie 8a de la abertura 8 del mango 3, deteniendo así el movimiento de la corredera. Cuando se mueve la corredera, el tubo de inserción se mueve hacia adelante y al mismo tiempo el émbolo se mueve hacia atrás. La distancia en que se moverán el émbolo y el tubo de inserción uno con relación a otro ha sido diseñada sustancialmente para que corresponda la longitud del IUS ensamblado para su inserción (como se explica anteriormente).

La figura 2C ilustra el procedimiento para liberar el IUS. El insertador en la configuración según la figura 2B se introduce en el útero hasta que el IUS esté en la localización correcta. El IUS es liberado del tubo de inserción manteniendo estacionario el insertador y retrayendo la corredera hacia atrás hasta que la superficie 5b de la corredera se apoye en la superficie 8b de la abertura 8 del mango 3. Cuando se mueve la corredera, el tubo de inserción se moverá hacia atrás y simultáneamente el émbolo se moverá hacia adelante. En cierto punto, es decir, cuando los segundos miembros de tope 5b y 8b se apoyan uno en otro, el IUS está sustancialmente fuera del tubo de inserción y al menos una parte o una extensión de la corredera y/o del tubo de inserción o del mango hace contacto con el medio de bloqueo, liberando así la cuerda o cuerdas. La distancia total en que pueden moverse el émbolo y el tubo de inserción ha sido seleccionada para indicar claramente el momento en el que el IUS ha sido completamente liberado del tubo de inserción, y corresponde así a la longitud del IUS insertado en su estado comprimido.

La figura 3 ilustra una realización del medio de movimiento según la presente invención. En esta figura el medio de movimiento (18) se muestra comprendiendo una parte de rotación (19) dispuesta para girar alrededor de un eje de rotación que es perpendicular al eje longitudinal del insertador (aquí el eje perpendicular a la superficie del papel) y una parte de movimiento longitudinal (21). Por otra parte, el medio de movimiento (18) está concebido para mover el émbolo (2) y el tubo de inserción (6) simultáneamente a lo largo del eje longitudinal y del insertador, en direcciones opuestas, y está así en conexión funcional con el émbolo (2) y con la corredera (5). Además, la corredera (5) comprende una parte longitudinal (20) que es esencialmente paralela a la parte longitudinal (21) de la parte de movimiento, y estas dos partes (20) y (21) están dispuestas en una conexión funcional con la parte de rotación (19).

Las figuras 4A y 4B ilustran un medio de bloqueo según una realización de la invención. El medio de bloqueo está dispuesto preferiblemente dentro del mango 3, sobre la superficie del émbolo. El medio de bloqueo se utiliza para inmovilizar y liberar la cuerda o cuerdas del IUS.

La figura 4A ilustra un medio de bloqueo según una realización de la invención que comprende una parte principal 11 que tiene esencialmente la forma de un cilindro y que comprende una abertura 12 a su través en una dirección longitudinal. La cuerda o cuerdas 7 del IUS atraviesan la abertura 12. La parte principal 11 está rotativamente montada sobre el émbolo, sobre un árbol o sobre un eje (no mostrado). El medio de bloqueo comprende también una contraparte 13 de tal manera que en la posición de bloqueo la cuerda o cuerdas estén inmovilizadas entre la contraparte y la parte principal. La contraparte tiene así una forma adecuada adaptada para acomodarse a una parte de la superficie de la parte principal. Cuando la corredera se mueve hacia atrás, en un punto adecuado una parte o una extensión de la corredera, del tubo de inserción o del mango es presionada contra la extensión 11a de la parte principal 11, girándola así en grado suficiente para liberar la cuerda o cuerdas, como se muestra en la figura 4B.

Las figuras 5A y 5B ilustran un medio de bloqueo según otra realización de la invención. La figura 5A ilustra un objeto similar al presentado en la figura 4A, pero teniendo una construcción diferente de la extensión 11a.

Las figuras 6A y 6B ilustran un medio de bloqueo según otra realización más de la invención. Ésta es una vista lateral de un medio de bloqueo que tiene una parte principal 14 de configuración cilíndrica que comprende dos extensiones 14a y 14b. La parte principal 14 puede girar alrededor de un árbol o un eje 16 fijado al émbolo. El medio de bloqueo comprende también una contraparte 15 de tal manera que la cuerda o cuerdas 7 estén inmovilizadas entre la contraparte 15 y la extensión 14b. La contraparte 15 tiene una forma adecuada adaptada para acomodarse a una parte de la superficie de la extensión 14b. Cuando la corredera se mueve hacia atrás, en un punto adecuado una parte o una extensión de la corredera, del tubo de inserción o del mango es presionada contra la extensión 14a, girándola así en grado suficiente para liberar la cuerda o cuerdas, como se muestra en la figura 6B.

Las figuras 7A y 7B ilustran un medio de bloqueo según una realización adicional de la invención. El medio de

bloqueo 17 comprende dos extensiones 17a y 17b para inmovilizar las cuerdas, como se muestra en la figura 7A. Cuando la corredera 5 se mueve hacia atrás, en un punto adecuado una parte o una extensión de la corredera, del tubo de inserción o del mango penetra en el medio de bloqueo para expandir al menos parcialmente el medio en grado suficiente para separar las extensiones 17a y 17b y liberar las cuerdas, como se muestra en la figura 7B.

5

REIVINDICACIONES

1. Un insertador para un sistema intrauterino, que comprende
- un mango (3) dotado de una abertura longitudinal (8) en su primer extremo, teniendo dicha abertura (8) un eje longitudinal paralelo al eje longitudinal del insertador, un primer extremo (8a) y un segundo extremo (8b),
- 5
- una corredera móvil (5) dispuesta en dicha abertura longitudinal (8) y dotada de un primer extremo (5a) y un segundo extremo (5b),
 - un émbolo móvil (2),
 - un tubo de inserción (6) dispuesto alrededor del émbolo (2) y dotado de un primer extremo y un segundo extremo, con su segundo extremo fijado a la corredera (5),
- 10
- un medio de bloqueo para bloquear reversiblemente el sistema intrauterino con relación al émbolo (2) a través de una cuerda de retirada del sistema intrauterino, estando fijado dicho medio de bloqueo al émbolo y siendo controlable al menos por una parte o una extensión de dicha corredera (5) y/o del tubo de inserción (6) o del mango (3),
- 15
- caracterizado** por que el insertador comprende, además, un medio de movimiento (18) que comprende una parte de rotación (19) dispuesta para girar alrededor de un eje de rotación que es perpendicular al eje longitudinal del insertador, estando dispuesta la parte de rotación (19) en conexión funcional con el émbolo (2) y con la corredera (5) de tal manera que el movimiento de la corredera (5) genere un movimiento simultáneo del émbolo (2) y del tubo de inserción (6) a lo largo del eje longitudinal del insertador, en direcciones opuestas.
2. Un insertador según la reivindicación 1, **caracterizado** por que
- 20
- la corredera (5) comprende una parte longitudinal (20),
 - el medio de movimiento (18) comprende una parte de movimiento longitudinal (21) que es esencialmente paralela a la parte longitudinal (20),
 - la parte longitudinal (20) y la parte de movimiento longitudinal (21) están dispuestas en conexión funcional con la parte de rotación (19).
- 25
3. Un insertador según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** por que al menos una de entre la parte longitudinal (20) y la parte de movimiento longitudinal (21) tiene la forma de una cremallera y por que la parte de rotación (19) tiene la forma de una rueda dentada.
4. Un insertador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por que el primer extremo (8a) de la abertura (8) y el primer extremo (5a) de la corredera (5) forman un primer par de miembros de tope, y el segundo extremo (8b) de la abertura (8) y el segundo extremo (5b) de la corredera (5) forman un segundo par de miembros de tope.
- 30
5. Un kit que comprende un sistema intrauterino y un insertador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

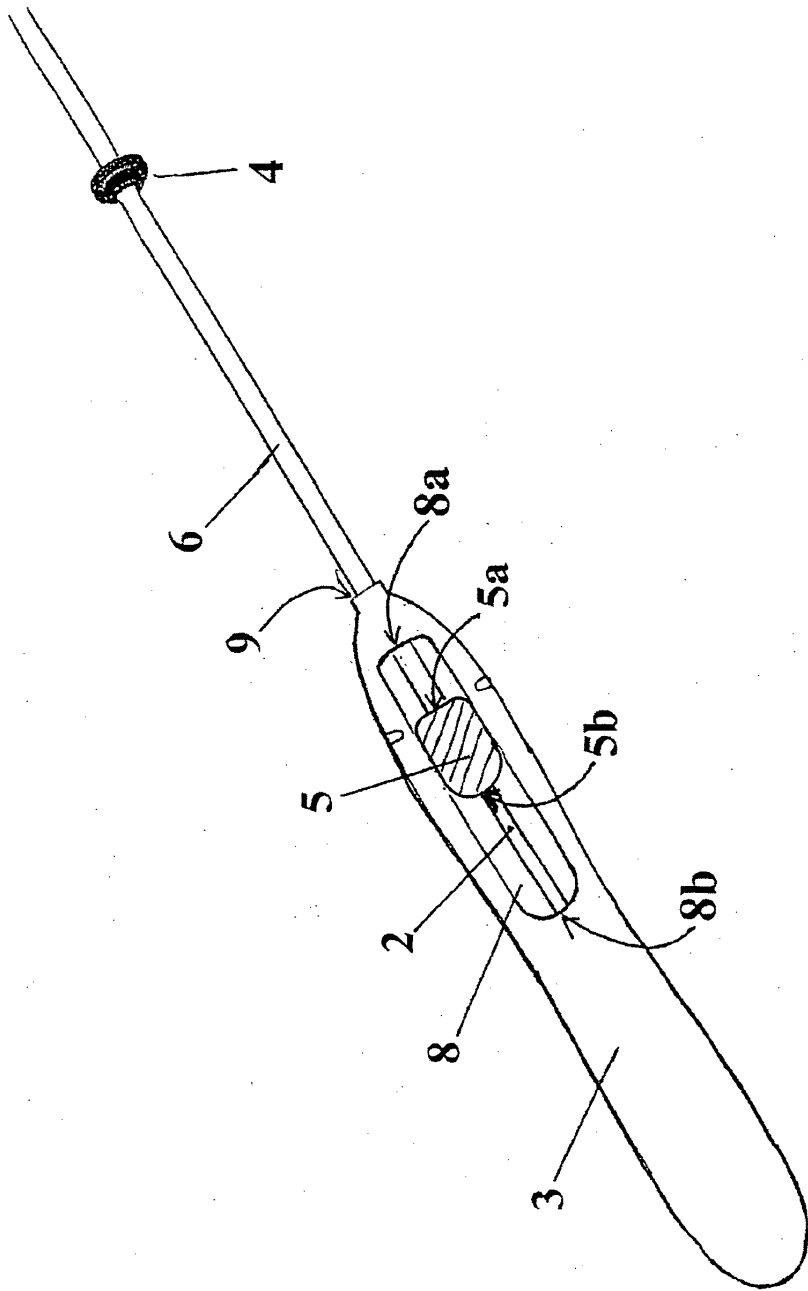


Fig. 1

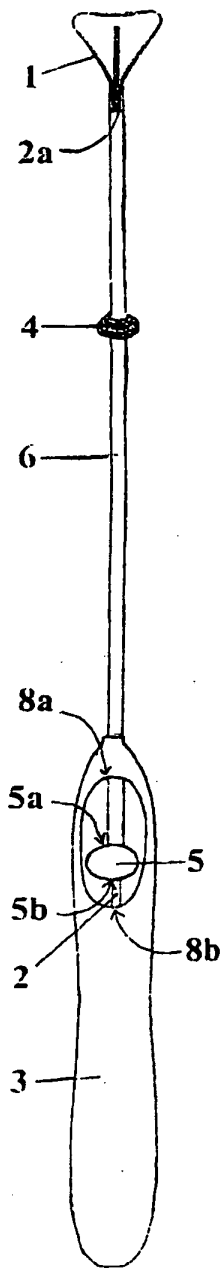


Fig. 2A

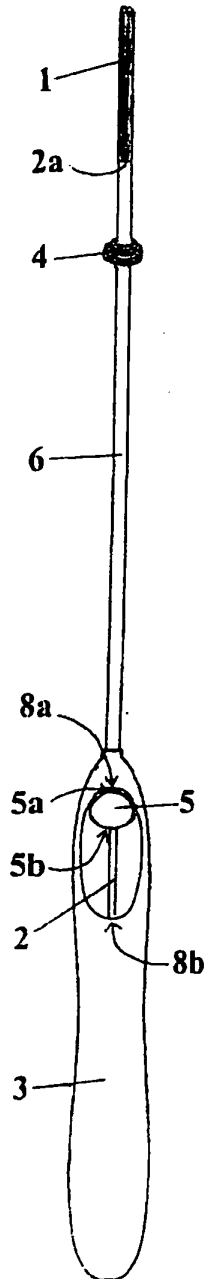


Fig. 2B

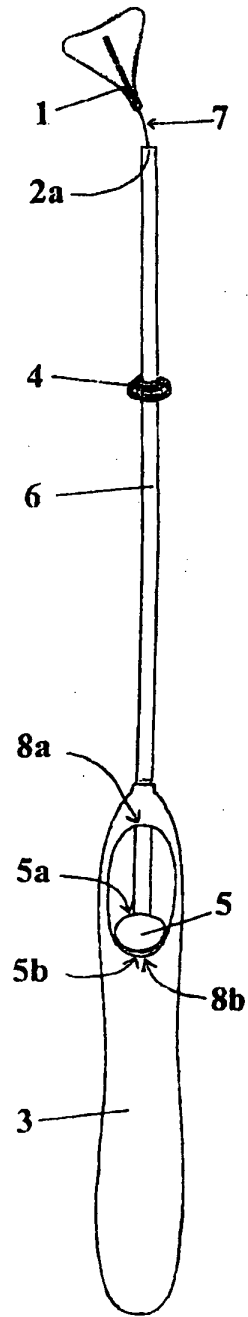


Fig. 2C

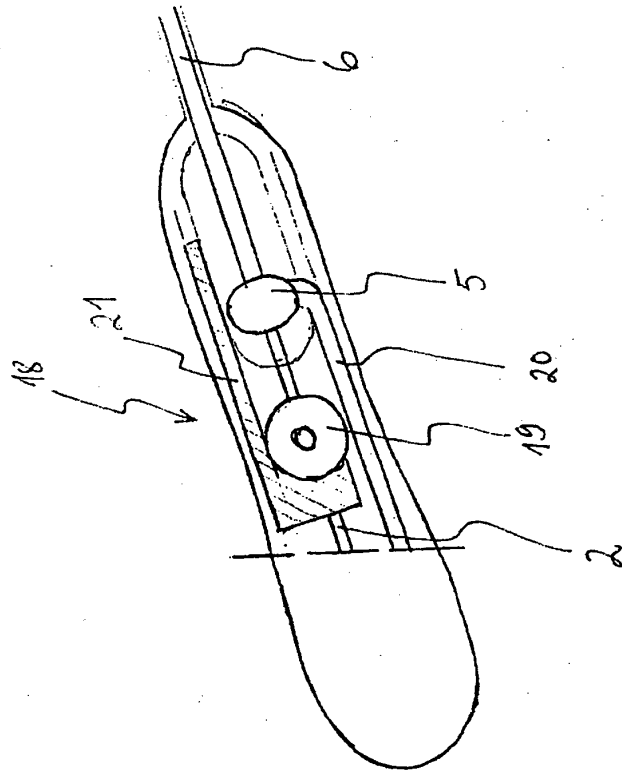


Fig. 3

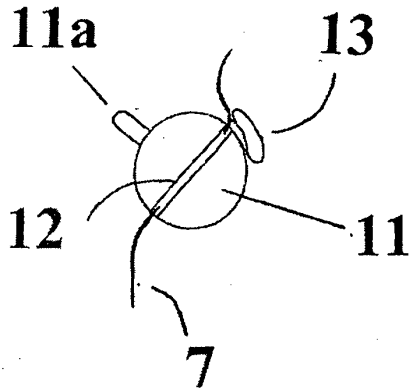


Fig. 4A

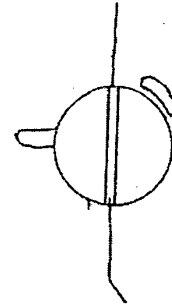


Fig. 4B

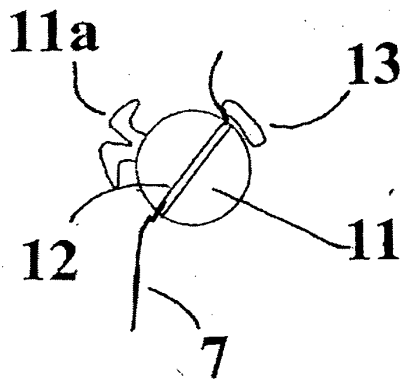


Fig. 5A

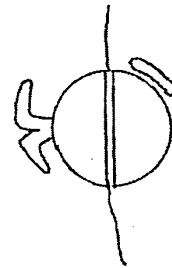


Fig. 5B

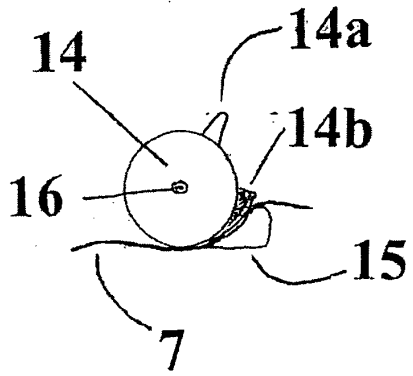


Fig. 6A

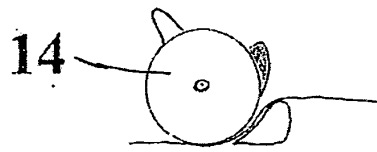


Fig. 6B

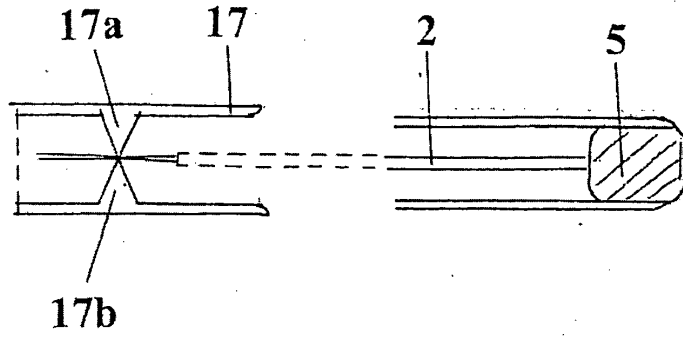


Fig. 7A

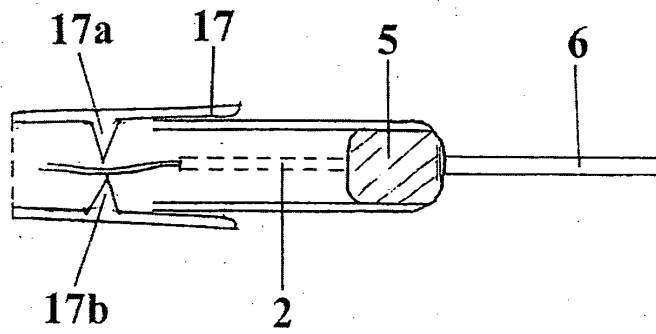


Fig. 7B