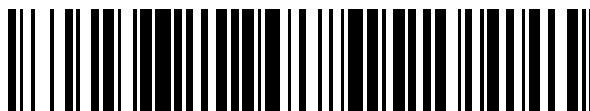


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 110**

51 Int. Cl.:
C08F 26/10 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08826490 .8**
- 96 Fecha de presentación: **16.07.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2178931**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54 Título: **Materiales y lentes de flujo de metabolitos e iones elevado**

30 Prioridad:
19.07.2007 US 950782 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
**Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:
FREEMAN, Charles

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 110 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 y lentes de flujo de metabolitos e iones elevado

Campo técnico

5 De manera general, las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a lentes intraoculares posteriores fáquicas como se definen en las reivindicaciones.

Antecedentes

10 Se sabe que las lentes para cristalino humano requieren procedimientos de transporte metabólico activo para mantener su salud y transparencia. Se ha demostrado que las lentes para cristalino contienen bombas celulares de sodio-potasio en las células epiteliales de la mitad anterior de la lente. Estas bombas se encuentran localizadas desde el polo anterior hasta la mitad de la periferia de las lentes naturales y se sabe que la mitad posterior de la lente no contiene ninguna bomba. Existen conductos de sodio y de potasio ubicados alrededor de toda la superficie de la lente. Se requiere un flujo de iones para mantener la homeostasis en el entorno ocular. Una interrupción de la circulación de iones a lo largo de la lente para cristalino podría tener como resultado un desequilibrio en el sistema y dar lugar a una catarata.

15 En algunos casos, cuando el paciente adolece de pérdida de agudeza visual, la implantación de una lente intraocular puede constituir un procedimiento recomendado. Debido a que posibilitan una cirugía menos invasiva, se prefieren las lentes intraoculares blandas, siempre que resulten apropiadas y sea posible. De manera general, las lentes intraoculares blandas se fabrican a partir de dos clases de materiales: acrílicos y siliconas. Cada uno de estos materiales puede ser hidrófilo o hidrófobo. Cuando el material contiene más que aproximadamente 5 % de agua en condiciones de uso, generalmente es denominado hidrófilo. Cada material ha encontrado su aplicación en tipos específicos de lentes intraoculares. Los componentes de hidrogel comunes incluyen N-vinil-pirrolidona (NVP) y metacrilato de hidroxietilo (HEMA), y similares. En algunos casos, parece que el contenido de agua de equilibrio está correlacionado con la permeabilidad del hidrogel. De este modo, cuando mayor es el contenido de agua, mayor es el flujo esperado de metabolitos y/o de iones a lo largo del hidrogel.

25 En una clase especial de lentes intraoculares, conocidas como lentes intraoculares fáquicas, que se implantan sin retirada de la lente natural, con frecuencia se prefieren los hidrogeles, especialmente en el caso de las lentes fáquicas de cámara posterior en las que el flujo de iones y metabolitos es una consideración, como se explica a continuación. Existen dos categorías principales de lentes fáquicas: lentes fáquicas de cámara posterior, que se implantan en la cámara posterior, justo frente a la lente natural, y lentes fáquicas anteriores que se implantan en la cámara anterior del ojo, frente al iris.

30 Debido a que las lentes fáquicas se implantan sin retirada de la lente natural, es preciso mantener la salud de la lente natural por medio del aporte apropiado de nutrientes con el fin de mantener la homeostasis. En el caso de una lente fáquica de cámara posterior, el cuerpo de la lente fáquica se interpone entre la lente natural y el iris, y esto puede reducir u obstruir el flujo de iones y/o metabolitos en el cuerpo vítreo, desde y hacia la lente natural. Al producirse la pérdida de flujo apropiado de iones y metabolitos en el espacio que existe entre la lente fáquica y la lente natural o a través del cuerpo de la lente fáquica, tiene lugar el aumento del riesgo de la formación de cataratas. Debido a su flujo de iones relativamente más elevado, en comparación con las lentes hidrófobas, se prefieren los hidrogeles como material de lente para las lentes fáquicas de cámara posterior. Un flujo de iones más elevado a través del cuerpo de la lente fáquica sintética permite un caudal mayor de iones y metabolitos hacia y desde la lente natural.

35 Como se ha comentado anteriormente, en ocasiones, un flujo más elevado de iones y/o metabolitos se encuentra correlacionado con un contenido más elevado de agua en equilibrio. No obstante, típicamente un contenido de agua en equilibrio más elevado también está correlacionado con mayores espesores de lente, y las lentes finas resultan más deseables. Por consiguiente, es preciso alcanzar un equilibrio apropiado entre el deseo de un flujo elevado de iones y metabolitos a través de la lente y el espesor de lente deseado.

40 Por consiguiente, resulta deseable el desarrollo de un material que presente un flujo elevado de iones y metabolitos, que sea biocompatible y que resulte apropiado para su uso como material de lente fáquica. Además, resulta deseable el desarrollo de un material que presente un flujo elevado de iones y metabolitos y que presente un contenido de agua relativamente reducido para permitir lentes intraoculares más finas. Además, otras características deseables de los materiales y de las lentes de flujo elevado de iones y metabolitos resultarán evidentes a partir de la descripción detallada siguiente y de las reivindicaciones adjuntas, tomada junto con los dibujos adjuntos y el campo técnico anterior y los antecedentes.

Breve resumen

55 Una realización ejemplar proporciona una composición polimérica biocompatible que incluye un hidrogel que presenta un contenido de agua en equilibrio menor que aproximadamente 55 % en peso. El hidrogel presenta un índice de refracción mayor que aproximadamente 1,41 y un flujo de iones mayor que aproximadamente 16 μequ .

mm/h/cm².

Otra realización ejemplar proporciona una composición polimérica que incluye un producto de polimerización de aproximadamente 68 a aproximadamente 71 % en peso de N-vinil-pirrolidona y de aproximadamente 28 a aproximadamente 30 % en peso de metacrilato de 2-fenil etilo. El producto de polimerización presenta un índice de refracción mayor que aproximadamente 1,41 y un contenido de agua en equilibrio menor que aproximadamente 55 % en peso.

Otra realización ejemplar proporciona una lente intraocular fáquica de cámara posterior que está fabricada a partir de un producto de polímero de aproximadamente 68 a aproximadamente 71 % en peso de N-vinil-pirrolidona y de aproximadamente 28 a aproximadamente 30 % en peso de metacrilato de 2-fenil etilo. El producto de polimerización presenta un índice de refracción mayor que aproximadamente 1,41 y un contenido de agua en equilibrio menor que aproximadamente 55 % en peso. Además, puede presentar un flujo de iones entre aproximadamente 16 y aproximadamente 20 $\mu\text{eq-mm/h/cm}^2$.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de barras que ilustra el efecto del flujo de iones sobre la capacidad del material de la lente para evitar la formación de la catarata en una lente para ratones.

Descripción detallada

La siguiente descripción detallada es de naturaleza únicamente ejemplar.

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión "flujo de iones" significa el flujo total determinado para medir de forma separada el flujo de sodio y el flujo de cloruro, sumándose posteriormente los dos juntos. Un flujo de iones elevado se refiere a un flujo mayor o igual que aproximadamente 16 $\mu\text{eq-mm/h/cm}^2$. El flujo de iones se puede medir por medio de la técnica que se describe a continuación en el presente documento.

Como cuestión preliminar, una de las estrategias principales de diseño para lentes fáquicas de cámara posterior implica colocar la lente tan lejos como sea posible de la lente de cristalino en situación estática. Esto puede dar lugar a una lente que empuje al iris hacia adentro de la cámara anterior. De esta forma, los diseños permiten que la lente fáquica implantada flote por encima de la lente de cristalino natural, dejando una capa de fluido entre las dos con el fin de que los metabolitos fluyan hacia y desde la lente natural. De manera general, se piensa que la colocación de la lente fáquica en estrecha proximidad con la lente de cristalino natural puede alterar el flujo de metabolitos de tal forma que podría tener lugar la génesis de cataratas. Esta creencia está confirmada en muchos de los estudios clínicos.

Las realizaciones de la presente tecnología, por el contrario, presentan materiales de lente de elevado flujo de iones, que son tan permeables a los metabolitos del ojo que las lentes fáquicas de estos materiales pueden colocarse en estrecha proximidad con la lente natural, minimizando de esta forma cualquier desplazamiento del iris, al tiempo que también se permite un elevado flujo de iones a través de los materiales de la lente fáquica hacia la lente natural. Por consiguiente, los presentes materiales de lente tienen una permeabilidad de iones suficientemente elevada para proporcionar un mecanismo metabólico a través del cuerpo de la lente hacia la lente de cristalino natural.

En una realización ejemplar un material de elevado flujo de metabolito, elevado flujo de iones y biocompatible resulta apropiado para la fabricación de lentes intraoculares fáquicas de cámara posterior. El material presenta un contenido de agua de equilibrio menor que aproximadamente 5 % en peso. Por consiguiente, resulta especialmente apropiado para la formación de lentes finas, intraoculares, fáquicas, de cámara posterior y elevado flujo. Además, el material se puede plegar para una mayor facilidad de introducción en el ojo usando un inyector de lente intraocular y presenta la suficiente elasticidad para "recuperar" la forma de lente una vez que está dentro del ojo. Además, el material de la lente es suficientemente rígido o consistente para mantener la lente en su posición en el interior del ojo tras la implantación. Mientras que algunas realizaciones del material pueden ser demasiado rígidas a baja temperatura como para ser moldeables, a una temperatura de 30 °C el material es flexible y plegable para encajar en el interior de un inyector para lente intraocular con el fin de proceder a la inserción de la lente intraocular.

Cuando se añade agua para hidratar las realizaciones ejemplares de gel con el fin de formar el hidrogel, el gel se hincha en aproximadamente 30 % de volumen. Nótese que en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión "contenido de agua de equilibrio" o "EWC" se refiere al contenido de agua obtenido por medio del procedimiento siguiente. Se pesa el material de polímero seco en equilibrio y se registra el peso seco. A continuación se coloca el polímero en el interior de un frasquito que se llena con agua desionizada o una solución de sal en equilibrio. Se coloca el frasquito en un baño de agua y se deja que alcance el equilibrio a la temperatura deseada. Transcurridas aproximadamente 24 horas se retira el polímero del agua y se retira cualquier agua superficial de adherencia mediante secado con un pañuelo de papel. Se pesa el polímero secado con el pañuelo de papel para obtener el peso hidratado. Se calcula el contenido de agua de equilibrio como: $[(\text{peso hidratado} - \text{peso seco}) / \text{humedad del peso hidratado}] \times 100 = \% \text{ en peso de EWC}$.

Con el fin de caracterizar la permeabilidad del hidrogel, la técnica de difusión de membrana emplea radio-isótopos para controlar el paso de sodio y de cloruro a través del hidrogel. Brevemente, después de determinar el espesor, se fija cada muestra de ensayo de lente de hidrogel entre dos discos de teflón, presentando cada uno de los cuales una abertura central de 3 mm para la difusión de fluido. Se coloca el montaje fijo entre dos células de difusión de vidrio, presentando cada una de las cuales un volumen interno de 3 ml y rodeadas por una camisa de agua. Durante el ensayo, se usa un baño de agua en circulación para mantener la temperatura en 37 °C. Las células de difusión se colocan sobre un dispositivo de agitación magnética que activa una pella agitadora magnética en el interior de cada una de las cámaras de difusión. Se llenan las cámaras con 3 ml de BSS (solución de sal en equilibrio). En el tiempo 0 se añade Cl^{36} a la célula A (lado caliente) hasta obtener una concentración final de 1 $\mu\text{Ci/ml}$. Transcurridos 30, 45, 60 y 75 minutos, se retiran 0,3 ml de BSS de la célula B (lado frío) para proceder al conteo de radioactividad β , por medio de mezcla con la solución de centelleo líquida. En cada momento, se vuelve a añadir un volumen igual de BSS nueva a la célula B. Inmediatamente después de la última recogida se añade Na^{22} a la célula A hasta obtener una concentración final de 2 $\mu\text{Ci/ml}$. Se repite la recogida de BSS en la célula B en los mismos intervalos de tiempo, como se ha comentado anteriormente, y se somete cada volumen a conteo de radiactividad γ , sin tratamiento posterior. Se retira un volumen de 5 μl de la solución radioactiva de la célula A al comienzo y al final de cada ciclo de isótopo con el fin de medir la radioactividad específica (cpm/uEq). Se calculan los microequivalentes (μEq) de Na y de Cl a partir de las concentraciones totales de Na y de Cl en la BSS. Se representan por separado los parámetros cinéticos de tiempo del flujo de Na y Cl para cada muestra de ensayo y se mide el flujo iónico de $\mu\text{Eq/h}$ para cada ion. Se calcula el coeficiente de flujo iónico total a partir de la suma de los flujos de Na y Cl y se expresa en $\mu\text{Eq/h}\cdot\text{cm}^2$.

La composición del material de la lente incluye un copolímero de N-vinil pirrolidona (NVP) y metacrilato de 2-fenil etilo (PEMA) reticulado con un agente de reticulación, por ejemplo, metacrilato de alilo (AMA). Una realización ejemplar de la composición de flujo de iones elevado es la siguiente:

NVP	de aproximadamente 68 a aproximadamente 71 % en peso, preferentemente aproximadamente 70 % en peso
PEMA	de aproximadamente 28 a aproximadamente 31 % en peso, preferentemente aproximadamente 29 % en peso
AMA	de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 % en peso.

Preferentemente, las realización ejemplares de los materiales de lente presentan un contenido de agua en equilibrio menor que aproximadamente 55 % en peso, un índice de refracción mayor que aproximadamente 1,41 y un flujo total de sodio y cloruro de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 20 $\mu\text{eq}\cdot\text{mm/h}\cdot\text{cm}^2$.

Los elevados índice de refracción de estas realizaciones ejemplares de los hidrogeles, acoplados con el bajo contenido de agua en equilibrio, permiten la fabricación de lentes fáquicas de cámara posterior de flujo elevado que se pueden colocar más próximas a la lente natural que las lentes fáquicas de menor flujo de iones sin que ello suponga un riesgo considerablemente más elevado de génesis de cataratas. De hecho, los ensayos de génesis de cataratas in vitro con lentes para ratón (descritas en los ejemplos siguientes) demuestran que los materiales de elevado flujo de iones presentan un comportamiento marcadamente superior con respecto al hecho de evitar la génesis de cataratas. Se cubrió uno de cada par múltiple de lentes para ratón con una lente de una realización ejemplar de materiales de flujo elevado y la otra lente constituyó el control no cubierto. Las lentes cubiertas alcanzaron al menos 100 % de control, permaneciendo libres de cataratas durante tanto tiempo como el par no cubierto. Además, como consecuencia del elevado flujo de iones y del elevado flujo de metabolitos, acoplado con el índice de refracción y el bajo contenido de agua en equilibrio, se pueden usar los materiales de lente para preparar lentes intraoculares finas de todos los tipos. No solo las realizaciones ejemplares de estos materiales proporcionan un elevado flujo de iones y metabolitos para mantener la salud de la lente natural y reducir el riesgo de formación de cataratas, sino que los materiales también son plegables para la inserción de la lente usando un inyector de lente y son suficientemente consistentes una vez implantados para permanecer en posición.

Los materiales de lente de hidrogel de flujo elevado pueden estar fabricados por medio de cualquier variedad de procedimientos. En una realización ejemplar, se pueden preparar hidrogeles por medio de mezcla de los componentes de monómero y un iniciador y posteriormente vertiendo la mezcla en el interior de las cavidades de un molde para dar lugar a las lentes. A continuación se puede polimerizar la formulación líquida. En algunas realizaciones, se puede curar térmicamente el líquido y en otras se puede polimerizar usando luz ultravioleta.

Una vez formados, los hidrogeles se pueden cortar para dar lugar a la forma de la lente usando un procedimiento de torneado o se pueden preparar usando una técnica de moldeo por colada. En este procedimiento, los propios moldes definen la forma de la lente y no se requieren operaciones de torneado.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos.

Ejemplos

El siguiente ejemplo ilustra una metodología general usada para someter a ensayo el tiempo hasta que tiene lugar la génesis de cataratas de una lente natural, y el "porcentaje de control" para las lentes cubiertas con el material de

hidrogel.

Se usan las córneas de conejo para someter a ensayo la génesis de cataratas. Se extrajeron ambas lentes de cristalino a partir de un ratón hembra de Nueva Zelanda Blanco (NZW) tras asfixia con CO₂. Es preciso diseccionar con cuidado las lentes a partir del globo usando condiciones asépticas y colocarlas sobre un soporte con el polo anterior mirando hacia arriba. Se debe diseñar el soporte para proporcionar un soporte circunferencial a las lentes por encima de la base del recipiente. Este permite que cada lente sea bañada en la solución a lo largo del experimento. Es preciso tener cuidado para evitar el contacto del instrumento de metal u otro contacto que pueda causar daño con la lente. El recipiente puede ser una placa de cultivo de 6 pocillos estándar que contiene cada una de las dos lentes procedentes del mismo ratón. Se cubre cada lente con aproximadamente 11 ml de un medio acuoso que contiene sales de Earles y suero bovino fetal a una concentración de 4 % además de soluciones de reserva de L-glutamina, y penicilina/estreptomicina (en concentraciones finales de 0,2 mM y 100 unidades de penicilina/0,1 mg de estreptomicina por mililitro). Es preciso sustituir por completo el medio acuoso cada día. Es preciso evaluar la transparencia y la opacidad de las lentes a diario. Si se detecta opacidad, se aprecia la posición (ya sea posterior o anterior) y el alcance del cubrimiento. Se cuenta el número total de días sin opacidad, sin incluir el día que se detectó por primera vez la misma.

Ejemplo comparativo

Se llevó a cabo un estudio de control en el que se sometieron 20 ojos de 10 ratones al procedimiento de ensayo descrito anteriormente. Estas lentes no presentaron ninguna lente sintética que las cubriese. Los resultados indicaron que tras descartar los valores extremos obvios, los ojos del mismo ratón responden de forma similar. De este modo, debe ser posible comparar lentes de ojos emparejados (es decir, ojos procedentes del mismo ratón) con y sin lentes sintéticas en los presentes ensayos.

Usando la metodología descrita anteriormente, se llevaron a cabo ensayos de génesis de cataratas usando realizaciones del presente material de lente de elevado flujo de iones. Para cada uno de los pares múltiples de lentes naturales de ratón, una lente sintética preparada a partir de una realización de materiales de elevado flujo de iones de la presente tecnología abarcó el globo anterior de uno de los pares de lentes de ratón, mientras que la otra lente natural de ratón fue el control no cubierto. Se diseñaron las lentes sintéticas con un radio posterior que se ajustaría al radio medio de la lente de ratón y que presentaba un espesor constante de aproximadamente 400 µm. Se usaron lentes de los materiales comparativos A y B en algunos ensayos mientras que se usaron realizaciones ejemplares de la presente tecnología C, D y E en otros. Las composiciones de los materiales sintéticos de lente usados fueron los siguientes:

Composición A = poli(metacrilato de hidroxietilo) (PHEMA) reticulado

Composición B = 51,53 % de N-vinil pirrolidona, 44,01 de metacrilato de fenilbutilo, 3,98 % de metacrilato de benzotriazol e hidroxietilo y metacrilato de alilo.

Las composiciones C y D fueron ambas = 70 % de N-vinil pirrolidona, 24,5 % de PEMA, 5,0 % de metacrilato de benzotriazol e hidroxietilo y 0,5 % metacrilato de alilo.

Composición E = 35 % de N-vinil pirrolidona, 64,5 % de metacrilato de 2-hidroxietilo y 0,5 % de metacrilato de alilo.

Los resultados del tiempo de ensayo hasta que se produce la génesis de cataratas se muestran en la Figura 1. Resulta evidente que las lentes de elevado flujo de iones se comportan marcadamente mejor que las lentes de otros materiales. Para un par de lentes de ratón, la lente de ratón cubierta con una realización del material de elevado flujo de iones de la presente tecnología se encontraba libre de cataratas durante el mismo tiempo que su lente de control no cubierta.

Mientras que se ha presentado al menos un realización ejemplar en la memoria descriptiva detallada, debe apreciarse que existe un vasto número de variaciones. Debe apreciarse que la realización ejemplar o las realizaciones ejemplares únicamente son ejemplos. A su vez, la memoria descriptiva detallada anterior proporciona a los expertos en la técnica una mapa apropiado para la puesta en práctica de una realización ejemplar o de realizaciones ejemplares.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una lente intraocular fáquica de cámara posterior que comprende un hidrogel como material de lente, que incluye un copolímero de N-vinilpirrolidona y metacrilato de 2-fenil etilo reticulado con un agente de reticulación, en la que el producto de polimerización presenta un contenido de agua en equilibrio menor que 55 % en peso, un índice de refracción mayor que 1,41 y un flujo total de iones de sodio y cloruro mayor que $16 \mu\text{eq-mm/h/cm}^2$.
2. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de la reivindicación 1, en la que el flujo de iones es de 16 a $20 \mu\text{eq-mm/h/cm}^2$.
3. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el contenido de agua de equilibrio se encuentra dentro del intervalo de 50 a 55 % en peso.
- 10 4. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que la lente intraocular se puede plegar para la inserción en el interior de un inyector de lente.
5. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en la que la lente fáquica intraocular es suficientemente rígida como para permanecer en una posición implantada.
- 15 6. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en la que el producto de polimerización comprende 70 % en peso de N-vinil-pirrolidona y 29 % en peso de metacrilato de 2-fenil etilo.
7. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de la reivindicación 6, en la que el agente de reticulación comprende de 0,2 a 1,0 % en peso de metacrilato de alilo.
8. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de la reivindicación 1 que comprende: un producto de polimerización de 68 a 71 % en peso de N-vinil-pirrolidona y de 28 a 30 % en peso de metacrilato de 2-fenil etilo.
- 20 9. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicación 8, en la que el contenido de agua de equilibrio es de 52 % en peso.
10. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 8 ó 9, en la que el flujo de iones de sodio se encuentra entre 16 y $20 \mu\text{eq-mm/h/cm}^2$.
- 25 11. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 8, 9 ó 10, en la que el agente de reticulación comprende de 0,2 a 1,0 % en peso de metacrilato de alilo.
12. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 8, 9, 10 ó 11, en la que la lente intraocular de la composición de polímero se puede plegar para la inserción en el interior de un inyector de lente.
- 30 13. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 8, 9, 10, 11 ó 12, en la que la lente intraocular fáquica de la composición de polímero es suficientemente rígida para permanecer en una posición implantada.
14. La lente intraocular fáquica de cámara posterior de las reivindicaciones 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, que además comprende un absorbedor de luz ultravioleta.

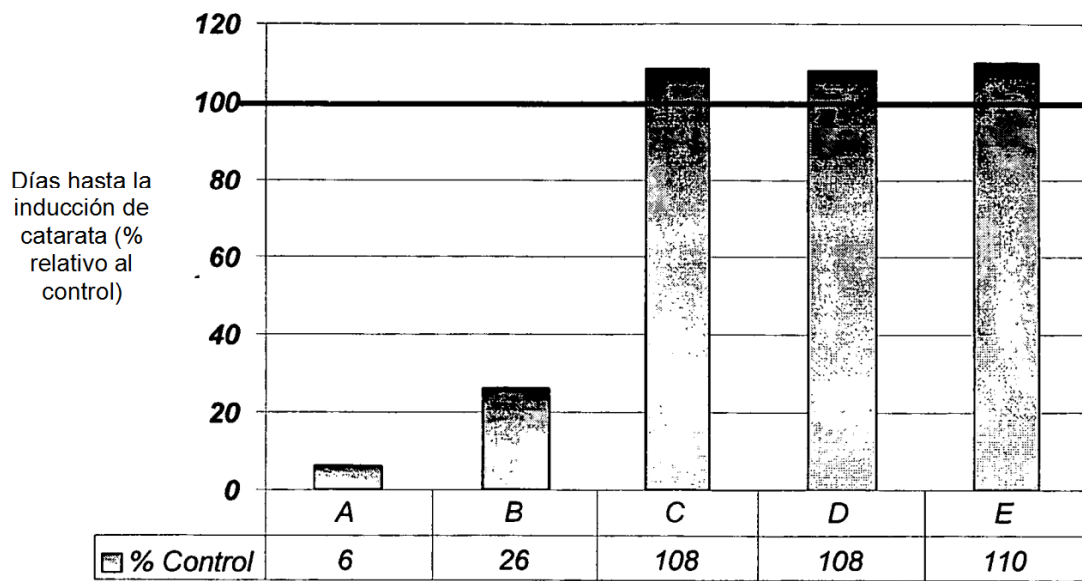


FIG. 1