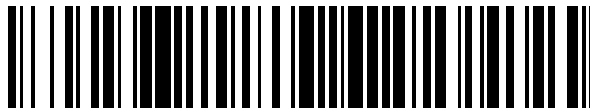


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 915**

51 Int. Cl.:

A61M 35/00 (2006.01)

A61F 9/007 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2001 E 01981787 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1333879**

54 Título: **Implante oftálmico tubular de corte transversal con forma de C para la reducción de la presión intraocular en ojos con glaucoma y método de uso**

30 Prioridad:

18.10.2000 US 691671

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

20.01.2014

73 Titular/es:

**WILCOX, MICHAEL J. (100.0%)
6555 DELMONICO DRIVE, APT 212
COLORADO SPRINGS, CO 80919, US**

72 Inventor/es:

WILCOX, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 438 915 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

Implante oftálmico tubular de corte transversal con forma de C para la reducción de la presión intraocular en ojos con glaucoma y método de uso

5

Derechos del gobierno

La invención descrita en la presente memoria se puede fabricar y usar por parte de o para el Gobierno de los Estados Unidos con todos los fines sin el pago de ningún derecho de autor.

10

Antecedentes de la invención

De manera general, la presente invención se refiere a anastomosis tubulares para el control de la presión intraocular en ojos con glaucoma, y más específicamente a una anastomosis tubular con partes de tubo alargadas de corte transversal radial con forma de C y un método de control de la presión intraocular.

15

El glaucoma es una enfermedad caracterizada por una presión elevada en el interior del ojo, lo que conduce a pérdida de las fibras nerviosas retinales con la correspondiente pérdida de visión. Por tanto, el glaucoma es una enfermedad que afecta al nervio óptico, el haz de nervios que transporta la información visual al cerebro.

20

Básicamente, el globo ocular es una esfera rellena de fluido. Se requiere una presión positiva en el interior del ojo para mantener la retina unida a la parte trasera del ojo. La presión se mantiene por medio de la producción de fluido a partir de una bicapa de células en la parte superior del cuerpo ciliar, que está ubicado en posición adyacente a la ruta del iris del ojo. Este fluido transparente denominado humor acuoso transporta nutrientes al cristalino y la córnea del ojo, ninguno de los cuales presenta aporte sanguíneo. La forma de la parte frontal del ojo se mantiene por medio de la producción de humor acuoso. El cuerpo ciliar está ubicado detrás de la parte coloreada del ojo (iris). Las hebras fibrosas denominadas fibras de zónula están unidas al soporte de cuerpo ciliar del cristalino. La tensión procedente de la estructura rígida del ojo, transferida hasta estas zónulas, deforma el cristalino y enfoca la imagen sobre la retina. Los músculos radiales de detrás del cuerpo ciliar, se contraen y liberan tensión sobre las zónulas permitiendo que el cristalino redondee y enfoque las imágenes cercanas sobre la retina. El humor acuoso fluye hacia la parte frontal del ojo a través de la pupila y drena hacia afuera del ojo a través de la malla trabecular. La malla trabecular es una masa esponjosa de conductos pequeños ubicados en el ángulo de drenaje, entre la cubierta transparente del ojo (córnea) y la parte coloreada (iris) en una posición en la que el iris alcanza la cubierta externa transparente del ojo (esclerótica). El fluido drena desde la malla al interior del canal pequeño, denominado canal de Schlemm, que está conectado con el torrente sanguíneo en el retorno venoso del ojo. Se produce humor acuoso por parte del cuerpo ciliar y es retirado del ojo a velocidad constante (de aproximadamente 1,0 tsp o 5,0 ml al día) con el fin de mantener una presión constante en la cámara frontal (anterior) del ojo. Mientras la presión del ojo varía a lo largo del día, la presión medida en el interior del ojo es de 10 mm de Hg a 21 mm de Hg. Si la resistencia al flujo de fluido aumenta o la cantidad de fluido generado supera la capacidad de la malla para la purga, aumenta la presión en el interior del ojo, de forma similar al inflado de un neumático. Cuanto mayor es la presión en el interior del ojo, mayor es la posibilidad de daño sobre el nervio óptico. El glaucoma es la principal causa de ceguera en los países del tercer mundo, y la causa principal de ceguera evitable en los países industrializados. Afecta a aproximadamente un 2 % de la población global; la población negra y nativa americana está desproporcionadamente representada, con una elevada incidencia de la enfermedad. Con frecuencia, se observan signos precoces de la enfermedad tales como aumento y escarificación del punto ciego fisiológico que es el punto en el que el nervio óptico abandona el globo ocular y se proyecta hasta el cerebro. Los puntos ciegos de los campos visuales superior e inferior (denominados escotomas arciformes) corresponden a la pérdida de las células del nervio. En las etapas avanzadas, las pérdidas de más campo visual concluyen finalmente con la ceguera total. Si se produce el bloqueo del ángulo de drenaje, aumenta la presión de fluido transferido a través del ojo, lo que provoca un daño del nervio óptico – la parte del ojo responsable de transformar las imágenes en impulsos que el cerebro puede trasladar. Este daño tiene como resultado la ceguera parcial o completa.

25

30

35

40

45

50

En el glaucoma agudo de cierre de ángulo, aumenta la presión ocular de forma rápida. Este tipo de glaucoma aparece en individuos que tienen ángulos estrechos de cámara anterior. En estos casos, el fluido acuoso de la parte trasera del iris no puede pasar a través de la pupila y empuja el iris hacia adelante, evitando el drenaje acuoso a través del ángulo. Es como si una hoja de papel que flota cerca de un drenaje de repente cayera sobre la abertura y bloqueara el flujo hacia afuera del sumidero. En los casos de glaucoma agudo con cierre de ángulo, se puede experimentar visión borrosa, halos alrededor de luces, dolor, náuseas y vómitos. Si no se recupera inmediatamente la presión en el interior del ojo, puede dar como resultado ceguera en cuestión de días. La migración de células epiteliales pigmentadas en el ojo, bien de forma congénita o tras un traumatismo contuso puede ocluir las estructuras angulares de forma rápida elevando la presión en el ojo. El glaucoma primario de ángulo abierto tiene un curso temporal más prolongado y muchos componentes que exacerban el trastorno. El efecto final es el mismo. El glaucoma secundario puede ocurrir a partir de inflamación, degeneración, traumatismo o proliferación tumoral en el interior del ojo. También se ha presentado que determinados medicamentos provocan glaucoma secundario. En resumen, la enfermedad de glaucoma es una plétora de trastornos que elevan la presión ocular. La presión intraocular elevada que se deja de manera incontrolada conduce a ceguera.

55

60

65

En la detección del glaucoma, la medición de la presión del ojo en sí misma no proporciona un diagnóstico del glaucoma. De más importancia es la observación directa del daño sobre el propio nervio óptico y, en ocasiones, la capa de fibras del nervio de la retina. La cuantificación de la pérdida de visión en parte del campo visual coherente con la pérdida observada de fibra del nervio es el diagnóstico definitivo y certero del glaucoma. La pérdida de fibras del nervio provocada por el glaucoma no es reversible. Por tanto, el objetivo del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular hasta tal punto que las fibras del nervio que permanecen sanas sean capaces de mantener la función.

Normalmente el glaucoma se controla con gotas oculares varias veces al día, en ocasiones en combinación con pastillas. Esta medicación se usa para evitar el daño sobre el nervio óptico provocado por la disminución de la presión ocular, lo que disminuye por un lado la producción de fluido acuoso en el interior del ojo y por otro, la mejora del flujo que abandona las estructuras angulares de drenaje. Si la terapia tópica y/o ocular no controla la presión intraocular, la cirugía con láser puede ser un tratamiento alternativo eficaz o adjunto. Se puede usar el láser de dos formas. En el glaucoma de ángulo abierto, se usa el láser para perforar un orificio y ampliar el drenaje (trabeculectomía con láser) o se puede usar un haz de baja energía para formar un tejido cicatricial que contrae y tira de la malla (trabeculoplastia) con el fin de mejorar el flujo de salida del humor acuoso y rebajar la presión del ojo. En el glaucoma de cierre de ángulo, el láser puede crear un orificio en el iris (iridotomía) para mejorar el flujo de fluido acuoso hasta el drenaje. Otro procedimiento que usa una cuchilla controla la presión creando un nuevo conducto de drenaje, trabeculectomía, a través de las estructuras angulares hasta el espacio extracelular que se encuentra por debajo de la conjuntiva. Si el orificio a través de la malla es demasiado grande, el caudal de salida excederá la producción, reduciendo la presión intraocular hasta un valor tan bajo (un trastorno denominado atrofia del globo ocular) que la retina se encuentra en peligro de separación. Una vez que se produce un daño en la cámara anterior, con frecuencia se forma una cápsula alrededor de una cavidad llena de fluido denominada ampolla, un término médico para una vesícula, y se produce la purga del humor acuoso del ojo, lo que rebaja la presión intraocular. La cápsula evita la descompresión de la cámara anterior proporcionando resistencia al flujo. La cápsula filtra el humor acuoso hasta el espacio extracelular bajo la conjuntiva.

La cicatrización de la incisión después de la cirugía es el problema más común de la trabeculectomía. De igual forma, la cápsula puede cicatrizar con tejido fibroso e interrumpir la filtración. El riesgo de cicatrización excesiva en ocasiones disminuye cuando se usan corticoesteroides después de la cirugía. Se puede usar un antifibrótico, 5-fluororacilo, para evitar la cicatrización, que es la causa más común de fallo por ampollas. Si el fallo por ampollas continúa siendo un problema, se puede colocar un dispositivo de drenaje denominado seton en el ojo con el fin de contribuir a mantener el conducto abierto y permitir el drenaje de fluido.

El trabajo incipiente del inventor, descrito en Michael J. Wilco, Ph.D., y Donald S. Minckler, M.D., "Hypothesis for Improving Accessory Filtration by Using Geometry", *Journal of Glaucoma*: 244-247 (1994), propone una anastomosis tubular que permite el control de la presión intraocular en ojos con glaucoma que no responde a otros enfoques. Se sometió recientemente esta hipótesis a ensayo y el rendimiento del dispositivo se presentó en *Journal of Glaucoma*: 74-82 (2000). La causa abrumadora de compromiso en los dispositivos de filtración accesorios es la fibrosis excesiva, es decir, la acumulación de tejido cicatrizante, sobre la cápsula de filtración con el tiempo. En los implantes convencionales, la inserción de tubo proporciona un conducto para que el humor acuoso experimente una derivación con respecto a las estructuras angulares y penetre en la cavidad de tipo vesícula de gran tamaño denominada ampolla, que se forma alrededor de una placa para proporcionar un nido bi-dimensional de una área superficial concreta. La cápsula fibrosa formada alrededor de la cavidad proporciona la mayoría de la resistencia para que tenga lugar el flujo de salida de la parte acuosa que se filtra al interior del espacio extracelular adyacente. La acumulación continuada de tejido fibroso en la cápsula conduce a un flujo de salida menor con la consecuente elevación de la presión intraocular y el fallo del dispositivo. El artículo de *Journal of Glaucoma* (1994) describió dos estudios recientes que pueden mejorar la comprensión de los mecanismos de filtración y fibrosis y que pueden suministrar una contra-medida a este estímulo frente a la fibrosa. En primer lugar, los estudios en ojos de primates con glaucoma experimental han demostrado que el flujo de salida acuoso a través de un implante de Molteno funciona por medio de filtración pasiva, con una pequeña contribución de las rutas vasculares. En segundo lugar, la evidencia experimental reciente ha sugerido que la deformación mecánica de los fibroblastos sometidos a cultivo los estimula para depositar una matriz más extracelular. Basándose en estas dos premisas, se ha concebido un diseño para contrarrestar este estímulo por medio del uso de la geometría del implante con el fin de reducir la tensión sobre la cápsula que rodea al implante. Una ventaja adicional de ese nuevo diseño de implante es que proporciona un área superficial total que se adapta fácilmente y que minimiza el volumen de ampollas funcionales y, al mismo tiempo, mantiene o incluso aumenta la superficie total de filtración de la cápsula. La disminución del tamaño de la luz de la ampolla solo reducirá la tensión superficial sobre la pared de la cápsula, reduciendo de este modo el estímulo de formación de fibras y ampliando la vida útil de los dispositivos de filtración accesorios. Además, un menor volumen reducirá las complicaciones musculares extraoculares. Coherente con un mecanismo de filtración pasivo, el flujo de salida total a través de los implantes convencionales es proporcional al área superficial de la cápsula. Cada ojo con glaucoma difiere en cuanto al alcance del daño sobre las rutas normales de flujo de salida acuoso. Por tanto, el área superficial adaptada permite ajustar cada implante a la filtración accesorio que se requiere. En el caso del presente dispositivo, el área superficial es proporcional a la longitud del implante. El corte de las longitudes apropiadas o de los tubos proporcionará el área superficial de filtración deseada.

La fibrosis de la capsula sigue siendo la fuente principal de compromiso para los dispositivos de filtración accesorios. Se ha sugerido que el humor acuoso tiene un efecto estimulador sobre los fibroblastos, provocando que depositen una matriz más extracelular y el diseño más eficaz de estos procedimientos de filtración. No obstante, la filtración
 5 mejorada en ampollas funcionales maduras sugiere que la perfusión con humor acuoso contribuye paradójicamente a una mayor permeabilidad. Este concepto es coherente con la idea de que las cápsulas se convierten en mejores filtros con el tiempo, con la condición de que la presión intraocular permanezca controlada. A su vez, la calidad de la cápsula varía y la ampolla adquiere una frontera más difusa. A partir de sus estudios originales, Molteno apreció un escaso control a largo plazo de la presión intraocular si se mantenía una inflamación posoperatoria excesiva, lo que
 10 tenía como resultado una re-elevación inmediata de la presión intraocular. Alternativamente, si se controlaba bien la presión intraocular después de la apertura del tubo y la inflamación era mínima, se lograban períodos largos con presión intraocular controlada. Molteno ha justificado su uso inicial de la terapia antifibrosis sistémica sobre la base de la respuesta supresora inflamatoria, para minimizar la fibrosis capsular posoperatoria. De hecho, sus series de éxitos a largo plazo con estudios histológicos (algunos más allá de 15 años) muestran una fibrosis capsular mínima e infiltrados inflamatorios prácticamente inexistentes.

El examen retrospectivo de estas observaciones sugirió que una tensión mayor de la cápsula debida a una presión elevada estimuló la fibrosis. La hiper-vascularización de la ampolla está asociada a una función pobre, presumiblemente debida a la fibrosis. En otros tejidos, los infiltrados inflamatorios aportan enzimas que degradan
 20 inicialmente el colágeno, pero este episodio está seguido de remodelación y reconstrucción aumentada de la matriz de colágeno. La investigación de los mecanismos vasculares de la fibrosis ha ofrecido una idea clara del motivo de esta acumulación extracelular. La tensión mecánica induce la síntesis tisular conectora por medio de la estimulación de células para producir una matriz más extracelular. El estiramiento mecánico de las células mesangiales sometidas a cultivo aumenta su producción de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, sin que ello afecte a la división celular. Una vez que concluye la deformación de la matriz, las células vuelven a un estado de
 25 más reposo, lo que sugiere que la fuga vascular continúa para alargar la matriz y estimula los fibroblastos para producir el refuerzo de la misma.

La deposición de colágeno en una matriz de formación de fibras es un proceso extracelular. En el humor acuoso, normalmente no se producen infiltrados inflamatorios para estimular los fibroblastos. Por tanto, si se puede mantener la inflamación de la ampolla en un mínimo, se minimiza la fibrosis. No obstante, el flujo de salida acuoso puede funcionar para lavar el colágeno molecular antes de que se incorpore al interior de la matriz extracelular. Además, dos procesos deben interactuar en las ampollas funcionales y se requiere la regulación de ambos para minimizar la fibrosis. En primer lugar, la tensión estimula los fibroblastos para que segreguen más pro-colágeno, que se incorpora
 30 a la matriz extracelular. En segundo lugar, la perfusión acuosa lava el pro-colágeno antes de que llegue a formar parte de la matriz. Por tanto, dos enfoques pueden limitar la deposición incesante de colágeno: una producción menor de pro-colágeno mediante la reducción de la tensión superficial y/o un flujo de salida mayor para lavar el colágeno molecular antes de la incorporación a la matriz extracelular.

En el caso de fallos a largo plazo en la filtración accesorio, los fibroblastos aparentemente proliferan o migran al interior de la cápsula estirada y depositan la matriz en un intento de fortalecer la estructura de pared relativamente fina. La matriz extracelular fibrosa compromete la filtración, lo que conduce a un menor flujo de salida y a la re-elevación de la presión intraocular. El papel de la tensión superficial en la función y estructura de la cápsula tiene tanto un componente mecánico como un componente geométrico. En el experimento de burbuja de jabón de Laplace bien conocido, se mostró que una cavidad presurizada de gran tamaño ejerce una tensión mayor sobre su pared que una cavidad pequeña al mismo valor de presión interna. La ley de Laplace establece que a lo largo de una dimensión individual, la tensión sobre la pared es proporcional a la presión y también al radio de la cavidad. Se ha usado el mismo concepto para explicar la diferencia de espesor entre los recipientes grandes y los capilares. Incluso aunque el gradiente de presión a través del capilar sea mucho mayor que el gradiente a través de la vena cava, las paredes finas de los capilares no se rompen debido a que la tensión sobre sus paredes es normalmente menor que la tensión sobre la pared de la vena cava. Esto se debe simplemente al diámetro menor de la luz del capilar.

Los dispositivos de implante convencionales para la reducción de la presión intraocular se ejemplifican en la patentes de Molteno (U.S. 4.750.901), Schocket (U.S. 4.826.478), Mateen (U.S. 5.785.674), y Baerveldt (U.S. 6.050.970). Estos dispositivos de implante convencionales tienen todos un tubo que se extiende desde la cámara anterior hasta algún tipo de placa o bucle de tamaño y forma predeterminados, alrededor del cual se forma una cápsula de filtración. La capacidad de filtración de la cápsula formada de este modo viene por tanto predeterminada por parte del área superficial total de las placas o bucles alrededor de los cuales se forma la cápsula, así como también por la permeabilidad de la cápsula que viene determinada por su espesor. Esto incluye una anastomosis tubular de cámara anterior hasta una banda circundante y una anastomosis tubular de cámara anterior hasta una membrana quirúrgica. Estas están instaladas lejos de los músculos extraoculares alrededor de la curvatura del globo ocular, con el fin de evitar complicaciones musculares. Todavía estos otros dispositivos tienen problemas con la fibrosis excesiva. La invención del inventor es la única que usa el enfoque de minimizar la dimensión de la luz con el fin de minimizar la fibrosis. El inventor ha logrado esto en estudios con animales y su investigación presente sugiere que se puede controlar la cantidad de fibrosis con la presente invención, produciendo de este modo un implante

funcional con una vida útil igual a la de la persona a la que se le coloca el implante.

La reducción de la tensión sobre la pared de la cápsula formada por medio de la disminución de la luz fue una modificación de diseño lógica. Un cilindro es la geometría ideal para minimizar el volumen, al tiempo que se maximiza el área superficial. El pequeño diámetro de la ampolla cilíndrica disminuye la tensión sobre la pared de la cápsula formada y, de este modo, disminuye el estímulo de formación de fibras. El implante de la técnica anterior mostrado en la Figura 2 es un tubo 20 simple de diámetro pequeño con un corte transversal con forma de C mostrado en la Figura 1 y longitud variable. El dispositivo no tiene un explante separado grande alrededor del cual se forma la cápsula y no tiene espacio distendido grande relleno con sustancia acuosa. Todo el corte está abierto de manera que la sustancia acuosa tenga acceso a la superficie filtrante. No existen rendijas, orificios o válvulas susceptibles de oclusión. La parte proximal 34 del implante del tubo se inserta a través de los tejidos limbales 24 y se posiciona justo por encima de la raíz del iris 26. La parte distal 36 del tubo está abierta a lo largo de su longitud para evitar la oclusión tisular del tubo en el interior de la ampolla cilíndrica de calibre pequeño. La parte del implante y su ampolla destacadas por un cubo en la Figura 2 se muestran ampliadas en la Figura 3. Una vez que se ha formado una cápsula apropiada alrededor del implante y que se ha liberado la ligadura 30, la presión del humor acuoso del interior de la cámara eleva la cápsula desde el lado abierto del tubo de látex y forma una ampolla cilíndrica 28, mostrada en la Figura 1 como una cubierta difusa que rodea un implante de látex. Únicamente se muestra una parte del implante. De hecho, el implante, se dobla hacia atrás sobre sí mismo para rellenar un orificio excavado debajo de la conjuntiva.

Como con la mayoría de las intervenciones quirúrgicas, en los días próximos al posoperatorio, existe un efecto de seton, en el que tiene lugar la fuga a lo largo de la trayectoria por la cual el implante penetra en la cámara anterior. Es durante este período en el cual el ojo está en riesgo de hipotonía, es decir, baja presión. Por tanto, como en el implante de Molteno, se liga inicialmente el tubo recién instalado, hasta que pueda proliferar una cápsula apropiada alrededor del implante. El punto de adhesión tisular más débil de los implantes está entre la cápsula fibrosa y el tubo de látex. La parte retirada a lo largo del lado del implante para formar el corte transversal con forma de C como se muestra en la Figura 2 garantiza que una vez que se ha liberado la ligadura 30, la sustancia acuosa presurizada elevará la cápsula fuera del tubo de látex y formará una ampolla cilíndrica. El látex permanece flotando libremente dentro de la ampolla para evitar la constricción, el colapso o la formación de adhesiones en el interior de la ampolla. Una vez que se ha inflado la cápsula, un tubo de 85 mm de largo y 0,3 mm de diámetro producirá una ampolla cilíndrica de 1 mm de diámetro, que proporciona un área superficial equivalente a una placa de Molteno individual de 13 mm de diámetro. El tubo se dobla hacia atrás sobre sí mismo y ocupa incluso menos superficie escleral que el implante de Molteno, lo que proporciona una superficie de filtración incluso más grande y, por consiguiente, una capacidad mayor de flujo de salida en el mismo espacio. La superficie total es linealmente proporcional a la longitud del tubo instalado y esto se puede controlar fácilmente ajustando la longitud del tubo en el momento de la instalación.

Un cilindro proporciona una geometría ideal para ambas cualidades. La ventaja adicional es que el área superficial adaptada y el volumen mínimo tienen otros efectos deseables que evitan las complicaciones vistas con el uso de otros diseños de implante. Se sometió a ensayo este concepto en animales y se ha publicado recientemente en *Journal of Glaucoma* 9; 74-82 (2000). Se obtuvo un flujo de salida mejorado para este dispositivo de filtración accesorio reduciendo la tensión superficial de la cápsula y aumentando el área superficial eficaz que filtra la sustancia acuosa, logrando un conductividad hidráulica 8 veces mayor de la cápsula con una reducción concomitante del espesor de la misma, en comparación con los implantes de Molteno y Baerveldt. La menor tensión de la ampolla contrarresta el estímulo de la fibrosis capsular y debería ampliar la vida útil de estos dispositivos de filtración accesorios.

No obstante, se pueden llevar a cabo mejoras adicionales con respecto al procedimiento y al aparato de anastomosis tubular recién mejorado.

Por tanto, es un objetivo principal de la presente invención proporcionar una capacidad pos-quirúrgica para adaptar el implante aumentando su área superficial, sin necesidad de cirugía adicional o implante adicional, simplemente retirando una ligadura o serie de ligaduras una vez que se ha determinado la presión intraocular pos-quirúrgica. Esto tiene como resultado un flujo mayor de humor acuoso y una menor presión intraocular.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un anclaje para el implante, que se puede unir a la esclerótica en el limbo. Esto tiene la ventaja de evitar la migración del implante al interior de la cámara anterior.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una reducción adicional de tres veces en el diámetro de la ampolla que tiene como resultado una cápsula de únicamente un espesor de capa celular, con la ventaja de que la estructura resultante se aproxima a las dimensiones de la malla trabecular del ojo humano.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una capacidad posquirúrgica para adaptar el área superficial total del implante aumentando el área superficial de filtración sin necesidad de cirugía adicional o un implante adicional, simplemente retirando, una vez que se ha determinado la presión intraocular posquirúrgica, una ligadura o serie de ligaduras ubicada en las partes intactas a lo largo de la longitud del inserto situado entre las partes de corte

transversal abierto y con forma de C.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un implante con una tensión superficial resultante reducida sobre la pared del implante con la ventaja de que se minimiza la fibrosis, permitiendo de este modo una conductividad hidráulica continua de la sustancia acuosa con una reducción concomitante de la presión intraocular hasta un punto seguro y estabilizado.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nido de implante con un corte transversal ondulado en el que se facilita la separación del tejido fibroso de la ampolla procedente del nido del implante y se puede reducir la dimensión del corte transversal del nido en comparación con una superficie redondeada y suave.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para reducir la presión intraocular creando una ampolla cilíndrica para producir una filtración accesoria mejorada por medio del implante de un tubo cilindro que tiene un extremo proximal y un extremo distal, retirándose la parte distal de la pared lateral de tubo cilíndrico, en el interior del ojo de manera que sirva como nido para un conducto de humor acuoso con el fin de derivar estructuras de ángulo.

Estos y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes en la descripción de las realizaciones representativas.

Sumario de la invención

La presente invención es el implante para la reducción de la presión intraocular de acuerdo con la reivindicación 1. La novedad de la presente invención es una capacidad posquirúrgica para adaptar el área superficial total del implante, aumentando la filtración de fluido por medio del aumento del área superficial sin necesidad de cirugía adicional o implante adicional. Una vez que se ha determinado la presión intraocular posquirúrgica, se puede retirar una ligadura o serie de ligaduras ubicada en las partes intactas a lo largo de la longitud del implante situado entre las partes de corte transversal abierto y con forma de C. La presente invención también comprende un anclaje de implante que se puede unir a la esclerótica en el limbo y que tiene la ventaja de evitar la migración del implante hacia el interior de la cámara anterior. La presente invención además proporciona una reducción de tres veces el diámetro de ampolla en comparación con la técnica anterior, lo que da como resultado una cápsula más fina con una conductividad hidráulica más elevada que la de las cápsulas alrededor de los implantes de cualquier técnica anterior. Dicha cápsula, en el mejor de los casos únicamente de un espesor de una capa celular, tiene la ventaja adicional de que la estructura resultante se aproxima a las dimensiones de la malla trabecular normal del ojo humano. El diámetro pequeño de la presente invención proporciona un implante con una baja tensión superficial resultante sobre la pared de la cápsula con la ventaja de que se minimiza la fibrosis, permitiendo de este modo una velocidad de filtración constante de la sustancia acuosa y la reducción de la presión intraocular hasta un nivel seguro y estabilizado.

El implante consiste en un tubo cilíndrico con un diámetro de aproximadamente tres cientos micrómetros y con un extremo proximal y un extremo distal para el implante en el interior de un ojo con el fin de servir como conducto para derivar el humor acuoso con respecto a las estructura angulares. Cuando se retira una parte lateral del tubo, queda expuesto el interior del tubo y se crea una parte del tubo de pared lateral abierta. El corte transversal de la parte de pared lateral abierta en posición normal a la longitud del tubo tiene forma de arco con una ubicación de anclaje del tubo cercana al extremo proximal. El tubo además comprende una serie de partes laterales en las cuales se retira la pared lateral del tubo. Las partes laterales retiradas se ubican, de forma seriada, a lo largo de la longitud del tubo y están separadas por las partes cilíndricas completas. Las partes laterales están situadas en una configuración no solapante. Se ata una ligadura a cada una de las partes cilíndricas de manera que se evita el flujo a través de todas las partes cilíndricas hasta que se libera la ligadura. Una segunda forma de anclaje comprende un extremo de división del tubo en el que el extremo de tubo está dividido múltiples veces.

Puede existir también una parte de corte transversal ondulado (o con forma de asterisco), que se extiende hacia afuera desde al menos un lado del interior expuesto del tubo para servir, de manera adicional, como nido para la proliferación celular y la formación de cápsula. La parte ondulada tiene un radio de 50 micras desde el centro hasta la punta de la onda, una anchura de punta de 5 micras, y preferentemente se extiende entre 10 milímetros y 20 milímetros en la dirección normal a partir del tubo. Si la cápsula o la ampolla se depositan sobre una superficie sólida y lisa, puede ocurrir que la presión de la cámara anterior no sea siempre suficiente para separar la cápsula de la superficie sólida y lisa y tenga lugar el inflado de un volumen en el espacio sub-conjuntivo. Si la ampolla no se forma o si la cápsula permanece unida al material del implante, no se producirá la purga de fluido y no será funcional.

Un método para reducir la presión intraocular por medio de la creación de una ampolla cilíndrica para producir una filtración accesoria mejorada comprende las etapas de implantar un tubo cilíndrico que tiene un extremo proximal y un extremo distal. El extremo proximal del tubo está intacto y sirve como conducto para derivar el humor acuoso con respecto a las estructuras de ángulo. La parte distal del tubo cilíndrico tiene la pared lateral retirada para permitir la formación del tejido fibroso sobre su superficie. Una vez que se ha formado esta cápsula fibrosa, se retira la ligadura alrededor de la parte intacta del tubo. El humor acuoso presurizado procedente de la cámara anterior se eleva hasta

el interior de la ampolla funcional que filtra el humor acuoso al interior del espacio extracelular que existe por debajo de la conjuntiva. Este fluido es retirado finalmente del ojo y penetra de nuevo en la circulación vascular. La instalación consiste en las etapas de producir una incisión en la conjuntiva, elevar la conjuntiva desde la esclerótica, implantar la parte distal del tubo cilíndrico bajo la conjuntiva, anclar el extremo proximal del tubo cilíndrico a la esclerótica en el limbo, insertar el extremo intacto proximal del tubo en el interior de la cámara anterior a través de una pista de aguja, ligar el extremo proximal para evitar la hipotonía, dejar aproximadamente una semana para la proliferación celular alrededor del tubo, liberar la ligadura alrededor del extremo proximal después de aproximadamente una semana para inflar la ampolla, medir la presión intraocular para determinar si se requiere un drenaje adicional y, si se requiere un drenaje adicional, liberar ligaduras adicionales de manera que se inflen ampollas adicionales.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se comprenderá más claramente a partir de la lectura de la siguiente memoria descriptiva detallada junto con los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 es una representación esquemática de un implante de la técnica anterior;

La Figura 2 es una representación esquemática del segmento anterior de un ojo con un implante de la técnica anterior en su sitio;

La Figura 3 es un corte transversal de la raíz ciliar y del iris de un ojo y un implante en su sitio;

La Figura 4 es una representación esquemática de un implante bifurcado de sección individual;

La Figura 5 es una representación esquemática de un implante bifurcado de sección múltiple;

La Figura 6 es una representación esquemática de gancho del extremo proximal del implante de la Figura 4;

La Figura 7 es una representación esquemática que muestra un cierre ligado de un segmento intacto del implante de la Figura 4;

La Figura 8 es una representación esquemática de un implante cuadruplicado;

La Figura 9 es un corte transversal del implante cuadruplicado, con hebras con forma de C de la Figura 8;

La Figura 10 es un corte transversal de una hebra con forma de C del implante de la Figura 7 durante la formación de la cápsula (o ampolla);

La Figura 11 es un corte transversal de una hebra con forma de C del implante de la Figura 7 tras la retirada de la ligadura y el inflado de la cápsula o de la ampolla;

La Figura 12 es una representación esquemática de otra realización que refleja las partes onduladas que se extienden desde una parte cortada;

La Figura 13 es un corte transversal de una parte ondulada del implante de la Figura 12 durante la formación de cápsula (o ampolla);

La Figura 14 es una corte transversal de una parte ondulada del implante de la Figura 12 tras la retirada de la ligadura y el inflado de la cápsula o ampolla;

La Figura 15 es un corte transversal de la sección con forma de C de la Figura 5; y,

La Figura 16 es un corte transversal por cuadruplicado de la sección con forma de C de la Figura 5.

Descripción detallada

Ahora en referencia a la Figura 4 de los dibujos, se muestra una representación esquemática del implante oftálmico, el tubo cilíndrico 32, con el extremo proximal 34 mostrado a la izquierda y el extremo distal 36 mostrado a la derecha. Debe apreciarse que el tubo 32 puede ser e incluye tubos con forma de corte transversal diferente de la circular, es decir, triangular, rectangular, pentagonal, con forma de L, etc. Esto es porque la cápsula formada alrededor del tubo cuando se infla tiene forma esencialmente cilíndrica a medida que se infla por medio del fluido. En la práctica, se produce una incisión en la conjuntiva de aproximadamente 3 mm a partir del limbo y se eleva la conjuntiva por medio de disección de anastomosis 10-12 mm hacia atrás, de manera que se pueda empujar el extremo distal más largo del implante hacia el interior del hueco formado de este modo. A través de esta misma incisión, se lleva a cabo una pista de aguja penetrando en la cámara anterior justo enfrente del iris. Se introduce el

- extremo proximal 34 a través de esta pista de aguja 48, mostrada en la Figura 3, realizada por medio de una aguja de calibre 23. El calibre pequeño garantiza que los tejidos limbales se adhieran al tubo de látex sin que se produzca fuga, de manera que la presión intraocular del humor acuoso pueda restaurar la cámara anterior. El tubo sirve como conducto permanente para el paso del humor acuoso a través de las estructuras angulares. El tubo distal sirve como nido para la proliferación de tejido permeable y fibroso. Una vez que se ha elevado a partir del látex, este tejido fibroso forma una cápsula de filtración que drena el humor acuoso al interior del tejido sub-conjuntivo. La purga de este fluido está controlada por la resistencia hidráulica de la cápsula y controla la presión intraocular que evita el daño posterior del nervio óptico, que es la característica de la enfermedad, el glaucoma.
- El tubo insertado puede estar formado por látex o cualquier otro material flexible apropiado. El material flexible se escoge para evitar la erosión de los tejidos oculares en contacto con el implante. El extremo proximal 34 comprende una parte 46 cilíndrica completa que está ligada, es decir, atada con la ligadura 44 como se muestra en las Figuras 3 y 7. Las ligaduras comprenden nódulos de deslizamiento desde el punto de vista de facilidad de retirada tras la inserción del implante. Debe apreciarse que se podría usar cualquier equivalente a un nódulo de deslizamiento que permitiese la apertura simple de una parte cerrada. La ligadura 44 también sirve para anclar el tubo 32 a la esclerótica en el limbo, cuando el tubo penetra en la cámara anterior a través de la pista de aguja 48. Como en la mayoría de las intervenciones quirúrgicas, en los días posteriores al posoperatorio, existe un efecto de seton, en el cual tiene lugar la fuga acuosa a lo largo de la trayectoria 48, por donde el implante 32 penetra en la cámara anterior. Es durante este período en el cual el ojo se encuentra en riesgo de hipotonía, es decir, baja presión y posible desprendimiento de retina. Por tanto, se liga inicialmente el tubo instalado de nuevas, hasta que la cápsula apropiada pueda proliferar alrededor del implante. Una alternativa menos deseada frente al ligado del tubo es el uso de un tapón soluble que rodea al tubo. El punto de adhesión tisular más débil del implante 32 es entre la cápsula celular fibrosa y el tubo de látex. La parte 38 lateral del implante se desprende hacia atrás (similar a cuando se pela un plátano) o de lo contrario es retirada a lo largo del lado abierto 40 del implante para formar un nido para la proliferación celular fibrosa a lo largo del corte transversal con forma de C como se muestra en las Figuras 15 y 16. Una vez que se ha liberado la ligadura 44, la sustancia acuosa presurizada elevará la cápsula fuera del tubo de látex y formará una ampolla 28. La Figura 10 muestra la cápsula fibrosa 28 antes de la liberación de la ligadura 44 y la Figura 11 muestra la cápsula fibrosa 28 ahora en forma de ampolla inflada 28 después de liberar la ligadura 44. El tubo de látex permanece flotando libremente dentro de la ampolla para evitar la constricción, el colapso o las adhesiones que se forman en el interior de la ampolla. Alternativamente, el tubo distal 32 puede estar formado por un material apto para disolución que finalmente se desprende. La parte proximal debe permanecer intacta y en su sitio de manera permanente o los tejidos limbales compactos provocarán la oclusión de la abertura a través de las estructuras angulares y el conducto acuoso quedará bloqueado.
- El tubo de la presente realización está bifurcado en el extremo distal 36, Figura 4. Las partes bifurcadas 42 y las partes laterales 38 también tienen forma de C como se muestra en la Figura 15. Las partes bifurcadas 42 y las partes laterales 38 sirven como nidos para la proliferación 28 tisular fibrosa como se muestra en la Figura 10. Tras 5-7 días, la cápsula 28 ha tenido el tiempo suficiente para formarse con un espesor apropiado. La elevación de la cápsula desde el implante por medio de la sustancia acuosa presurizada forma una ampolla que filtra la sustancia acuosa hacia el interior de los tejidos sub-conjuntivos. Las partes bifurcadas 42 sirven como segundo anclaje una vez que se ha formado una ampolla alrededor de estas partes bifurcadas. Posteriormente, se libera la ligadura 50 inflando de este modo la ampolla 28, Figura 11, y permitiendo que la sustancia acuosa pase desde la cámara anterior hasta el tejido sub-conjuntivo.
- En referencia a la Figura 5, la segunda realización refleja una réplica de la sección medida de la primera realización de la Figura 4 que incluye una ligadura 144 atada alrededor de las partes 146 cilíndricas intactas y de los lados 140 abiertos y con forma de C y la parte 138 lateral trasera despegada asociada. Una ventaja de las secciones 46 cilíndricas completas y de las ligaduras asociadas 44 de la realización de la Figura 5 de la invención es que se puede aumentar la longitud del implante operable, es decir, la parte de ampolla inflada según se requiera, retirando la ligadura o una pluralidad de ligaduras, sección por sección, en serie, simplemente retirando las ligaduras de manera conocida por el experto en la técnica, en este caso, un oftalmólogo. Normalmente, este procedimiento implica una cirugía adicional o un implante adicional. De este modo, la presente invención ofrece una capacidad posquirúrgica para adaptar el área superficial total del implante aumentando el área superficial funcional sin necesidad de cirugía adicional o un implante adicional, simplemente retirando una ligadura 44 o serie de ligaduras 144, 150, 151 y/o 152, de la(s) parte(s) 146 cilíndrica(s) completa(s) una vez que se ha determinado la presión intraocular posquirúrgica. El experto en la técnica puede ver fácilmente que el tubo puede contener cualquier número razonable de partes 138 traseras peladas y lados abiertos 140 resultantes.
- La Figura 8 muestra una tercera realización de la invención similar en todos los aspectos a las realizaciones primera y segunda exceptuando que el extremo distal 236 está cuadruplicado, es decir, dividido en cuatro secciones 242 en lugar de dos secciones 42. Se puede observar fácilmente por parte del experto en la técnica que el extremo distal se puede dividir en cualquier número razonable de secciones. La finalidad de formar las secciones 42, 242 terminales divididas y las partes 38 laterales traseras peladas es permitir una mayor área superficial pero una longitud total mínima de la ampolla. No importa que los nidos formados por los extremos divididos se hagan cada vez mayores desde el punto de vista del corte transversal. A medida que aumenta el número de divisiones, el diámetro de la ampolla formada será menor y se reducirá más la tensión superficial sobre la cápsula, lo que da como resultado una

pared de cápsula más fina. La parte más gruesa de la cápsula que se forma alrededor de la sección 40 con forma de C, tiene un espesor de únicamente tres células de forma aproximada.

5 Las Figuras 12-14 muestran una cuarta realización. Esta realización incluye un nido 338 ondulado de látex que se extiende desde cualquier lado de la sección 340 de lado abierta con forma de C. El nido ondulado 338 puede estar unido al cuerpo principal 340 del implante por medio de cualquier medio conocido. Se muestra un corte transversal del nido ondulado 338 en las Figuras 13 y 14. Se muestra una ampolla 328 formada alrededor del nido 338 de la Figura 13. La parte ondulada 338 incluye una parte de eje 370 o central y partes de punta 372. La parte ondulada 338 tiene un radio de 50 micras desde el centro hasta la punta más externa de la onda, una anchura de punta de 5 micras, y preferentemente se extiende hasta 20 milímetros en la dirección normal desde el tubo dependiendo de los requisitos determinados por el oftalmólogo que presta la atención.

15 La ventaja de la geometría ondulada es que, si la cápsula o la ampolla se depositan sobre una superficie sólida y lisa, puede ocurrir que la presión procedente de la cámara anterior no siempre sea suficiente para separar la cápsula de la superficie sólida y lisa e inflar un volumen en el espacio sub-conjuntivo. Si no se forma la ampolla o si la cápsula permanece unida al material del implante, no se producirá la purga de fluido y no será funcional. El número de ondas es una cuestión de elección, no obstante, 3, 4, 5 ó 6 ondas es un número razonable. De igual forma, otras formas que proporcionan un perímetro de tipo onda, de manera que la longitud del perímetro sea mayor que el diámetro de la forma multiplicado por pi, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

20 El método de la presente invención para reducir la presión intraocular creando una ampolla cilíndrica para producir una filtración accesoria mejorada comprende las etapas de implantar un tubo cilíndrico que tiene un extremo proximal y un extremo distal, retirándose la parte distal de la pared lateral del tubo cilíndrico, en el ojo para servir como nido para derivar un conducto de humor acuoso con respecto a las estructuras angulares, que consiste en las etapas de implantar la parte distal del tubo cilíndrico bajo la conjuntiva, anclar el extremo proximal del tubo cilíndrico al limbo, insertar el extremo proximal intacto del tubo en la cámara anterior a través de una pista de aguja, ligar el extremo distal para evitar la hipotonía, dejar aproximadamente una semana que la ampolla prolifere alrededor del tubo, liberar una ligadura alrededor del extremo proximal después de aproximadamente una semana para inflar la ampolla, medir la presión intraocular para determinar si se requiere drenaje adicional y, si se requiere drenaje adicional, liberar las ligaduras adicionales de forma que se inflen ampollas adicionales.

35 Los expertos en la técnica del tratamiento quirúrgico de glaucoma apreciarán fácilmente la simplicidad y flexibilidad de la invención. De este modo, el lector apreciará que el implante y el método para reducir la presión intraocular de la presente invención proporcionan una solución eficaz y adaptable a la vez que rentable para la reducción de la presión intraocular.

40 Aunque la memoria descriptiva anterior contiene muchas especificidades, no deberían entenderse como limitaciones del alcance de la invención, sino más bien como un ejemplo de sus realizaciones preferidas. Muchas otras variaciones son posibles. Por ejemplo, el material del inserto puede estar formado por muchos tipos de elastómeros diferentes de látex; el tamaño de la aguja puede ser otro diferente del calibre 23; el tamaño, número, forma y dimensiones del nido y de las ligaduras de nódulo de deslizamiento pueden variar y no están limitados a cuatro o a una forma de "C"; el diámetro abierto del implante podría variar; y la forma del implante podría ser diferente de circular en corte transversal. La expresión "nódulo de deslizamiento", según se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones, incluye cualquier nódulo desprendible. Por consiguiente, el alcance de la invención debería venir determinado no solo por las realizaciones ilustradas, sino por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales.

Glosario:

50 Ampolla: cavidad de tipo vesícula rellena de fluido

Ligadura: sutura atada a un nódulo, usada para ocluir o anclar una estructura en cirugía.

55 Hipotonía: baja presión en el ojo, provoca daño de desprendimiento de retina y descompresión del globo ocular.

Seton: fuga de fluido posterior a la intervención quirúrgica y perturbación de la cámara anterior del ojo.

Proximal: parte intacta del implante cilíndrico que penetra en la cámara anterior a través del limbo

60 Distal: parte del implante más lejana de la cámara anterior y fuente del humor acuoso.

Nido: sustrato inerte que proporciona una plataforma para la proliferación celular.

65 Fibrosis: formación de tejido fibroso formado por fibroblastos y matriz extracelular formada en gran medida por colágeno, base celular del tejido de cicatrización.

- Dispositivo de filtración accesorio convencional: varios implantes introducidos por ACB Molteno, George Baerveldt, Theodore Krupin (ACSEB – Anastomosis de Cámara Anterior para Banda Circunvalación); todos tiene una conexión tubular que produce la derivación del limbo y los extremos en una placa de área superficial grande de banda alrededor de la cual se forma una cápsula con pared relativamente gruesa que, cuando se infla, forma una ampolla grande elevada que filtra el humor acuoso. Con frecuencia, estos dispositivos interfieren con la función de los músculos extraoculares y fallan a la hora de controlar la presión intraocular cuando la fibrosis compromete su capacidad para filtrar el humor acuoso.
- 5
- Implantes cilíndricos, de elevado área superficial y bajo volumen de la técnica anterior: hipótesis de formación de un implante cilíndrico de pequeño diámetro para tratar glaucoma, publicada en 1994, reducida a la práctica en 1998, sometida a ensayo en animales y publicada en Febrero de 2000. Este dispositivo tiene una cápsula más fina que cualquier dispositivo previamente publicado y tiene una conductividad hidráulica de su cápsula proporcionalmente más elevada que los otros implantes previamente presentados.
- 10

REIVINDICACIONES

- 1.- Un tubo (32) para implantar en el ojo para que sirva como conducto para derivar el humor acuoso con respecto a las estructuras angulares y que actúe como nido para la formación de una cápsula para la filtración de humor acuoso hasta el tejido sub-conjuntivo, comprendiendo el nido una parte lateral (38) del tubo que se pela hacia atrás creando de este modo:
- una parte (40) con pared lateral abierta del tubo (38); y,
- una parte trasera pelada (38; 138; 242; 338);
- actuando ambas como nido para la formación de tejido membranoso de las cápsulas de filtración cilíndricas.
2. El tubo de la reivindicación 1, que además comprende una pluralidad de partes (138) laterales traseras peladas del tubo (32) que se retiran, estando las partes (138) colocadas en serie a lo largo de la longitud del tubo.
3. El tubo de la reivindicación 2, en el que las partes (138) laterales traseras peladas están situadas en una configuración no solapante.
4. El tubo de la reivindicación 2, en el que las partes (138) laterales traseras peladas están situadas en una configuración solapante.
5. El tubo de la reivindicación 2, en el que las partes (138) laterales traseras peladas están separadas por medio de partes (146) cilíndricas completas.
6. El tubo de la reivindicación 5, que además comprende una ligadura (144; 150; 151) que está atada a cada una de las partes (146) cilíndricas completas, de manera que se puede evitar el flujo a través de las partes (146) cilíndricas completas.
7. El tubo de la reivindicación 6, en el que las ligaduras están formadas por nódulos de deslizamiento (144; 150; 151).
8. El tubo de la reivindicación 1, en el que el tubo (32) comprende un extremo proximal (34) y un extremo distal (36; 236) con el extremo distal (36; 236) que comprende el extremo del tubo que se divide.
9. El tubo de la reivindicación 8 en el que la ubicación de anclaje (44) del tubo (32) para la conexión de la ubicación de anclaje a la esclerótica en el limbo está situada en el extremo proximal (34) del tubo.
10. El tubo de la reivindicación 8, en el que un anclaje ubicado en el extremo distal del tubo comprende un extremo de deslizamiento (42; 242) del tubo (32) en el que el extremo del tubo que está dividido múltiples veces con partes de división, una vez que se ha formado una ampolla alrededor de ellas, sirve como anclaje.
11. El tubo de la reivindicación 1, en el que el diámetro del tubo (32) es de aproximadamente 100 micras.
12. El anclaje de la reivindicación 10, en el que el extremo dividido está bifurcado (42).
13. El anclaje de la reivindicación 10, en el que el extremo dividido está cuadruplicado (242).
14. El tubo de la reivindicación 1, en el que el corte transversal de la parte con pared lateral abierta en posición normal con respecto a la longitud del tubo (32) tiene forma de arco.

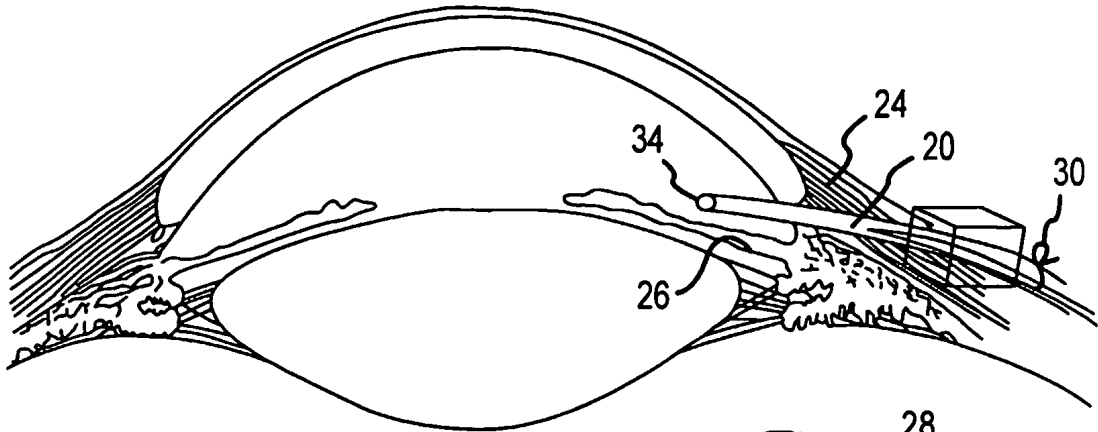


FIG. 2
Técnica anterior

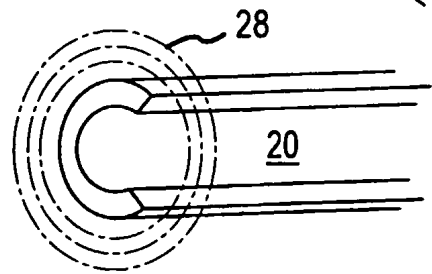


FIG. 1
Técnica anterior

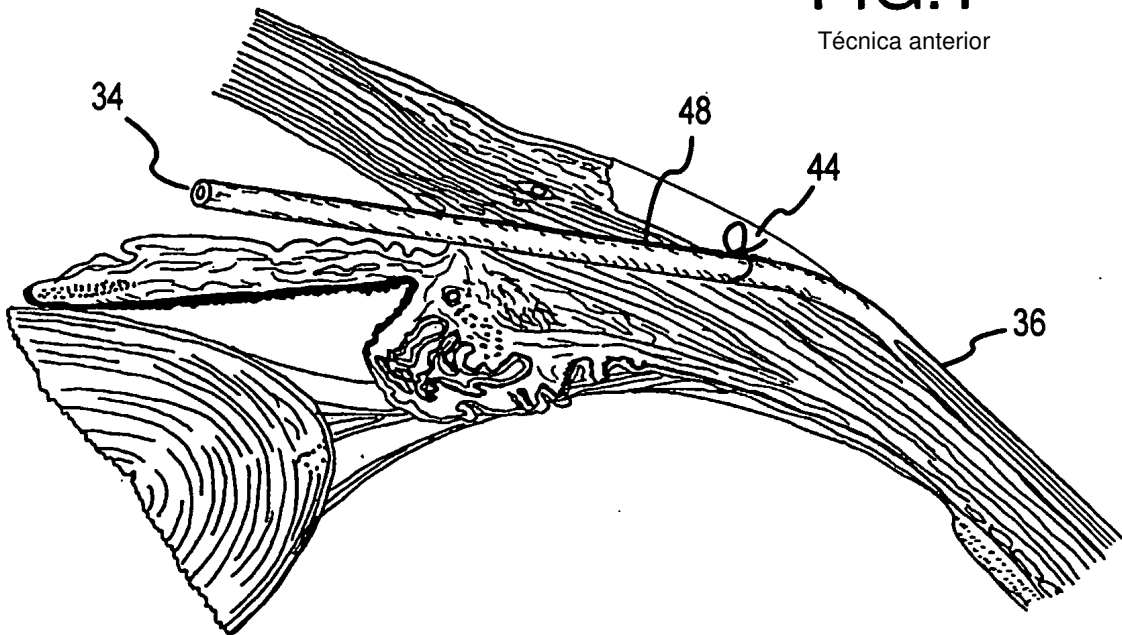


FIG. 3

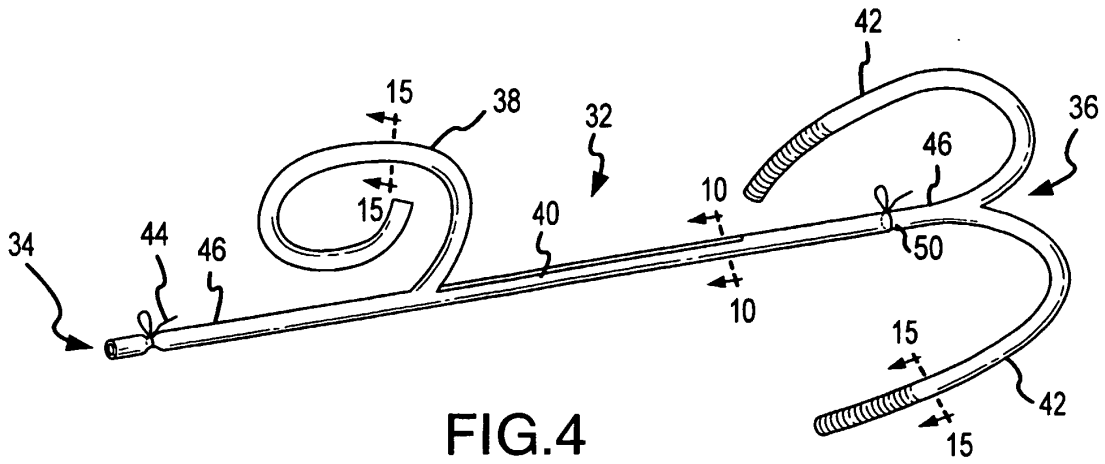


FIG. 4

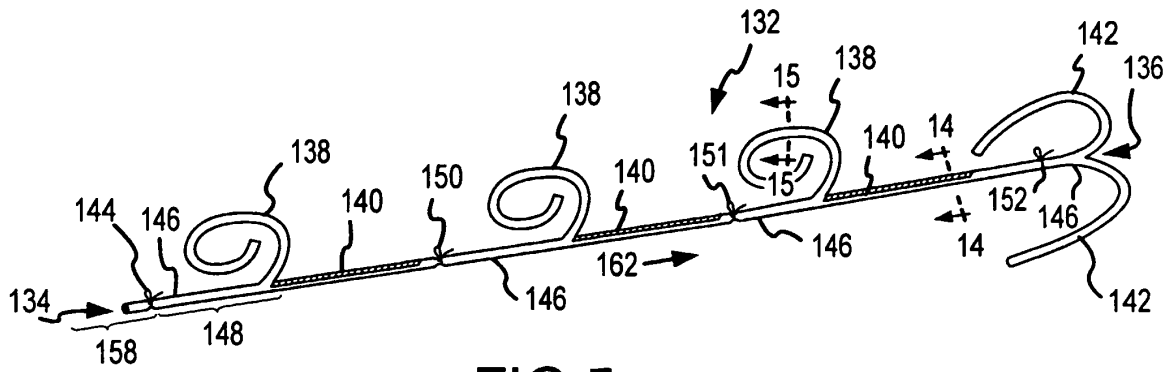


FIG. 5

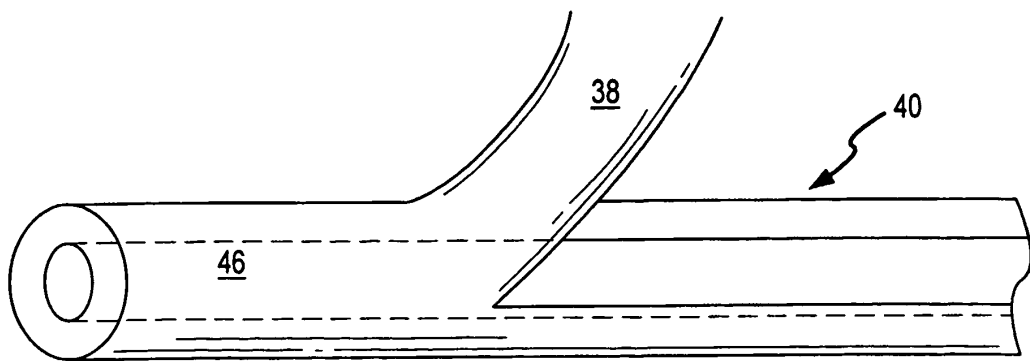
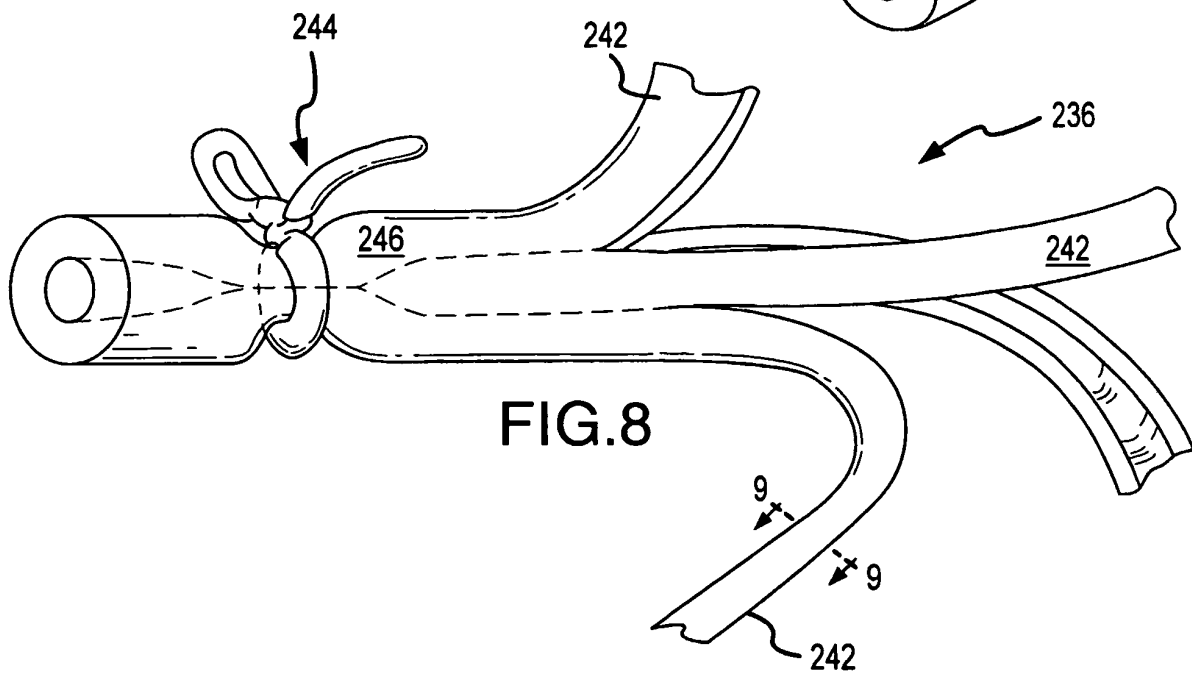
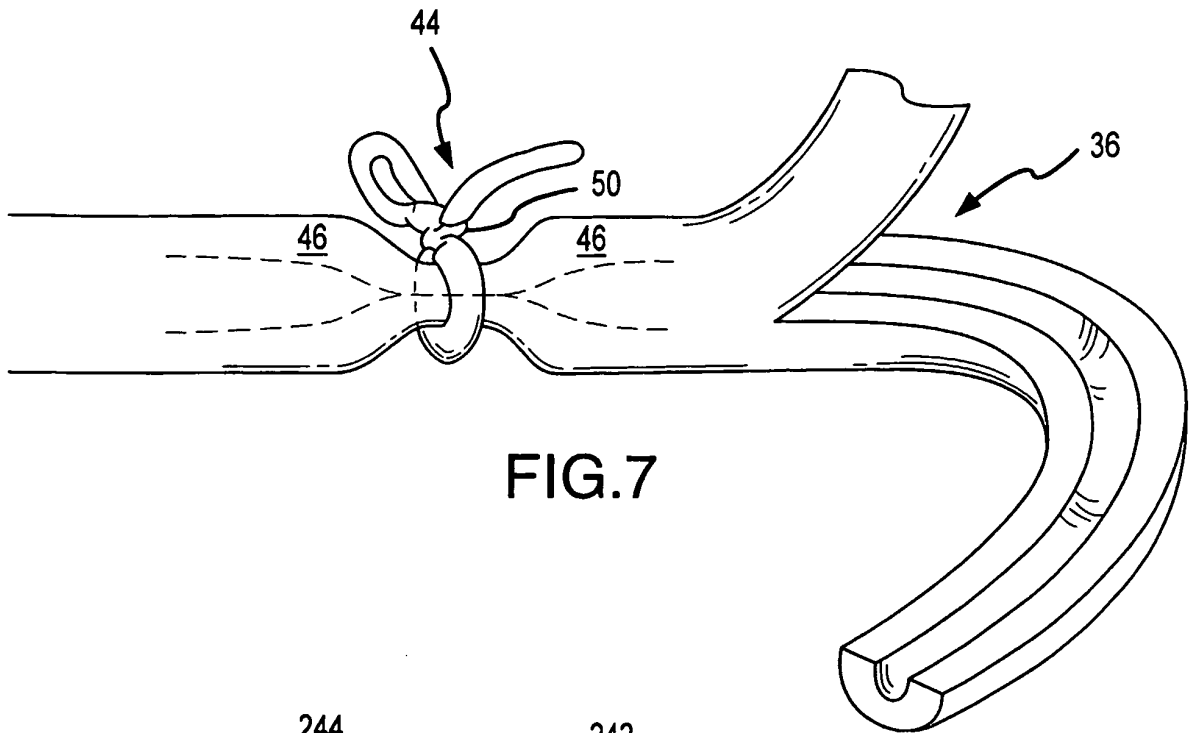


FIG. 6



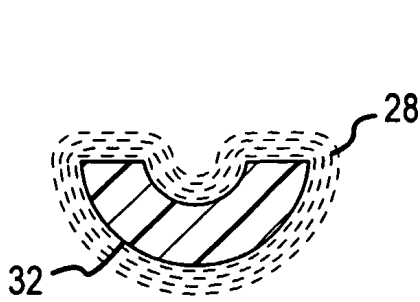


FIG. 10

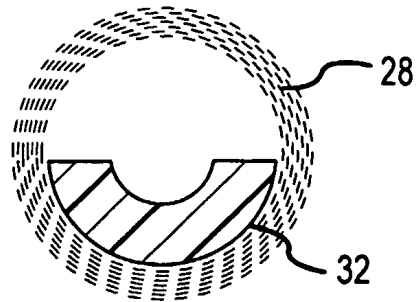


FIG. 11

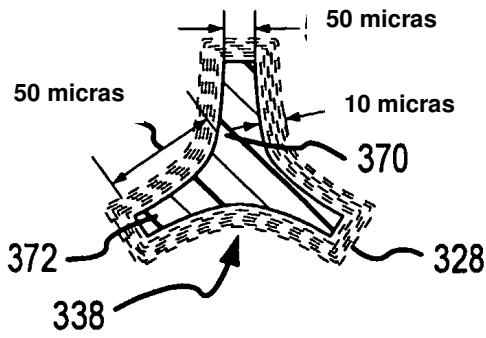


FIG. 13

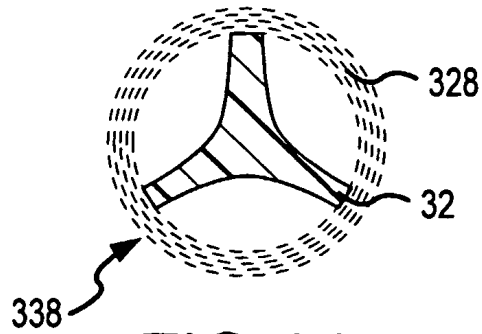


FIG. 14

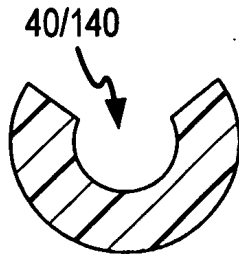


FIG. 15

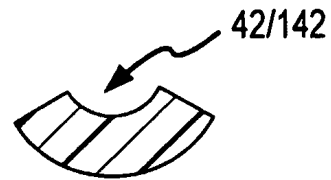


FIG. 16

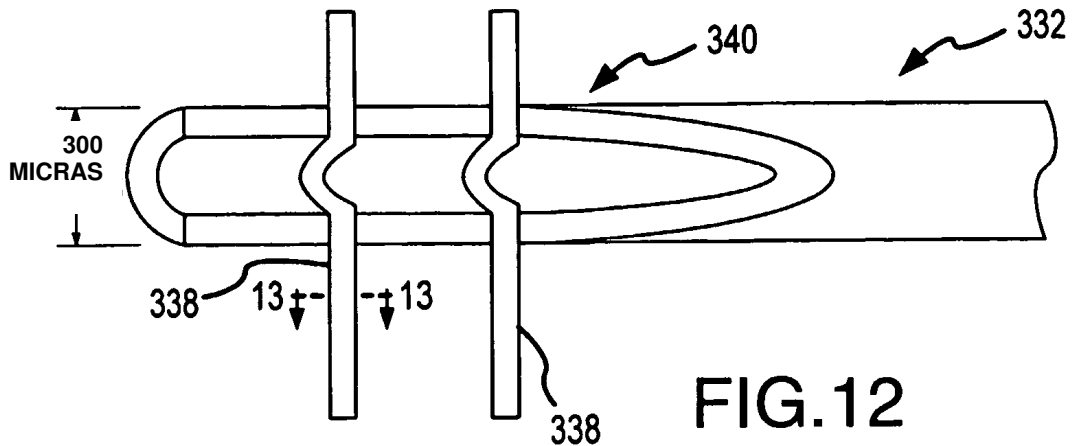


FIG. 12