

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 831**

51 Int. Cl.:

A61B 3/16 (2006.01)

A61F 2/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2010 E 10719836 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2427098**

54 Título: **Sensor de presión intraocular**

30 Prioridad:

07.05.2009 US 436981

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

20.02.2014

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 South Freeway,
Fort Worth, TX 76134, US**

72 Inventor/es:

**DACQUAY, BRUNO y
RICKARD, MATTHEW, J., A.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 443 831 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

Sensor de presión intraocular.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo para vigilar la presión intraocular y, más particularmente, a un sensor de presión implantable.

10 El glaucoma, un grupo de enfermedades del ojo que afectan a la retina y al nervio óptico, es una de las principales causas de ceguera en todo el mundo. El glaucoma se produce cuando la presión intraocular (IOP) aumenta hasta presiones por encima de lo normal durante periodos prolongados de tiempo. La IOP puede aumentar debido a un desequilibrio de la producción de humor acuoso y el drenaje del humor acuoso. Si se deja sin tratar, una IOP elevada provoca daños irreversibles al nervio óptico y las fibras retinales, dando como resultado una pérdida progresiva y permanente de la visión.

15 El epitelio del cuerpo ciliar del ojo produce constantemente humor acuoso, el fluido transparente que llena la cámara anterior del ojo (el espacio entre la córnea y el iris). El humor acuoso fluye fuera de la cámara anterior a través de los trayectos uveoesclerales, un sistema de drenaje complejo. El equilibrio delicado entre la producción y el drenaje del humor acuoso determina la IOP del ojo.

20 El ángulo abierto (denominado también ángulo abierto crónico o ángulo abierto primario) es el tipo más común de glaucoma. Con este tipo, aunque las estructuras anteriores del ojo parecen normales, se forma fluido acuoso dentro de la cámara anterior, haciendo que la IOP llegue a ser elevada. Dejado sin tratar, esto pueda dar como resultado un daño permanente del nervio óptico y la retina. Se prescriben generalmente gotas oculares para reducir la presión del ojo. En algunos casos, se realiza cirugía si la IOP no puede controlarse adecuadamente con terapia médica.

25 Sólo alrededor del 10% de la población sufre glaucoma de cierre de ángulo agudo. El cierre de ángulo agudo tiene lugar debido a una anomalía de las estructuras del frente del ojo. En la mayoría de estos casos, el espacio entre el iris y la córnea es más estrecho de lo normal, dejando un canal más pequeño para que pase a su través el humor acuoso. Si el flujo de humor acuoso llega a bloquearse completamente, la IOP aumenta fuertemente, provocando un ataque de cierre de ángulo repentino.

30 El glaucoma secundario tiene lugar como resultado de otra enfermedad o problema dentro del ojo, tal como: inflamación, trauma, cirugía previa, diabetes, tumor y ciertas medicaciones. Para este tipo, deben tratarse tanto el glaucoma como el problema subyacente.

35 La figura 1 es un diagrama de la porción frontal de un ojo que ayuda a explicar los procesos del glaucoma. En la figura 1 están ilustradas representaciones del cristalino 110, la córnea 120, el iris 130, los cuerpos ciliares 140, la malla trabecular 150 y el canal de Schlemm 160. Anatómicamente, la cámara anterior del ojo incluye las estructuras que provocan glaucoma. El fluido acuoso es producido por los cuerpos ciliares 140 que están debajo del iris 130 y junto al cristalino 110 en la cámara anterior. Este humor acuoso inunda el cristalino 110 y el iris 130 y fluye al sistema de drenaje localizado en el ángulo de la cámara anterior. El ángulo de la cámara anterior, que se extiende circunferencialmente alrededor del ojo, contiene estructuras que permiten que se drene el humor acuoso. La primera estructura y la más comúnmente implicada en el glaucoma es la malla trabecular 150. La malla trabecular 150 se extiende circunferencialmente alrededor de la cámara anterior en el ángulo. La malla trabecular 150 parece actuar como un filtro, limitando la salida de humor acuoso y proporcionando una contrapresión que produce la IOP. El canal de Schlemm 160 está localizado más allá de la malla trabecular 150. El canal de Schlemm 160 tiene canales colectores que permiten que el humor acuoso salga de la cámara anterior. Las dos flechas en la cámara anterior de la figura 1 muestran el flujo de humor acuoso desde los cuerpos ciliares 140, sobre el cristalino 110, sobre el iris 130, a través de la malla trabecular 150 y hacia dentro del canal de Schlemm 160 y sus canales colectores.

40 En pacientes con glaucoma, la IOP puede variar ampliamente durante un periodo de 24 horas. En general, la IOP es muy alta en las horas tempranas de la mañana antes de que se administre la medicación tras despertarse. Las presiones más altas dañan el nervio óptico y pueden llevar a la ceguera. En consecuencia, sería deseable medir la IOP a lo largo del tiempo para evaluar la eficacia de diversos tratamientos. La presente invención proporciona un dispositivo de medición de IOP.

45 El documento US 2004/254438A1 describe un sistema sensor de presión intraocular implantable.

60 Sumario de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un sistema según la reivindicación 1. Se proporcionan otras características opcionales de acuerdo con las reivindicaciones dependientes.

65 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de

ejemplo y de explicación solamente y están destinadas a proporcionar una explicación adicional de la invención según se reivindica. La siguiente descripción y la práctica de la invención exponen y sugieren ventajas y finalidades adicionales de la invención.

5 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos que se acompañan, que se incorporan en esta memoria y constituyen una parte de ella, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

10 La figura 1 es un diagrama de la porción frontal de un ojo.

La figura 2 es un diagrama de bloques de un sistema de medición de IOP según los principios de la presente invención.

15 La figura 3 es una vista en perspectiva de un sensor de IOP según los principios de la presente invención.

La figura 4 es una vista en perspectiva de un sensor de IOP según los principios de la presente invención.

20 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se hace ahora referencia en detalle a las realizaciones típicas de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en los dibujos que se acompañan. Siempre que sea posible, se utilizarán los mismos números de referencia en todos los dibujos para hacer referencia a las mismas partes o a partes similares.

25 La figura 2 es un diagrama de bloques de un sistema de medición de IOP 200 según los principios de la presente invención. En la figura 2, el sistema de medición de IOP incluye una fuente de alimentación 205, un sensor de IOP 210, un procesador 215, una memoria 220, un módulo de transmisión de datos 225 y un altavoz opcional 230.

30 La fuente de alimentación 205 es típicamente una batería recargable, tal como una batería de ion litio o de polímero de litio, aunque pueden emplearse otros tipos de baterías. Además, cualquier otro tipo de célula de energía es apropiado para la fuente de alimentación 205. La fuente de alimentación 205 proporciona energía al sistema 200 y, más particularmente, al procesador 215. La fuente de alimentación puede recargarse a través de un enlace RFID u otro tipo de acoplamiento magnético.

35 El procesador 215 es típicamente un circuito integrado con espigas de alimentación, entrada y salida capaz de realizar funciones lógicas. En diversas realizaciones, el procesador 215 es un controlador de dispositivo dianizado. En tal caso, el procesador 215 realiza funciones de control específicas dianizadas en un dispositivo o componente específico, tal como un módulo de transmisión de datos 225, un altavoz 230, una fuente de alimentación 205 o una memoria 220. En otras realizaciones, el procesador 215 es un microprocesador. En tal caso, el procesador 215 es programable de modo que pueda funcionar para controlar más de un componente del dispositivo. En otros casos, el procesador 215 no es un microprocesador programable, sino que, por el contrario, es un controlador para fines especiales configurado para controlar diferentes componentes que realizan diferentes funciones.

45 La memoria 220 es típicamente una memoria de semiconductor tal como una memoria flash NAND. Dado que el tamaño de la memoria de semiconductor es muy pequeño, y las necesidades de memoria del sistema 200 son pequeñas, la memoria 220 ocupa una huella muy pequeña del sistema 200. La memoria 220 interactúa con el procesador 215. Por tanto, el procesador 215 puede escribir y leer en la memoria 220. Por ejemplo, el procesador 215 puede estar configurado para leer datos del sensor de IOP 210 y escribir esos datos en la memoria 220. De esta manera, puede almacenarse una serie de lecturas de IOP en la memoria 220. El procesador 215 es capaz también de realizar otras funciones de memoria básicas, tales como borrar o sobrescribir la memoria 220, detectar cuándo está llena la memoria 220, y otras funciones comunes asociadas con la gestión de la memoria de semiconductor.

50 El módulo de transmisión de datos 225 puede emplear cualquiera de una pluralidad de diferentes tipos de transmisión de datos. Por ejemplo, el módulo de transmisión de datos 225 puede ser un dispositivo activo tal como una radio. El módulo de transmisión de datos 225 puede ser también un dispositivo pasivo tal como la antena en una etiqueta RFID. En este caso, una etiqueta RFID incluye la memoria 220 y el módulo de transmisión de datos 225 en forma de una antena. Un lector de RFID puede colocarse entonces cerca del sistema 200 para escribir datos o para leer datos en la memoria 220. Puesto que es probable que la cantidad de datos típicamente almacenados en la memoria 220 sea pequeña (comprendiendo lecturas de IOP durante un periodo de tiempo), la velocidad con la que se transfieren los datos no es crucial. Otros tipos de datos que pueden almacenarse en la memoria 220 y transmitirse por el módulo de transmisión de datos 225 incluyen, pero no se limitan a ellos, datos de fuente de alimentación (por ejemplo, batería baja, defecto de batería), datos de altavoz (tonos de aviso, voces), datos de sensor de IOP (lecturas de IOP, condiciones de problema) y similares.

65 El altavoz opcional 230 proporciona un tono o voz de aviso al paciente cuando existe una condición peligrosa. Por ejemplo, si la IOP está a un nivel que es probable que lleve a daños o presente un riesgo para el paciente, el altavoz

230 puede emitir un tono de aviso para alertar al paciente de que busque atención médica o se administre gotas oculares. El procesador 215 lee las mediciones de IOP del sensor de IOP 210. Si el procesador 215 lee una medición o una serie de mediciones de IOP que están por encima de un umbral, entonces el procesador 215 puede hacer funcionar el altavoz 230 para emitir un aviso sonoro. El umbral puede ajustarse y almacenarse en la memoria 220. De esta manera, puede ajustarse un umbral de IOP por un médico y, cuando se exceda, puede emitirse un aviso sonoro.

Alternativamente, el módulo de transmisión de datos puede activarse para comunicar un estado de IOP elevada a un dispositivo secundario tal como una PDA, un teléfono móvil, un ordenador, un reloj de pulsera, un dispositivo a medida exclusivamente para esta finalidad, un sitio de almacenamiento de datos accesible remoto (por ejemplo, un servidor de internet, un servidor de correo electrónico, un servidor de mensajes de texto) u otro dispositivo electrónico. En una realización, un dispositivo electrónico personal sube los datos al sitio de almacenamiento de datos accesible remoto (por ejemplo, un servidor de internet, un servidor de correo electrónico, un servidor de mensaje de texto). Puede subirse información a un sitio de almacenamiento de datos accesible remoto de modo que pueda verse en tiempo real, por ejemplo, por personal médico. En este caso, el dispositivo secundario puede contener el altavoz 230. Por ejemplo, en una instalación hospitalaria, después de que un paciente se haya sometido a cirugía de glaucoma y se le haya implantado el sistema 200, un dispositivo secundario puede localizarse junto a la cama de hospital del paciente. Puesto que son comunes las fluctuaciones de IOP después de la cirugía de glaucoma (tanto en el lado alto como en el lado bajo, lo que es también una condición peligrosa), el procesador 215 puede leer mediciones de IOP hechas por un sensor de IOP implantado 210. Si el procesador 215 lee un estado de IOP insegura, el módulo de transmisión de datos 225 puede alertar al paciente y al personal médico a través del altavoz 230 o transmitiendo las lecturas inseguras a un dispositivo secundario.

Tal sistema es también adecuado para uso fuera de una instalación hospitalaria. Por ejemplo, si existe un estado de IOP insegura, el procesador 215 puede hacer funcionar el altavoz 230 para emitir un aviso audible. El paciente es alertado entonces y puede buscar atención médica. El aviso puede ser desconectado por un profesional médico de varias maneras. Por ejemplo, cuando el módulo de transmisión de datos 225 es una etiqueta RFID, puede establecerse un enlace RFID entre un dispositivo externo y el sistema 200. Este dispositivo externo puede comunicarse con el sistema 200 para desconectar el altavoz 230. Alternativamente, una señal óptica puede ser leída por el sistema 200. En este caso, el módulo de transmisión de datos 225 tiene un receptor óptico que puede recibir una serie de impulsos de luz que representan una orden - tal como una orden para desconectar el altavoz 230.

El sistema 200 es preferiblemente un pequeño paquete integrado implantable. Por tanto, todos los componentes del sistema 200 pueden formarse sobre un sustrato, tal como una oblea semiconductora, por cualquiera de una pluralidad de procedimientos diferentes.

La figura 3 es una vista en perspectiva de un sensor de IOP de acuerdo con los principios de la presente invención. En la figura 3, el sensor de IOP 210 es un cubo sellado con dos fotocélulas 325 & 330, una superficie superior 310, un lado 315, una pantalla de protección contra la luz 320 y una fuente de luz opcional 305. La superficie superior 310 del sensor de IOP permite que entre luz en el cubo (por ejemplo, es transparente o translúcida - una superficie que permite el paso de la luz). Las fotocélulas 325 y 330 detectan la cantidad de luz que entra en el cubo. La pantalla de protección contra la luz 320 bloquea al menos parcialmente la luz detectada por la fotocélula 330. La pantalla de protección contra la luz 320 se fija al lado 315. El lado 315 es flexible. Por tanto, cuando el lado 315 se mueve en respuesta a un cambio de presión, cambia la cantidad de luz bloqueada por la pantalla de protección contra la luz 320 y cambia también la cantidad de luz detectada por la fotocélula 330. El lado 315 puede ser más delgado que los otros lados, el superior 310 y el inferior del cubo, de modo que el lado 315 sea más flexible. El lado superior 310, el lado inferior y otros lados (distintos del lado 315) pueden ser rígidos o flexibles. Se proporciona una fuente de luz opcional 305, como se describe a continuación. Alternativamente, el sensor de IOP puede utilizar la luz ambiente que entra en el ojo. Aunque se describe como un cubo, el sensor de IOP 210 puede tener otras formas geométricas que permitan una deflexión del lado 315 y un movimiento de la pantalla aneja 320.

La presión dentro del cubo del sensor de IOP 210 se determina durante el procedimiento de fabricación y puede ser de alrededor de 0 psig. El cubo del sensor de IOP 210 puede llenarse con cualquier gas de una pluralidad de gases diferentes, tales como nitrógeno, argón, hexafluoruro de azufre o similar. Cuando la presión interna es 0 psig, el lado 315 tenderá a desviarse hacia dentro debido a que la presión dentro del ojo es más alta que 0 psig (como se muestra en la figura 4).

La configuración de las fotocélulas 325 & 330 mostradas en la figura 3 permite que se haga una comparación entre la luz detectada por la fotocélula 325 y la fotocélula 330. Puesto que la fotocélula 325 no está protegida por la pantalla de protección contra la luz 320, la fotocélula 325 detecta la "cantidad total" de luz que entra a través de la superficie superior 310. Puesto que la fotocélula 330 es protegida por la pantalla de protección contra la luz 320, la fotocélula 330 detecta menos que la "cantidad total" de luz que entra a través de la superficie superior 310. Por tanto, puede utilizarse una comparación entre la cantidad de luz medida por las fotocélulas 325 y 330 para determinar la cantidad de deflexión experimentada por el lado 315. Cuando más alta es la presión externa, mayor es la deflexión del lado 315 y menor es la luz medida por la fotocélula 330. En consecuencia, la cantidad de luz medida por la fotocélula 330 indica la cantidad de presión externa (IOP). Este uso de dos fotocélulas (325 & 330) permite

que el sensor de IOP 210 trabaje bajo condiciones de luz diferentes (puesto que cambian las condiciones de luz ambiente).

5 Para mediciones de IOP, la calibración del sensor de IOP 210 no es generalmente crítica. Puesto que un cambio en la cantidad de luz detectada por la fotocélula 330 puede correlacionarse con una magnitud de IOP, puede detectarse fácilmente un cambio en la IOP. En general, una serie de mediciones de luz tomadas a lo largo del tiempo corresponde a la magnitud relativa de la IOP a lo largo del tiempo. Puede hacerse una calibración más precisa de la IOP en la consulta del médico, por ejemplo midiendo la IOP de una manera tradicional y correlacionando esa medición con una cantidad de luz medida por las fotocélulas 325 y 330.

10 La fuente de luz opcional 305 es típicamente un LED. La fuente de luz 305 puede montarse en la superficie superior 310 del sensor de IOP 210 o integrarse con ésta. Alternativamente, el sensor de IOP 210 puede depender de la luz ambiente (y la fuente de luz 305 está ausente). En otra realización, puede utilizarse una fuente de luz exterior al ojo. Por ejemplo, una fuente de luz puede sujetarse a un dispositivo lector y/o cargador de presión manual que interactúa con el sensor de IOP 210. De esta manera, puede utilizarse una fuente de luz externa (que puede calibrarse) para facilitar una lectura de presión.

15 El sensor de IOP 210 puede fabricarse por cualquiera de una pluralidad de diferentes métodos. Por ejemplo, en un método basado en MEMS, el sensor de IOP 210 se forma en capas. De esta manera, se depositan capas de un material biocompatible para formar el sensor de IOP 210. Pueden emplearse también otros métodos de deposición de vapor, tales como los utilizados en la industria de semiconductores.

20 La figura 4 es una vista en perspectiva de un sensor de IOP de acuerdo con los principios de la presente invención. En la figura 4, el lado 315 del sensor de IOP 210 se desvía hacia dentro. En consecuencia, la pantalla de protección contra la luz 320 se desvía también hacia dentro para oscurecer parcialmente la luz que alcanza la fotocélula 330. De esta manera, la presión interna es menor que la presión externa. La diferencia de presión determinar qué distancia se mueve la pantalla de protección contra la luz 320 y qué cantidad de luz detecta la fotocélula 330. En otras palabras, la distancia que se desplaza la pantalla de protección contra la luz 320 depende de la diferencia entre las presiones interna y externa. La distancia que se desplaza la pantalla de protección contra la luz 320 determina también la cantidad de luz que es detectada por la fotocélula 330. En consecuencia, la cantidad de luz detectada por la fotocélula 330 (en comparación con la cantidad de luz detectada por la fotocélula 325) indica la diferencia entre las presiones interna y externa. Una lectura de luz de este tipo puede utilizarse para determinar el cambio en la IOP.

25 30 En otra realización de la presente invención, pueden utilizarse juntos una matriz de sensores de IOP 210 (mostrados en las figuras 3 & 4). En esta configuración se sujeta más de un sensor de IOP 210 a un sustrato y se le implanta a continuación en el ojo. El uso de más de un sensor de IOP 210 permite redundancia y una medición más precisa de la IOP. Cuando aumenta el número de sensores de IOP 210 en la matriz, disminuye la varianza estadística de la medición de IOP resultante (y, por tanto, aumenta la precisión). En otra realización, pueden utilizarse múltiples paredes de fotodetectores con una única fuente de luz para lograr redundancia.

35 Por lo anterior, puede apreciarse que la presente invención proporciona un sistema que mide la IOP. La presente invención proporciona un sensor de IOP y dispositivos periféricos asociados. La presente invención se ilustra aquí a modo de ejemplo y pueden hacerse diversas modificaciones por expertos ordinarios en la materia.

40 45 Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la memoria y la práctica de la invención descrita en ella.

REIVINDICACIONES

1. Sistema sensor de presión intraocular implantable (200), que comprende:

5 una forma geométrica sellada (210) con una presión interna en un primer valor, presentando la forma geométrica sellada una primera superficie (310) que permite el paso de la luz, una segunda superficie flexible (315) y una tercera superficie, caracterizado porque comprende

10 una primera y segunda fotocélulas (330, 325) localizadas en la forma geométrica sellada en la tercera superficie; y

15 una pantalla de protección contra la luz (320) acoplada a la segunda superficie flexible (315), estando la pantalla de protección contra la luz localizada en la forma geométrica sellada entre la primera superficie (310) que permite el paso de la luz y la tercera superficie,

20 en el que, cuando la segunda superficie flexible (315) es desviada, la pantalla de protección contra la luz (320) bloquea parcialmente la luz que se desplaza a través de la primera superficie (310) que permite el paso de la luz hasta la primera fotocélula (330), pero no bloquea la luz que se desplaza a través de la primera superficie que permite el paso de la luz hasta la segunda fotocélula (325), de modo que una cantidad de luz detectada por la primera fotocélula (330) difiere de una cantidad de luz detectada por la segunda fotocélula (325), indicando la diferencia entre la cantidad de luz detectada por la primera fotocélula (330) y la cantidad de luz detectada por la segunda fotocélula (325) un estado de presión intraocular.

25 2. Sistema sensor de presión según la reivindicación 1, que comprende además:

una fuente de luz (305) localizada de tal manera que la luz incida en la primera superficie que permite el paso de la luz.

30 3. Sistema sensor de presión según la reivindicación 1, que comprende además:

un procesador (215);
una fuente de alimentación (205) acoplada al procesador; y
una memoria (220) acoplada al procesador;

35 en el que el procesador está configurado para leer una señal procedente de la primera y segunda fotocélulas.

40 4. Sistema sensor de presión según la reivindicación 3, en el que el procesador (215) escribe en la memoria valores correspondientes a un estado de presión intraocular.

5. Sistema sensor de presión según la reivindicación 3, que comprende además: un módulo de transmisión de datos (225) acoplado al procesador.

45 6. Sistema sensor de presión según la reivindicación 5, en el que el módulo de transmisión de datos (225) comprende además una radio.

7. Sistema sensor de presión según la reivindicación 3, en el que la memoria (220) comprende además una etiqueta RFID.

50 8. Sistema sensor de presión intraocular implantable (200) según la reivindicación 1, que comprende además:

un procesador (215);
una memoria (220) acoplada al procesador;

55 en el que el procesador está configurado para leer una señal procedente de la primera y segunda fotocélulas y escribir en la memoria valores correspondientes a la presión intraocular.

9. Sistema sensor de presión según la reivindicación 8, que comprende además: un módulo de transmisión de datos (225) acoplado al procesador.

60 10. Sistema sensor de presión según la reivindicación 9, en el que el módulo de transmisión de datos (225) comprende además una radio.

65 11. Sistema sensor de presión según la reivindicación 8, en el que la memoria (220) comprende además una etiqueta RFID.

12. Sistema sensor de presión según las reivindicaciones 7 u 11, en el que los datos son transferidos desde la

etiqueta RFID hasta un dispositivo externo a través de un enlace RFID.

13. Sistema sensor de presión según las reivindicaciones 5 o 9, en el que el módulo de transmisión de datos (225) transfiere datos desde la memoria hasta un dispositivo externo.

5

14. Sistema sensor de presión según las reivindicaciones 3 u 8, que comprende además:

un altavoz (230) acoplado al procesador;

10

en el que el altavoz emite un aviso sonoro cuando la presión intraocular está fuera de un rango seguro.

15. Sistema sensor de presión según las reivindicaciones 1 u 8, en el que la forma geométrica sellada es generalmente cúbica.

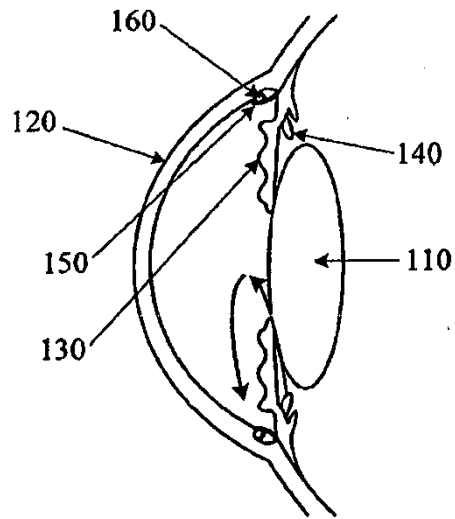


Fig. 1

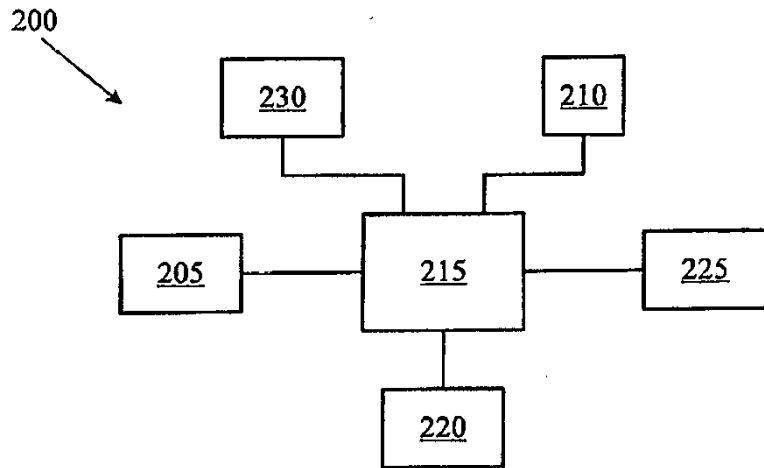


Fig. 2

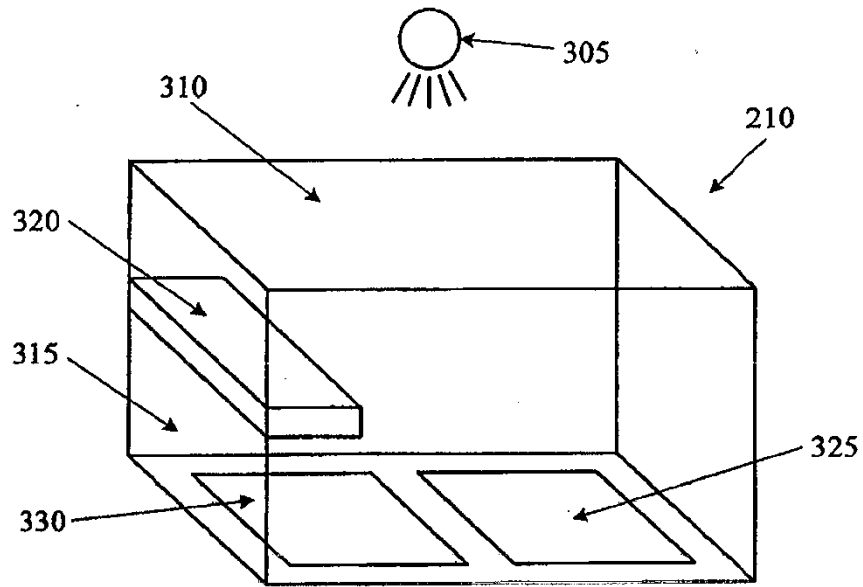


Fig. 3

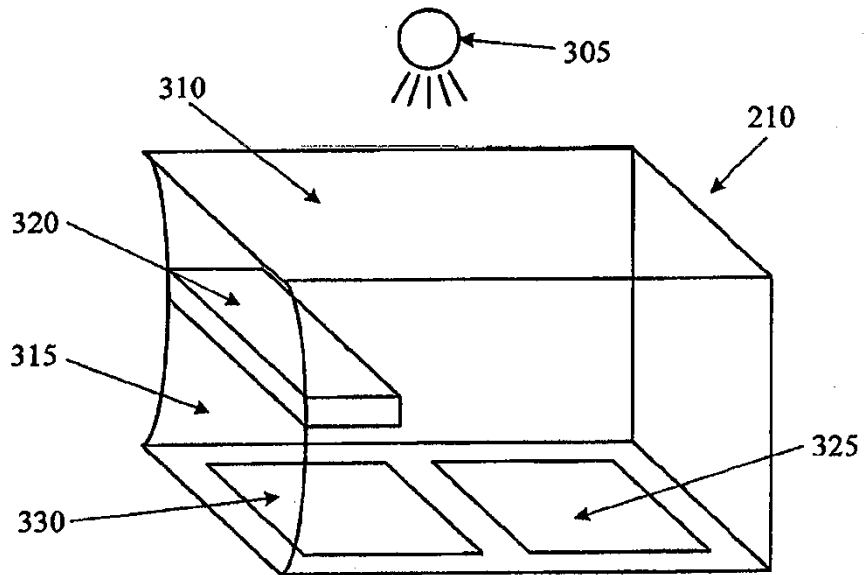


Fig. 4