

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 496**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2004 E 04813050 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 1689333**

54 Título: **Dispositivo mejorado de implante para glaucoma**

30 Prioridad:

05.12.2003 US 526963 P
26.04.2004 US 565291 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2014

73 Titular/es:

INNOFOCUS, INC. (100.0%)
12415 SW 136 Avenue, Unit 3
Miami, FL 33186, US

72 Inventor/es:

PINCHUK, LEONARD;
PAREL, JEAN-MARIE;
FANTES, FRANCISCO;
GOTTLIEB, SAUL;
MARTIN, JOHN B., JR. y
KATO, YASUSHI PEDRO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 449 496 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

Dispositivo mejorado de implante para glaucoma.

Antecedentes de la invención

5

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere generalmente a dispositivos y materiales médicos para reducir la presión intraocular. Más específicamente, esta invención se refiere a dispositivos y materiales médicos para desviar el humor acuoso fuera de la cámara anterior a través de un conducto de paso implantado quirúrgicamente.

10

2. Estado de la técnica

El glaucoma es una enfermedad del nervio óptico que se produce normalmente en el entorno de una presión intraocular elevada (denominada por lo general "IOP"). La presión dentro del ojo aumenta provocando cambios en la apariencia ("acopamiento") y la función ("puntos ciegos" en el campo visual) del nervio óptico. La alta presión se desarrolla en un ojo debido al flujo de salida alterado del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto, el flujo de salida alterado se provoca por anomalías del sistema de drenaje de la cámara anterior. En el glaucoma de ángulo cerrado, el flujo de salida alterado se provoca por el acceso alterado del humor acuoso al sistema de drenaje. Si la presión dentro del ojo se mantiene suficientemente alta durante un período de tiempo suficientemente largo, se produce la pérdida total de la visión. Por lo tanto, el glaucoma es la causa número uno de ceguera prevenible.

15

20

Como se muestra en la Fig. 1, el ojo 10 es una estructura hueca que contiene un líquido claro llamado "humor acuoso". El humor acuoso se forma por el cuerpo ciliar 12 adyacente a la cámara posterior 9 del ojo. El fluido, que se produce a una velocidad casi constante, pasa después alrededor de la lente 14, a través de la abertura pupilar 16 en el iris 18 y en la cámara anterior 20. Una vez en la cámara anterior 20, el fluido drena fuera del ojo 10 a través de dos vías diferentes. En la vía "uveoescleral", el fluido se filtra entre las fibras musculares del cuerpo ciliar 12. Esta vía es la responsable de aproximadamente el diez por ciento del flujo de salida del humor acuoso en los humanos. La trayectoria primaria para el flujo de salida del humor acuoso en los humanos es a través de la vía "canalicular" que implica la red trabecular 22 y el canal de Schlemm 24.

25

30

La red trabecular 22 y el canal de Schlemm 24 se localizan en la zona de unión entre el iris 18 y la esclerótica 26, la cual por lo general se denomina el "ángulo". La red trabecular 22 es una estructura en forma de cuña que se extiende alrededor de la circunferencia del ojo. Se compone de fibras de colágeno dispuestas en una estructura similar a un tamiz tridimensional. Las fibras se recubren con una monocapa de células llamadas células trabeculares. Los espacios entre las fibras de colágeno se llenan con una sustancia extracelular que se produce por las células trabeculares. Estas células producen además enzimas que degradan el material extracelular. El canal de Schlemm 24 se dispone adyacente a la red trabecular 22. La pared exterior de la red trabecular 22 coincide con la pared interna del canal de Schlemm 24. El canal de Schlemm 24 es una estructura en forma de tubo que se extiende alrededor de la circunferencia de la córnea. En los adultos humanos, se cree que el canal de Schlemm se divide por tabiques en una serie de canales autónomos, sin salida.

35

40

El fluido acuoso viaja a través de los espacios entre las fibras trabeculares de la red trabecular 22, a través de la pared interior del canal de Schlemm 24 en el canal, a través de una serie de aproximadamente veinticinco canales recolectores que drenan a partir del canal de Schlemm 24 y hacia el sistema venoso episcleral 28.

45

En un paciente normal, la producción de humor acuoso es igual al flujo de salida del humor acuoso y la presión intraocular permanece casi constante (por lo general en el intervalo de 15 a 21 mm de Hg). En el glaucoma, hay una resistencia anormal al flujo de salida del humor acuoso, la cual se manifiesta como un aumento de la IOP. La tonometría es la medición de la IOP.

50

En el glaucoma primario de ángulo abierto, el cual es la forma más común de glaucoma, se cree que la resistencia anormal es a lo largo del aspecto exterior de la red trabecular 22 y la pared interior del canal de Schlemm 24. El glaucoma primario de ángulo abierto es el responsable de aproximadamente el ochenta y cinco por ciento de todos los glaucomas. Otras formas de glaucoma (tales como el glaucoma de ángulo cerrado y los glaucomas secundarios) implican además una disminución del flujo de salida a través de la trayectoria canalicular, pero el aumento de la resistencia es a partir de otras causas tales como el bloqueo mecánico, restos inflamatorios, bloqueo celular, etc.

55

Con el aumento de la resistencia, el fluido acuoso se acumula debido a que no puede salir suficientemente rápido. A medida que el fluido se acumula, la IOP aumenta en el ojo. El aumento de la IOP comprime los axones en el nervio óptico y puede comprometer además el suministro vascular al nervio óptico. El nervio óptico lleva la visión desde el ojo hasta el cerebro. Algunos nervios ópticos parecen ser más susceptibles a la IOP que otros ojos. Si bien la investigación estudia las maneras de proteger el nervio de una presión elevada, el enfoque terapéutico disponible actualmente para el glaucoma es reducir la presión intraocular.

60

- El tratamiento clínico del glaucoma se lleva a cabo por lo general de una manera por etapas. Los medicamentos son frecuentemente la primera opción de tratamiento. Administrados ya sea en forma tópica u oral, estos medicamentos funcionan o bien para reducir la producción de humor acuoso o actúan para aumentar el flujo de salida. Los medicamentos disponibles actualmente tienen muchos efectos secundarios graves que incluyen: insuficiencia cardiaca congestiva, dificultad respiratoria, hipertensión, depresión, cálculos renales, anemia aplásica, disfunción sexual y muerte. La adhesión al tratamiento con los medicamentos es un problema importante, con estimaciones de que más de la mitad de los pacientes con glaucoma no siguen sus horarios de dosificación correctos.
- 5
- 10 Cuando los medicamentos fallan en reducir adecuadamente la presión, frecuentemente se realiza la trabeculoplastia con láser. En la trabeculoplastia con láser, la energía térmica a partir de un láser se aplica a un número de puntos no contiguos en la red trabecular. Se cree que la energía del láser estimula en cierto modo el metabolismo de las células trabeculares, y cambia el material celular en la red trabecular. En un gran porcentaje de los pacientes, el flujo de salida del humor acuoso se incrementa y disminuye la IOP. Sin embargo, frecuentemente el efecto no es duradero y una porción significativa de los pacientes desarrolla una presión elevada dentro de los años que siguen el tratamiento: el tratamiento por trabeculoplastia con láser por lo general no es repetible. Además, la trabeculoplastia con láser no es un tratamiento eficaz para el glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes menores de cincuenta años de edad, ni es eficaz para el glaucoma de ángulo cerrado ni para muchos glaucomas secundarios.
- 15
- 20 Si la trabeculoplastia con láser no reduce suficientemente la presión, entonces se realiza la cirugía de incisión (por lo general denominada cirugía de filtración). Con la cirugía de incisión, se hace un agujero en la esclerótica 26 adyacente a la región del ángulo. Este agujero permite que el fluido acuoso salga del ojo a través de una vía alternativa.
- 25 El procedimiento de incisión más comúnmente realizado es una trabeculectomía. En una trabeculectomía, se hace una incisión posterior en la conjuntiva 30, que es el tejido transparente que cubre la esclerótica 26. La conjuntiva 30 se enrolla hacia delante, exponiendo la esclerótica 26 en el limbo 32, el cual marca la zona de unión entre la esclerótica 26 y la córnea 34. Un colgajo escleral parcial se hace y se diseca en la córnea. La cámara anterior 20 se introduce por debajo del colgajo escleral, y se escinde una sección de la esclerótica profunda 26 y la red trabecular 20. El colgajo escleral se cose nuevamente de manera holgada en su lugar. La incisión en la conjuntiva se sella. De manera postoperatoria, el fluido acuoso pasa a través del agujero, por debajo del colgajo escleral y se recolecta en un sáculo formado por debajo de la conjuntiva 30. El fluido después se absorbe o bien a través de los vasos sanguíneos en la conjuntiva 30 o atraviesa a través de la conjuntiva 30 hacia la capa lagrimal. La cirugía de trabeculectomía de esta naturaleza es muy difícil y sólo una pequeña fracción de los oftalmólogos realiza este procedimiento. Además, consume mucho tiempo y los médicos no se compensan por el tiempo necesario para realizar la cirugía y por lo tanto esta se realiza rara vez.
- 30
- 35 Cuando la trabeculectomía no reduce con éxito la presión del ojo, la siguiente etapa, y usualmente la última, es un procedimiento quirúrgico que implanta un dispositivo que desvía el humor acuoso para controlar la IOP. Un tal dispositivo de implante, como se muestra en la patente de los Estados Unidos 6,050,970 de Baerveldt, es un tubo de drenaje que se une en un extremo a una placa plástica. El tubo de drenaje es un tubo de flujo entre 1.0 y 3.0 French (y preferentemente con un diámetro interior de 0.3 mm y un diámetro exterior de 0.6 mm). Se hace una incisión en la conjuntiva 30, que expone la esclerótica 26. La placa plástica se cose a la superficie del ojo por detrás, por lo general sobre el ecuador. Un agujero de grosor completo se hace en el ojo en el limbo 32, por lo general con una aguja. El tubo se inserta en el ojo a través de este agujero. La porción externa del tubo se cubre ya sea con la esclerótica o con otro tejido. La conjuntiva 30 se vuelve a colocar y se sella la incisión. Con este dispositivo de derivación, el humor acuoso drena fuera del ojo a través del tubo de silicona hacia el sáculo, el cual es una capa delgada de tejido conjuntivo que encapsula la placa y el tubo y después hacia la superficie del ojo. El humor acuoso drena fuera del sáculo y hacia la superficie del ojo. Los tejidos orbitales más profundos absorben después el fluido. La placa tiene por lo general un área de superficie grande con el objetivo de absorber y dispersar el fluido, lo cual facilita la absorción del fluido en el tejido circundante. Estos discos se hacen generalmente de hule de silicona, que sirve para inhibir la adhesión del tejido cuando la placa se encapsula por el tejido conectivo del sáculo. Los discos pueden ser tan grandes como de 10 mm de diámetro y son irritantes para algunos pacientes.
- 40
- 45
- 50 Otros dispositivos de implante se muestran en la patente de los Estados Unidos 6468283 de Richter y otros y la patente de los Estados Unidos 6626858 de Lynch y otros, respectivamente. El dispositivo de implante de Richter es una estructura tubular que desvía el humor acuoso desde la cámara anterior hacia un espacio entre la conjuntiva 30 y la esclerótica 26. El dispositivo de implante de Lynch es una estructura tubular que desvía el humor acuoso desde la cámara anterior a través de la red trabecular 22 y en el canal de Schlemm 24. Estos dispositivos de implante se describen como que se conforman a partir de silicona, teflón, polipropileno, acero inoxidable, etc. Estos dispositivos de implante por lo general requieren además una colocación precisa lejos del ángulo y el iris con el objetivo de evitar la interferencia con el iris y/o para evitar la oclusión de la luz del drenaje por el tejido ocular (por ejemplo, el tejido fibroso del iris y/o la esclerótica que puede tapar la luz del drenaje). Además, tales dispositivos de implante incluyen por lo general una válvula unidireccional para minimizar la hipotonía (baja IOP) en la cámara anterior del ojo. Sin embargo, el control de flujo deseado proporcionado por tales válvulas es difícil de mantener y son propensas a fallar. Por último,
- 55
- 60

estos dispositivos de derivación son relativamente rígidos y se ha demostrado que con el tiempo erosionan la pared del tejido ocular adyacente a los mismos.

5 Un dispositivo de implante similar en la forma de un tubo de drenaje se describe en el documento de patente WO98/08951; el tubo de drenaje descrito en el último documento es un elastómero de silicona. Tales dispositivos de implante conocidos tienen una tendencia a encapsularse en el ojo.

10 Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad en la técnica de proporcionar un dispositivo de implante para el tratamiento del glaucoma que se haga a partir de un material biocompatible que no se encapsule en el ojo y que permita el control sobre la IOP sin necesidad de placas de área de superficie grandes y posiblemente sin la necesidad de válvulas de control de flujo unidireccional.

Resumen de la invención

15 Por ello es un objetivo de la invención proporcionar un dispositivo de implante para el tratamiento del glaucoma que se haga a partir de un material biocompatible que no se encapsule en el ojo, evitando de ese modo la oclusión del dispositivo de implante por el tejido ocular, y que permita el control sobre la IOP sin necesidad de una placa de gran diámetro.

20 Es un objetivo adicional de la invención proporcionar un dispositivo de implante para el tratamiento del glaucoma que utilice una estructura de paso de pequeño tamaño, permitiendo de ese modo un posicionamiento más flexible y menos preciso de la estructura de paso dentro de la cavidad ocular y permitiendo además que se implanten múltiples dispositivos, si es necesario.

25 En armonía con estos objetivos, se proporciona un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 1. Tal dispositivo se puede usar para el implante quirúrgico que trata el glaucoma e incluye una estructura de paso alargado conformada a partir de un material polimérico que comprende poliisobutileno y un segmento vítreo. El material polimérico de la estructura de paso es biocompatible y bioestable. Además, el material polimérico de forma inesperada no se encapsulará en el ojo y por lo tanto un paso alargado formado a partir del material de SIBS
30 proporciona una trayectoria de flujo sin obstrucciones que desvía el humor acuoso a partir de la cámara anterior sin necesidad de una placa de gran diámetro usada comúnmente en los diseños de la técnica anterior.

35 Tales materiales poliméricos se conocen para una amplia variedad de propósitos tales como prótesis implantables a partir de, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 6197240 y otras; no hay ninguna descripción de uso de tales materiales poliméricos para la producción de dispositivos de drenaje del humor acuoso.

40 La estructura de paso alargado proporciona un conducto de fluido para desviar el humor acuoso a partir de la cámara anterior del ojo. Preferentemente, la estructura de paso alargado define un canal de luz que tiene un diámetro mayor de 0.05 mm y menor de 0.5 mm, con la máxima preferencia en el intervalo entre 0.1 mm y 0.3 mm.

De acuerdo con una modalidad de la invención, el dispositivo de implante quirúrgico desvía el humor acuoso hacia el canal de Schlemm.

45 De acuerdo con otra modalidad de la invención, el dispositivo de implante quirúrgico desvía el humor acuoso a un receptáculo de fluido formado en un espacio entre la conjuntiva y la esclerótica.

De acuerdo con aún otra modalidad de la invención, el dispositivo de implante quirúrgico desvía el humor acuoso hacia un receptáculo de fluido formado en una superficie posterior del ojo.

50 Los objetivos y ventajas adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica con referencia a la descripción detallada tomada junto con las figuras proporcionadas.

Breve descripción de los dibujos

55 La Fig. 1 es una ilustración de la técnica anterior que muestra los detalles anatómicos del ojo humano.

La Fig. 2 es una ilustración que muestra una vista lateral de un tubo de drenaje del humor acuoso hecha por material de SIBS de acuerdo con la presente invención.

60 La Fig. 3 es una ilustración que muestra el tubo de drenaje del humor acuoso de la Fig. 2 colocado dentro del canal de Schlemm para proporcionar una trayectoria de flujo para el humor acuoso a partir de la cámara anterior del ojo a través de la red trabecular y en el canal de Schlemm.

La Fig. 4 es una ilustración que muestra un dispositivo de drenaje del humor acuoso que emplea la estructura de tubo de drenaje de la Fig. 2 para desviar el humor acuoso a partir de la cámara anterior hacia un espacio entre la conjuntiva y la esclerótica del ojo.

5 La Fig. 5 es una ilustración que muestra el tubo de drenaje del humor acuoso de la Fig. 2 con un extremo posicionado en una superficie posterior del ojo y el otro extremo que atraviesa la esclerótica y en la cámara anterior del ojo.

La Fig. 6 es una ilustración de un tubo de drenaje del humor acuoso basado en SIBS con una válvula de control de flujo de tipo pico de pato conformada en su extremo de acuerdo con la presente invención.

10 La Fig. 7 es una ilustración de un tubo de drenaje del humor acuoso basado en SIBS con una válvula de control de flujo de tipo ranura formada en su lado, de acuerdo con la presente invención.

15 La Fig. 8 es una ilustración esquemática de un mecanismo de despliegue para el tubo de drenaje del humor acuoso de la Fig. 2 de acuerdo con la presente invención.

Las Fig. 9A y 9B son ilustraciones esquemáticas de un mecanismo de despliegue alternativo para el tubo de drenaje del humor acuoso de la Fig. 2 de acuerdo con la presente invención.

20 Las Fig. 10A, 10B y 10C ilustran varios mecanismos para fijar el tubo de drenaje del humor acuoso de la Fig. 2 al ojo de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

25 Regresando ahora a la Fig. 2, se muestra un tubo de drenaje del humor acuoso 100 para tratar el glaucoma de acuerdo con la presente invención. El tubo de drenaje del humor acuoso se conforma a partir de un material de copolímero poliolefínico que tiene una cadena principal polimérica de tres bloques que comprende poliestireno poliisobutileno poliestireno, el cual se denomina en la presente "SIBS". El poliisobutileno (PIB) de alto peso molecular es un material elastomérico blando, con una dureza Shore de aproximadamente 10A a 30A. Cuando se copolimeriza con poliestireno, se puede hacer a durezas que varían hasta la dureza del poliestireno, el cual tiene una dureza Shore de 100D. Por lo tanto, dependiendo de las cantidades relativas de estireno e isobutileno, el material de SIBS puede tener un intervalo de durezas desde tan blando como Shore 10A hasta tan duro como Shore 100D. De esta manera, el material de SIBS se puede adaptar para tener las cualidades elastoméricas y de dureza deseadas. Detalles del material de SIBS se exponen en las patentes de los Estados Unidos núms. 5,7441,331; 6,102,939; 6,197,240; 6,545,097.

30 El material de SIBS del tubo de drenaje del humor acuoso 100 se puede polimerizar bajo medios de control usando técnicas de polimerización carbocatiónicas tales como las descritas en las patentes de los Estados Unidos núms. 4,276,394; 4,316,973; 4,342,849; 4,910,321; 4,929,683; 4,946,899; 5,066,730; 5,122,572; y Re 34,640. La cantidad de estireno en el material de copolímero es preferentemente entre aproximadamente 5% molar a 30% molar. Los materiales de copolímero de estireno e isobutileno se copolimerizan preferentemente en disolventes.

35 El tubo de drenaje del humor acuoso 100 se conforma preferentemente por extrusión del material de SIBS sobre un alambre delgado que tiene un diámetro de entre 40 μm y 100 μm , y con la máxima preferencia 60 μm . El diámetro interior del tubo de drenaje del humor acuoso 100 esta preferentemente en el intervalo entre 0.05 mm y 0.2 mm, mientras que el diámetro exterior del tubo de drenaje del humor acuoso 100 está preferentemente en el intervalo entre 0.2 mm y 0.9 mm. Las dimensiones del diámetro interior en el intervalo entre 0.1 mm y 0.3 mm son las más preferidas debido a que tales dimensiones limitan el flujo del humor acuoso a través del tubo y por lo tanto proporcionan el control sobre la IOP sin necesidad de válvulas unidireccionales. La longitud del tubo 100 es preferentemente de entre 20 mm y 30 mm, y con la máxima preferencia 24 mm.

40 De manera favorable, el material de SIBS del tubo de drenaje del humor acuoso 100 proporciona excelentes características de biocompatibilidad y bioestabilidad. Además, los ensayos con animales han demostrado que sorprendentemente no se encapsulará en el ojo, y por lo tanto se puede usar para proporcionar el drenaje sin obstáculos desde la cámara anterior del ojo.

45 Se espera que materiales poliméricos alternativos sean adecuados para la práctica de la presente invención. Tales materiales poliméricos alternativos incluyen preferentemente material basado en poliisobutileno rematado con un segmento vítreo. El segmento vítreo proporciona un componente endurecedor para el poliisobutileno elastomérico. El segmento vítreo preferentemente no contiene ningún grupo escindible que se libere en la presencia del fluido corporal dentro del ojo humano y provoque efectos secundarios tóxicos y la encapsulación de las células. El segmento vítreo puede ser un polímero de vinilo aromático (tal como estireno, α -metilestireno, o una mezcla de ellos), o un polímero de metacrilato (tales como metilmetacrilato, etilmetacrilato, hidroximetacrilato, o una mezcla de ellos). Tales materiales tienen preferentemente una estructura de bloques general con un bloque poliolefínico elastomérico central y bloques terminales termoplásticos. Aún con mayor preferencia, tales materiales tienen una estructura general:

65

BAB o ABA (de tres bloques lineales),
 B(AB)_n o a(BA)_n (de bloque alternativo lineal), o
 X-(AB)_n o X-(BA)_n (incluye copolímeros de dos bloques, de tres bloques y otros de bloques radiales),
 donde A es un bloque poliolefínico elastomérico, B es un bloque termoplástico, n es un número entero positivo
 y X es una molécula de semilla inicial.

Tales materiales pueden ser copolímeros de bloque en forma de estrella (donde n=3 o más) o copolímeros de bloque en forma de multidendrita. Estos materiales pertenecen colectivamente al material polimérico denominado en la presente material de SIBS.

Regresando ahora a la Fig. 3, se muestra el tubo de drenaje del humor acuoso 100 de la Fig. 2 colocado dentro del canal de Schlemm 24 para proporcionar una trayectoria de flujo para el humor acuoso desde la cámara anterior 20 a través de la red trabecular 22 y hacia el canal de Schlemm 24. La longitud del tubo 100 puede ser en el intervalo de 1.0 mm a 40 mm y preferentemente de aproximadamente 6.0 mm. El diámetro interior de la estructura tubular es preferentemente de aproximadamente 0.1 mm.

El tubo 100 se implanta preferentemente a través de un colgajo conjuntival. Se crea después un colgajo escleral de grosor parcial y el aspecto exterior del canal de Schlemm 24 se identifica y se introduce. El tubo de drenaje 100 se inserta después a través de la pared interna del canal de Schlemm 24 y la red trabecular 22 en la cámara anterior 20 del ojo. En algunos casos, puede ser necesaria una incisión a través de la pared interior del canal de Schlemm 24 y a través de la red trabecular 22 en la cámara anterior 20 con el objetivo de facilitar la inserción del tubo de drenaje 100. El colgajo escleral y la hendidura conjuntival se cierran después de manera convencional. En esta configuración, el tubo de drenaje 100 proporciona una trayectoria de flujo para el humor acuoso desde la cámara anterior 20 a través de la red trabecular 22 y hacia el canal de Schlemm 24. De manera favorable, el material de SIBS del tubo de drenaje del humor acuoso 100 proporciona excelentes características de biocompatibilidad y bioestabilidad. Además, el tejido fibroso del ojo, que incluye el tejido del canal de Schlemm 24 y la red trabecular 22 no encapsularán el material de SIBS del tubo de drenaje 100, minimizando por lo tanto el riesgo de obstrucción del tubo. Además, las dimensiones del tubo de drenaje 100 se pueden hacer pequeñas de tal manera que el flujo acuoso a través del tubo 100 se limita y por lo tanto proporciona el control sobre la IOP sin necesidad de una válvula unidireccional.

Regresando ahora a la Fig. 4, se muestra un dispositivo de drenaje del humor acuoso 151 que emplea el tubo de drenaje 100 de la Fig. 2 para desviar el humor acuoso desde la cámara anterior 20 hacia un espacio entre la conjuntiva 30 y la esclerótica 26. El dispositivo 151 incluye un disco 153 y un miembro de retención 154 que se disponen cada uno en respectivos ángulos con respecto al tubo 100 que se corresponden con el ángulo entre la esclerótica y el eje deseado de inserción 155 como se muestra. El disco 153 y el miembro de retención 154 se separan a una distancia correspondiente al grosor de la esclerótica en el lugar de implante deseado. El eje 155 yace a lo largo del eje central del tubo 100. Una punta como una aguja 156 se conforma en el extremo de entrada del tubo 100. El dispositivo 151 puede ser muy pequeño; por ejemplo, el tubo 100 puede tener una longitud de aproximadamente 2 mm y un diámetro interior de 0.1 mm, y el disco 153 puede tener un diámetro de 0.5 mm. El dispositivo 151 se implanta preferentemente a través de un colgajo conjuntival. El lugar del implante en la esclerótica 26 se localiza y el dispositivo 151 se empuja a través de la esclerótica 26 en el lugar del implante. El ángulo agudo de la punta 156 asegura que el dispositivo 151 entre fácilmente en la esclerótica 26. El disco 153 y el miembro de retención 154 cooperan para anclar el dispositivo 151 en su posición correcta. En algunos casos, puede ser necesaria una incisión a través (o parcialmente a través) de la pared exterior de la esclerótica 26 con el objetivo de facilitar la inserción del tubo de drenaje 100. La hendidura conjuntival se cierra después, de manera convencional. De manera postoperatoria y durante el funcionamiento del dispositivo 151, un receptáculo de fluido 57 se forma en el espacio entre la conjuntiva 30 y la esclerótica 26 sobre el disco 153, como se muestra. En esta configuración, el tubo de drenaje 100 del dispositivo 151 proporciona una trayectoria de flujo para el humor acuoso desde la cámara anterior 20 y en el receptáculo de fluido 157, la cual proporciona resistencia al flujo de salida de ahí del humor acuoso.

Se debe notar que el lugar del dispositivo 151 en el ojo no se limita a la que se muestra y por lo tanto puede ser cualquier otra posición adecuada. Además, todo el dispositivo 151 se puede formar a partir de un material de SIBS mediante una operación de moldeo adecuada. De manera favorable, el material de SIBS del dispositivo 151 proporciona excelentes características de biocompatibilidad y bioestabilidad. Además, el material de SIBS del dispositivo 151 resiste la encapsulación por el tejido fibroso del ojo, que incluye el tejido de la esclerótica 26 y del iris 18, minimizando por lo tanto el riesgo de obstrucción del dispositivo de drenaje del humor acuoso. Además, las dimensiones del tubo de drenaje 100 del dispositivo se pueden hacer pequeñas de tal manera que el flujo acuoso a través del tubo 100 se limita y por lo tanto proporciona el control sobre la IOP sin necesidad de una válvula unidireccional.

Regresando ahora a la Fig. 5, se muestra el tubo de drenaje del humor acuoso de la Fig. 2 con un extremo posicionado en una superficie posterior del ojo y el otro extremo que atraviesa la esclerótica 26 y hacia la cámara anterior 20 del ojo. Más específicamente, el ojo incluye seis músculos oculares que controlan el movimiento del ojo en su cuenca. Los músculos oculares incluyen los músculos rectos (que comprenden el exterior, el interior, el superior, y el inferior) y los músculos oblicuos (que comprenden el superior y el inferior). El punto de inserción del músculo es el punto en el cual los músculos rectos se unen al globo ocular. El globo ocular se divide lógicamente en dos partes: una porción anterior

(denominada además el segmento anterior) y una porción posterior (denominada además el segmento posterior). La porción anterior es anterior al punto de inserción del músculo, mientras que la porción posterior es posterior al punto de inserción del músculo. Un extremo 201 de la estructura tubular 100 se posiciona dentro de la porción posterior del globo ocular, mientras que el otro extremo 203 del tubo 100 se inserta a través de la conjuntiva 30 y la esclerótica 26 hacia la cámara anterior 22 del ojo como se muestra. Un injerto de tejido conectivo (no mostrado), o posiblemente un injerto formado a partir de un material biocompatible, se puede usar para cubrir y soportar el tubo de drenaje 100 cerca de la superficie exterior (por ejemplo, la conjuntiva 30 y/o la cápsula de Tenon) del globo ocular. Durante la implantación del tubo de drenaje del humor acuoso y postoperatoriamente, una cápsula de fluido 205 se forma en el espacio entre la envoltura exterior (por ejemplo, la conjuntiva 30 o la cápsula de Tenon) y la esclerótica 26 en el área adyacente del extremo del tubo 201 como se muestra. En esta configuración, el tubo de drenaje 100 proporciona una trayectoria de flujo para el humor acuoso desde la cámara anterior 20 y hacia la cápsula de fluido 205, la cual proporciona resistencia al flujo de salida del humor acuoso desde ahí. Se debe notar que el lugar de la estructura tubular 100 en el ojo no se limita a la que se muestra y por lo tanto puede ser cualquier otra posición adecuada. Además, se pueden añadir múltiples fenestraciones al lateral de una sección del tubo de drenaje 100 para facilitar el drenaje a lo largo de la sección del tubo. El tubo de drenaje 100 tiene preferentemente una longitud de 10 mm a 15 mm y un diámetro interior de entre 0.1 mm y 0.3 mm. De manera favorable, el material de SIBS del tubo 100 proporciona excelentes características de biocompatibilidad y bioestabilidad. Además, el material de SIBS del tubo 100 resiste la encapsulación por el tejido fibroso del ojo, que incluye el tejido de la conjuntiva, la cápsula de Tenon, la esclerótica 26 y el iris 18, minimizando por lo tanto el riesgo de obstrucción del dispositivo de drenaje del humor acuoso. Tal resistencia a la encapsulación proporciona además el drenaje adecuado del humor acuoso sin necesidad de una placa posterior grande, la cual es irritante y desagradable para algunos pacientes. Además, las dimensiones del tubo de drenaje 100 se pueden hacer pequeñas de tal manera que el flujo acuoso a través del tubo 100 se limita y por lo tanto proporciona el control sobre la IOP sin necesidad de una válvula unidireccional.

Los dispositivos de drenaje del humor acuoso descritos en la presente se pueden adaptar fácilmente para incorporar una válvula de control de flujo de tipo pico de pato como se muestra en la Fig. 6, o una válvula de control de flujo de tipo ranura como se muestra en la Fig. 7.

La válvula de control de flujo de tipo pico de pato de la Fig. 6 incluye un tubo 601 hecho a partir de material de SIBS que tiene un extremo cónico termoformado 603 cuyos diámetros interior y exterior de la sección transversal en su punta 605 son más pequeños que esos del tubo 601. El humor acuoso puede fluir unidireccionalmente a través del tubo de izquierda a derecha pero no hacia atrás. La presión de fluido requerida para abrir la válvula (por ejemplo, y permitir el flujo de fluido bidireccional) se puede ajustar variando la longitud del extremo cónico 603 así como también la rigidez del material.

La válvula de control de flujo de tipo ranura de la Fig. 7 incluye un tubo 701 hecho a partir de material de SIBS que tiene un extremo cerrado 703. Una o más ranuras (una se muestra como 705) se cortan a través del tubo a lo largo de su longitud para permitir que el fluido acuoso se escape hacia fuera. El fluido acuoso puede fluir unidireccionalmente a partir del interior del tubo 701 a través de la ranura 705 pero no hacia atrás. La presión de fluido requerida para abrir la válvula (por ejemplo, y permitir el flujo de fluido bidireccional) se puede ajustar variando el grosor de pared así como también la longitud de la ranura y la elasticidad del material de SIBS del tubo 701. La(s) válvula(s) de ranura se puede(n) localizar en el extremo proximal o el extremo distal del tubo 701, o en todo el tubo 701.

La Fig. 8 ilustra una primera modalidad de un dispositivo de colocación para insertar los dispositivos tubulares de drenaje del humor acuoso descritos en la presente en la cámara anterior del ojo. El dispositivo tubular de drenaje del humor acuoso 801 se carga en el lumen 803 de una aguja 805, la cual por ejemplo puede ser de calibre entre 22 y 30. Un émbolo 807 se inserta en el lumen 803 proximal al dispositivo 801. La punta 809 de la aguja 805 se inserta en la cámara anterior del ojo. Mientras se mantiene estable el émbolo 807, la aguja 805 se retira dejando de ese modo el dispositivo 801 en el lugar con su extremo distal dentro de la cámara anterior del ojo. El extremo proximal del dispositivo 801 se puede colocar entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo (similar a la modalidad mostrada en la Fig. 4).

Las Fig. 9A y 9B ilustran una segunda modalidad de un dispositivo de colocación para insertar los dispositivos tubulares de drenaje del humor acuoso descritos en la presente en la cámara anterior del ojo. El dispositivo de colocación 900 incluye un cuerpo mango 901 con una palanca retráctil de accionamiento manual 902. La palanca retráctil 902 se empareja a una aguja retráctil 905, la cual por ejemplo puede ser de calibre entre 22 y 30. El dispositivo tubular de drenaje del humor acuoso 801 se carga en el lumen 903 de la aguja retráctil 905 (Fig. 9B). Un alambre fijo 907 se extiende a partir de la sección posterior del cuerpo mango 901 y a través de un conducto en la palanca retráctil 902 en el lumen 903, donde se apoya en el extremo proximal del dispositivo de drenaje 801 (Fig. 9B). La palanca retráctil 902 incluye un botón de bloqueo 906 que normalmente se apoya en la pared 908 del cuerpo mango. La presión del dedo hacia abajo se aplica a la palanca retráctil 902, la cual mueve el botón de bloqueo 906 hacia abajo de tal manera que la palanca 902 se puede retraer hacia atrás en la dirección de la flecha 911 por la presión del dedo. Durante su uso, la punta 909 de la aguja 905 se inserta en la cámara anterior del ojo. Mientras el cuerpo mango 901 se mantiene estable, la palanca 902 se presiona hacia abajo para liberar el botón de bloqueo 906 y después se retrae manualmente (en la dirección de la flecha 911), lo cual provoca que la aguja 905 se retire dejando de ese modo el dispositivo 801 en el lugar con su extremo distal dentro de la cámara anterior del ojo. El extremo proximal del dispositivo 801 se puede colocar

entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo (similar a la modalidad mostrada en la Fig. 4). Será evidente para un experto en la técnica que se pueden emplear formas alternativas para retraer la aguja por el dispositivo de colocación 900. De manera favorable, el dispositivo de colocación 900 se puede operar con una mano para insertar y colocar el dispositivo de drenaje del humor acuoso en la cámara anterior del ojo.

Se contempla que la fijación del dispositivo 801 al ojo se puede auxiliar de uno o más de varios medios. Por ejemplo, uno o más hilos de sutura se pueden envolver alrededor del dispositivo tubular 801. El(los) hilo(s) de sutura se posiciona(n) en la abertura escleral y puede(n) provocar suficiente cicatrización y la encapsulación del tejido en el área adyacente a la abertura escleral con el objetivo de fijar el dispositivo 801 en su lugar. El(los) hilo(s) de sutura se puede(n) atar además a la esclerótica 26 del ojo para fijar el dispositivo 801 en su lugar. Alternativamente, los hilos de sutura se pueden unir a una lengüeta (u otra estructura) que se proyecta a partir del dispositivo tubular en o cerca de su extremo proximal y después se ata a la esclerótica 26. En otro ejemplo, una funda de silicona (o de otro material tal como colágeno, una sección porosa del tubo basado en SIBS) se puede disponer alrededor del dispositivo tubular 801 en la abertura escleral. Este material promueve la cicatrización en la abertura escleral que fija el dispositivo 801 en su lugar. En aún otro ejemplo, un pegamento adecuado (tal como adhesivo silástico) se puede aplicar al dispositivo tubular 801 de tal manera que se une químicamente a la abertura escleral con el objetivo de fijar el dispositivo 801 en su lugar. En aún otro ejemplo, se pueden añadir características mecánicas al dispositivo tubular 801 para limitar el movimiento posterior y/o anterior del dispositivo. Como se muestra en la Fig. 10A, tales características mecánicas pueden incluir una lengüeta 821. La lengüeta 821 se monta a lo largo de una hendidura longitudinal (no mostrada) en la aguja de colocación durante la colocación en la cámara anterior del ojo. Después de tal colocación, la superficie superior de la lengüeta 821 se apoya en la esclerótica 26 alrededor de la abertura escleral (Fig. 10B) para evitar el movimiento posterior del dispositivo 801.

En lugar de la lengüeta 821, o además de ella, se puede proporcionar una junta tórica 823 (u otro sujetador apropiado) que se dispone alrededor de la superficie exterior de la aguja de colocación y se empuja en la superficie exterior del dispositivo 801 fuera del ojo. Esta se coloca adyacente a la esclerótica 26 para evitar el movimiento anterior del dispositivo 801. Similarmente, la funcionalidad de agarre del tejido de la combinación de la lengüeta 821 y la junta tórica 823 se puede obtener mediante el uso de un clip flexible 825 unido al lado del dispositivo tubular 801 como se muestra en la Fig. 10C.

En otro aspecto de la presente invención, la pared interior del lumen de los dispositivos tubulares de drenaje del humor acuoso basados en SIBS descritos en la presente se puede tratar con un agente (tal como ácido hialurónico, fosfatidilcolina, o glicerina (glicerol)) que evita que el lumen cierre al pegarse en el caso de que se apriete, por ejemplo, con fórceps o similares. En un proceso de fabricación ilustrativo, un material de SIBS que tiene una cadena principal polimérica de tres bloques que comprende poliestireno poliisobutileno poliestireno se extrude sobre un alambre delgado (por ejemplo, de 0.0025" de diámetro), y se coloca en una solución de alcohol isopropílico y glicerina (preferentemente 95% de alcohol isopropílico y 5% de glicerina en peso) durante un período de tiempo entre 5 y 24 horas a 60 °C lo cual provoca que la estructura tubular basada en SIBS conformada sobre el alambre se hinche. La estructura tubular hinchada se enjuaga en alcohol isopropílico y después se retira del alambre. Después de la extracción, la estructura tubular basada en SIBS se coloca en un horno preferentemente a una temperatura de 80 °C durante 30-60 minutos para evaporar el alcohol isopropílico residual. La temperatura del horno se aumenta después a 110 °C durante 30 minutos para su esterilización. La estructura tubular basada en SIBS se retira después del horno y se deja enfriar. La estructura tubular resultante contendrá algo de glicerina la cual reducirá su adherencia. La estructura tubular basada en SIBS se puede empaquetar en un tubo de PTFE encogido por calor y se sella en una bolsa, la cual se hace preferentemente a partir de una capa de poliéster tal como Mylar®, para su almacenamiento y distribución.

La biocompatibilidad y bioestabilidad del material de SIBS para los dispositivos de drenaje del humor acuoso descritos en la presente se sustenta en el siguiente ejemplo no limitante.

Materiales y Métodos: El material de SIBS que tiene una cadena principal polimérica de tres bloques que comprende poliestireno poliisobutileno poliestireno con un por ciento molar de contenido en estireno de 9.8%, 21.5% y 23.4%, respectivamente, se sintetizaron por técnicas de polimerización carbocatiónicas en cadena. Se sintetizó además un material de control hecho a partir de polidimetilsiloxano de grado médico (PDMS, RI = 1.41). Tanto el material de SIBS como el material de PDMS se moldearon por compresión a 160 °C en forma de discos planos, de 3 mm y 6 mm de diámetro, todos de 300 µm de grosor. Los discos se implantaron en cuatro grupos de dos conejos blancos de Nueva Zelanda usando técnicas quirúrgicas convencionales. Se les aplicó ungüento tópico Maxitrol durante tres días. Después de eso no se les aplicó medicamentos. Se realizaron exámenes oftalmológicos completos semanalmente usando una lámpara de hendidura. Los dos animales con un implante endocapsular (lente intraocular) se siguieron hasta la octava semana y los seis animales con implantes intracorneales y subtenonianos se siguieron hasta la duodécima semana antes de la eutanasia para histología.

Resultados: No se observó inflamación, infección, reacción tóxica ni migración del implante. La córnea, la esclerótica, el iris, el cuerpo ciliar, los coroides, el cuerpo vítreo y la retina se mantuvieron normales en todos los animales. No se pudo detectar neovascularización ni fibrosis alrededor de los discos de SIBS implantados intracornealmente. Los implantes de control de PDMS subtenonianos provocaron una reacción de neovascularización moderada, no así las muestras de

5 SIBS. La encapsulación fue de aproximadamente 200 μm para el PDMS y era bien organizada y consistente alrededor de la muestra. Además, la histología bruta mostró neovascularización (un crecimiento interno de capilares) que irradiaba desde la muestra. La histología de las muestras de SIBS demostró rutinariamente una red fibrosa no organizada flácida con grosor variable que variaba de 0 a 100 μm alrededor de la muestra sin signos de neovascularización. La microscopía electrónica de barrido de los discos de SIBS explantados no mostró signos de biodegradación.

Conclusión: El material de SIBS es biocompatible intraorbital e intraocularmente y no se encapsula en el ojo, y por lo tanto es adecuado para su uso en los dispositivos de drenaje del humor acuoso.

10 Se han descrito e ilustrado en la presente varias modalidades de dispositivos de implante para glaucoma que desvían el humor acuoso a partir de la cámara anterior del ojo y los métodos quirúrgicos asociados con el mismo. Aunque se han descrito las modalidades de la invención, no se pretende que la invención se limite a las mismas, ya que se pretende que la invención sea tan amplia en alcance como la técnica lo permita y que la descripción se lea en los mismos términos.

15 Por lo tanto, aunque se han descrito métodos específicos de fabricación, se entenderá que se pueden usar otros métodos de fabricación. Por ejemplo, debido a que los materiales copoliméricos descritos en la presente tienen un carácter termoplástico, se pueden usar una variedad de técnicas de procesamiento termoplástico estándar para los dispositivos descritos en la presente. Tales técnicas incluyen el moldeo por compresión, el moldeo por inyección, el moldeo por soplado, el hilado, el conformado y el calandrado al vacío, y la extrusión en tubos y lo similar. Tales dispositivos se pueden hacer además usando técnicas basadas en disolventes que implican técnicas de colada con disolvente, de recubrimiento por rotación, de pulverización de disolvente, de inmersión, de conformación de fibras, de chorro de tinta y lo similar.

20 Además, aunque se prefiere que el dispositivo de implante se haga por una estructura tubular sencilla, se reconocerá que se pueden hacer adaptaciones de tales estructuras. Por ejemplo, se pueden usar otras estructuras y formas de conformación de los pasos. En otro ejemplo, el dispositivo puede incluir agujeros a través de la pared lateral de la estructura tubular. En otro ejemplo, la estructura tubular puede incluir múltiples luces en ella.

25 Se apreciará por lo tanto por los expertos en la técnica que se pueden hacer aún otras modificaciones a la invención proporcionada sin desviarse de su alcance como se reivindica.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso (151, 701, 801) que comprende una estructura de paso alargado (100) que proporciona un conducto de fluido para desviar el humor acuoso a partir de la cámara anterior del ojo, **caracterizado porque** la estructura de paso se forma a partir de un material que comprende poliisobutileno y un
- 10 segmento vítreo, dicho segmento vítreo que no contiene ningún grupo escindible que se libere en la presencia de fluido corporal dentro del ojo humano y provoque efectos secundarios tóxicos y la encapsulación de las células.
2. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho segmento vítreo comprende un polímero aromático de vinilo o un polímero de metacrilato.
- 15 3. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho polímero aromático de vinilo comprende al menos uno de estireno y α -metilestireno; o en donde dicho polímero de metacrilato comprende al menos uno de metilmetacrilato, etilmetacrilato, e hidroximetacrilato.
- 20 4. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho material tiene una estructura de bloques general con un bloque de poliisobutileno elastomérico central y bloques terminales termoplásticos, tales como una cadena principal polimérica de tres bloques que comprende poliestireno poliisobutileno poliestireno.
- 25 5. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:
- dicho material tiene una estructura de bloques general seleccionada a partir de las siguientes:
- 30 a) BAB o ABA,
b) $B(AB)_n$ o $a(BA)_n$, y
c) $X-(AB)_n$ o $X-(BA)_n$;
- donde A es un bloque de poliisobutileno elastomérico, B es un bloque termoplástico, n es un número entero positivo y X es una molécula de semilla inicial.
- 35 6. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho material comprende un copolímero de bloque en forma de estrella (donde $n=3$ o más) o un copolímero de bloque en forma de multidendrita.
- 40 7. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estructura de paso alargado define un canal de la luz que tiene un diámetro interior de entre 0.05 mm y 0.3 mm, tal como de entre 0.05 mm y 0.10 mm.
- 45 8. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un elemento en forma de disco (153) y un miembro de retención (154) que son integrales a dicha estructura de paso alargado y que se separan de tal manera que la esclerótica del ojo se puede mantener entre ellos de una manera que fija dicha estructura de paso alargado.
- 50 9. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho elemento en forma de disco y dicho miembro de retención forman un ángulo con respecto a un eje longitudinal (155) de dicha estructura de paso alargado.
- 55 10. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además medios de fijación (154), dispuestos en la superficie exterior de dicha estructura de paso alargado, para fijar dicha estructura de paso alargado a la esclerótica del ojo.
- 60 11. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho medio para fijar comprende al menos uno de los siguientes:
- a) al menos un hilo de sutura envuelto alrededor de dicha estructura de paso alargado;
b) una funda de silicona u otro material que promueve la cicatrización;
c) un pegamento tal como un adhesivo silástico; y

d) al menos un elemento mecánico (821) que se adapta para apoyarse en la esclerótica del ojo con el objetivo de limitar el movimiento posterior y/o el movimiento anterior de dicha estructura de paso alargado.

- 5
12. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde dicha estructura de paso alargado se trata con un agente que evita que el conducto de fluido se cierre al pegarse en el caso de que se apriete.
- 10
13. Un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho agente se selecciona a partir de ácido hialurónico, fosfatidilcolina, y glicerina.
- 15
14. Un kit que comprende un dispositivo de drenaje del humor acuoso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 13; y un aparato de colocación que comprende una aguja hueca (805, 905) que se carga con dicha estructura de paso alargado de dicho dispositivo de drenaje del humor acuoso.
- 20
15. Un kit de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho dispositivo de colocación incluye un émbolo (807) que coopera con dicha aguja hueca para expulsar dicha estructura de paso alargado a partir de dicha aguja hueca y/o dicho dispositivo de colocación incluye una palanca retráctil (902) acoplada operativamente a dicha aguja la cual se adapta para proporcionar la retracción por accionamiento manual de dicha aguja hueca con relación a dicha estructura de paso alargado para la colocación de dicha estructura de paso alargado a partir de la misma y/o dicho dispositivo de colocación comprende un alambre fijo (907) que se apoya en un extremo de dicho paso alargado.

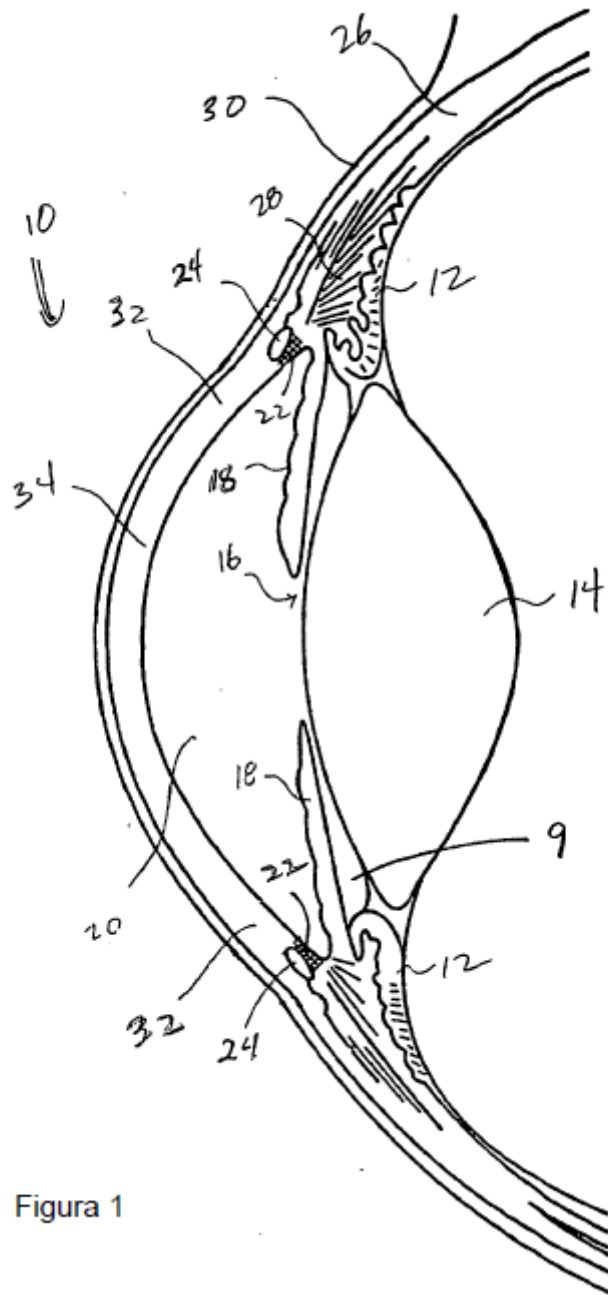


Figura 1

Figura 2

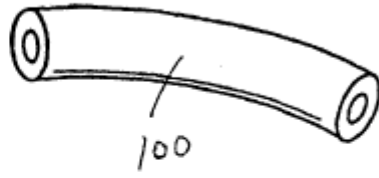
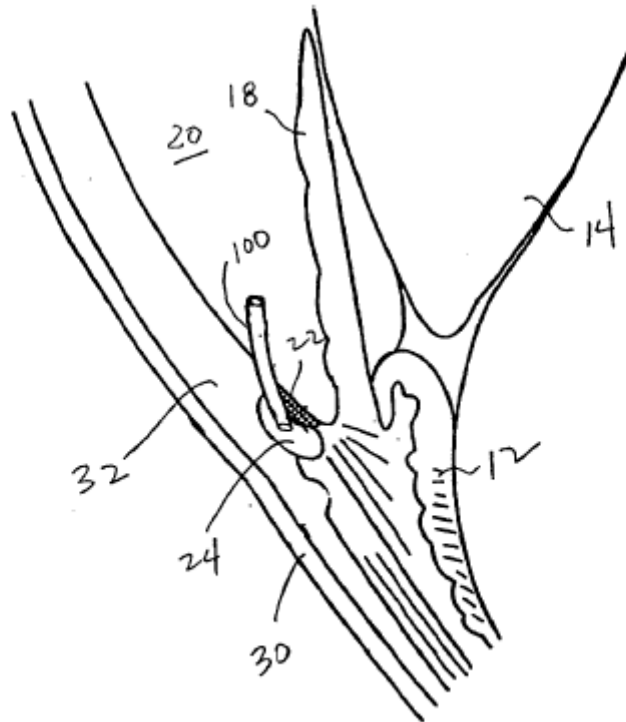


Figura 3



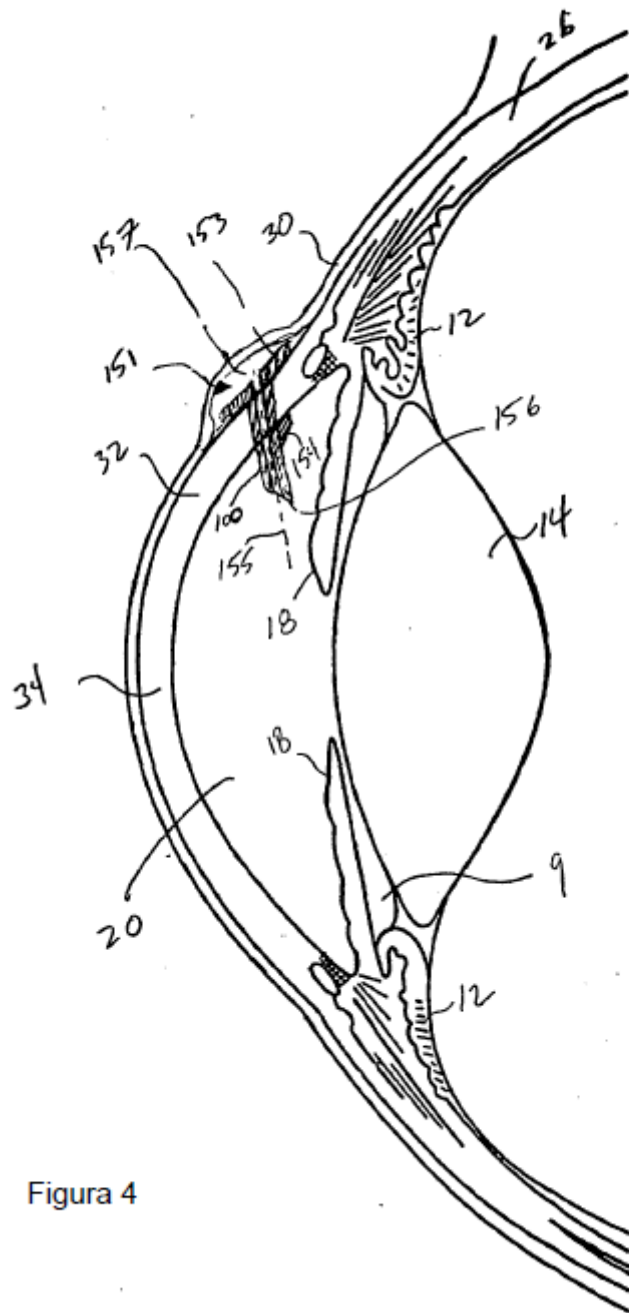


Figura 4

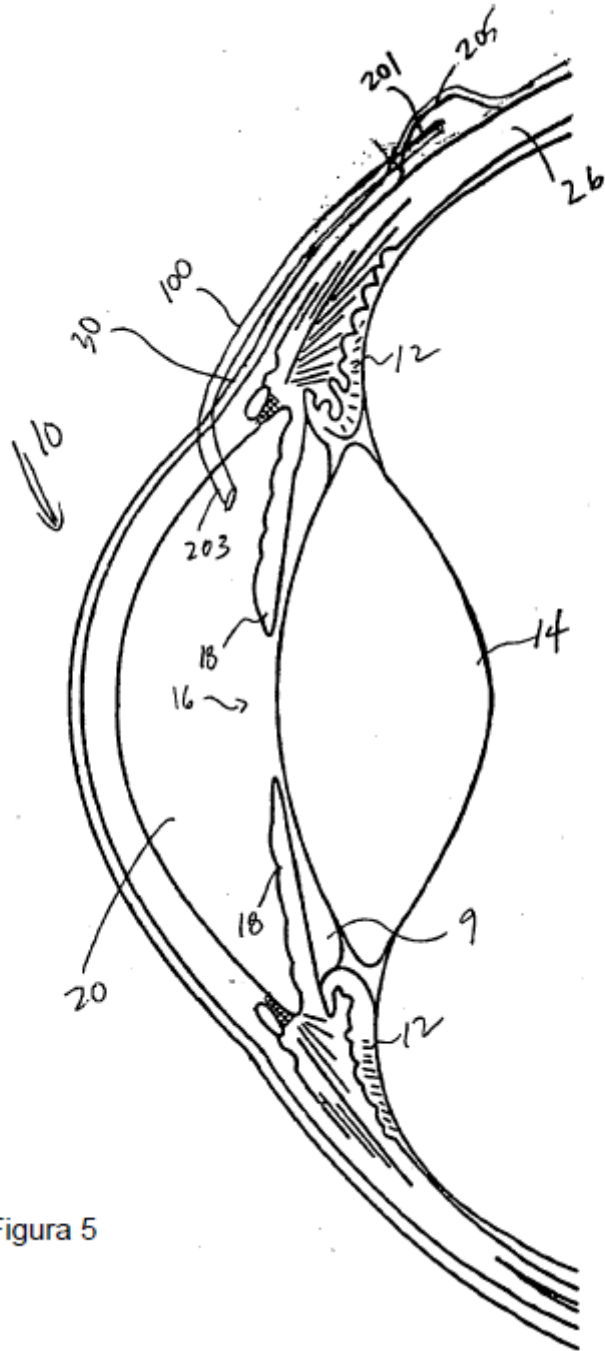


Figura 5

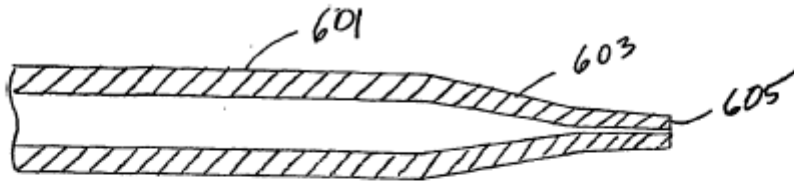


Figura 6

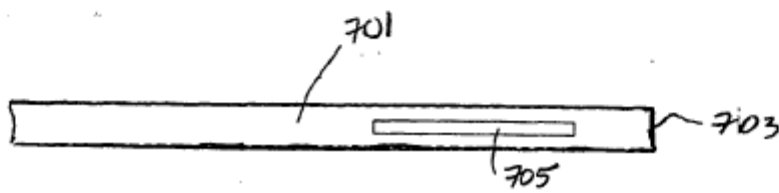


Figura 7

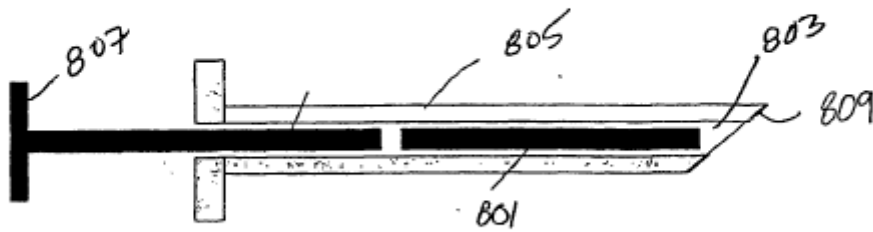


Figura 8

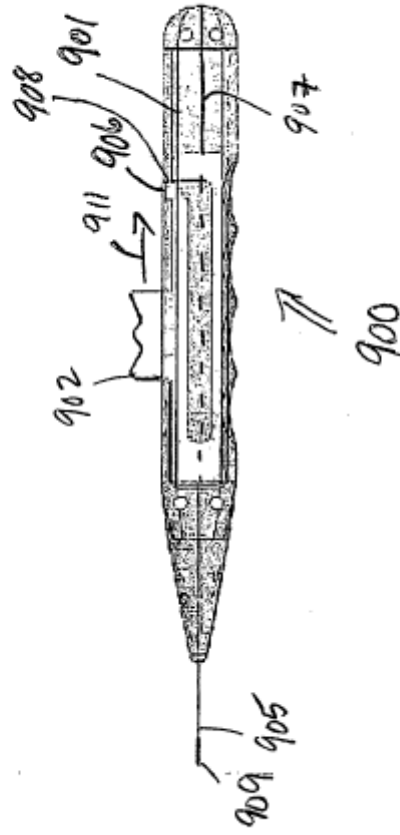


Figura 9A

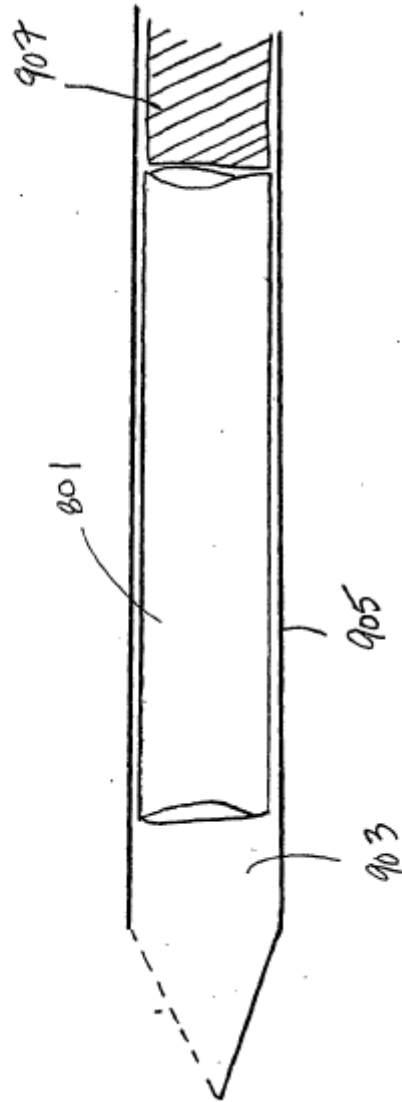


Figura 9B

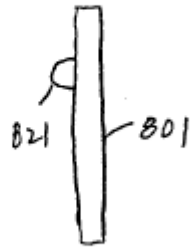


Figura 10A

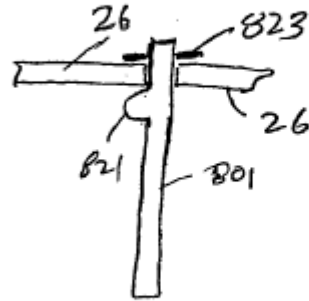


Figura 10B

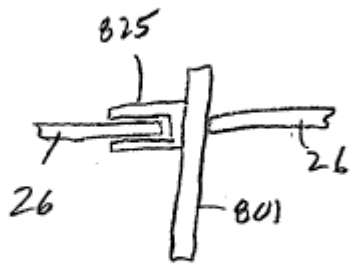


Figura 10C