

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 967**

51 Int. Cl.:

**A61M 31/00** (2006.01)

**A61M 25/00** (2006.01)

**A61B 19/00** (2006.01)

**A61M 25/09** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2007 E 13001067 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2601997**

54 Título: **Instrumentos neuroquirúrgicos**

30 Prioridad:

**18.08.2006 GB 0616411**

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

**23.09.2014**

73 Titular/es:

**RENISHAW (IRELAND) LIMITED (100.0%)  
Swords Business Park  
Swords, IE**

72 Inventor/es:

**GILL, STEVEN STREATFIELD;  
STRATTON, MATHEW DAVID FREDERICK y  
DERRICK, HUGO GEORGE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 497 967 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

## Instrumentos neuroquirúrgicos

La presente invención está relacionada con un aparato para el uso en neurocirugía, en particular está relacionada con el diseño y el uso de catéteres que se utilizan para administrar agentes terapéuticos al sistema nervioso central.

5 La barrera hematoencefálica representa un obstáculo considerable para la administración de agentes terapéuticos al sistema nervioso. El término agente terapéutico incluye las sustancias que tienen un efecto terapéutico, tal como los compuestos farmacéuticos, los materiales genéticos, las sustancias biológicas (es decir preparados sintetizados a partir de organismos vivos tales como las células madre). El desarrollo de técnicas para evitar esta barrera podría revolucionar la gestión de la enfermedad de Parkinson, Huntington y Alzheimer así como el Glioblastoma Multiforme. Se han desarrollado agentes novedosos que potencialmente podrían suprimir o incluso revertir los procesos patológicos subyacentes de estas situaciones. Sin embargo, las limitaciones de estos agentes terapéuticos están en su incapacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y en consecuencia su fracaso para llegar a las estructuras necesarias dentro del cerebro cuando se administran mediante los métodos convencionales (por ejemplo oral o intravenosamente).

10 La administración mejorada por convección (CED, *convection-enhanced delivery*) permite la administración de un agente terapéutico directamente al sistema nervioso central, sin el requisito de que el agente terapéutico cruce la barrera hematoencefálica. La CED utiliza catéteres finos intracerebrales y bajas velocidades de infusión para impartir los fármacos directamente adentro del espacio extracelular cerebral. A diferencia de la inyección directa intraparenquimal, las células encapsuladas y los polímeros biodegradables, la CED no depende de la difusión. El uso de una cánula diseñada cuidadosamente con una velocidad de infusión controlada con precisión lleva al desarrollo de un gradiente de presión, por el que un agente terapéutico pasa directamente al espacio extracelular. En consecuencia, es posible lograr una distribución controlada y homogénea incluso para moléculas relativamente grandes, en volúmenes grandes del cerebro y de la médula espinal.

15 La solicitud de patente internacional WO 03/077764 describe la implantación de un catéter en un cerebro humano o no humano para la administración intraparenquimal de fármaco. De este modo un fármaco puede bombearse de manera intermitente o continua a través del catéter al objetivo cerebral deseado. Para la administración de fármaco a largo plazo, puede implantarse subcutáneamente una bomba que contiene un depósito y el depósito puede rellenarse percutáneamente según sea necesario a través de un orificio palpable.

20 El documento 'Focal delivery during direct infusion to brain: role of flow rate, catheter diameter, and tissue mechanics' publicado en Am J Physical Regal Integr Comp Physical Vol 277, Edición 4, R1218-R1229, octubre de 1999, describe unos factores que gobiernan la administración de fármacos mediante la infusión intersticial directa.

Este texto describe que con bajo caudal de fluido a través de un catéter implantado se puede asumir que toda la solución infundida se administra al tejido de destino. Sin embargo, con altos caudales, la solución puede fluir retrocediendo por el tronco del catéter, fugando a la superficie y reduciendo la administración al tejido.

35 Con estos altos caudales, el fluido infundido crea una presión en el tejido que rodea al catéter y hace que el tejido se aleje de la superficie del catéter, creando de ese modo un espacio anular que se extiende a lo largo de una parte de la longitud de catéter. Si el espacio anular es lo suficientemente largo, puede convertirse en una fuente prolongada de fluido infundido y puede distorsionar la simetría esférica de la distribución de fluido infundido. En casos extremos, este espacio anular puede extenderse a la superficie cerebral, teniendo como resultado la pérdida de fluido infundido directamente en el líquido cefalorraquídeo.

40 La principal limitación de la CED es que la distribución de fármacos a través del espacio extracelular puede ser impredecible. Los factores clave que afectan a la distribución de fármaco del agente terapéutico mediante la CED son el diseño de catéter, el caudal de infusión, el lugar de colocación del catéter, la carga de agente terapéutico y la adhesión de agente terapéutico no específico. Aunque ha habido varios ensayos clínicos para intentar administrar terapias o agentes biológicamente activos a pacientes con enfermedades neurodegenerativas, utilizando esta técnica, la evidencia disponible sugiere que los catéteres que se utilizan son incompatibles con una CED exitosa.

45 Uno de los elementos clave en la impredecibilidad de la distribución del fármaco es el flujo atrás del agente infundido a lo largo de la pista de inserción del catéter. El documento 'Convection enhanced delivery of therapeutics for brain disease and its optimization' Neurosurg Focus 20 (3):E12, 28-06-2006 describe que tal flujo atrás puede suceder por una o dos razones. Primero, puede producirse flujo atrás si el catéter ha interrumpido mecánicamente el tejido lo suficiente como para permitir que se forme una holgura alrededor de su pared exterior. En tales casos, el agente infundido simplemente fluye atrás a lo largo de la holgura, reduciendo de ese modo el porcentaje de fluido infundido que llega a su objetivo pretendido. Este flujo atrás también podría llevar a necrosis del cuero cabelludo o el desarrollo de anticuerpos.

55 Incluso cuando no se forma una holgura durante la inserción de catéter o cuando el tejido se ha sellado contra la pared exterior, puede ocurrir un segundo tipo de flujo atrás. Durante este flujo atrás intrínseco, la presión asociada

con el proceso de infusión empuja contra los tejidos y hace que se separen de manera mínima del catéter, hasta que las fuerzas de cizalladura en el tejido equilibren el campo de presión y se detenga el flujo axial retrógrado.

Los solicitantes se proponen reducir la cantidad de flujo atrás mediante la utilización de un catéter de pequeño diámetro como se describe en el documento WO 03/077785. La sílice fundida es un material preferido para el catéter debido a sus propiedades de baja adhesión vírica. Estas propiedades son importantes ya que los agentes terapéuticos pueden ser basarse en virus, por ejemplo en el virus simple de herpes, que podría adherirse a un sustrato tal como un catéter y ocasionar una administración ineficaz. Sin embargo, se ha mostrado que sólo un pequeño porcentaje de una infusión vírica se adheriría a la sílice fundida y por tanto este es un material preferido para la administración. La forma en dos partes de las reivindicaciones independientes se basa en este documento.

5 Cuando el fluido fluye a través del catéter a presión, el catéter experimenta una vibración. Un catéter hecho de material rígido, tal como la sílice fundida, tiene una frecuencia natural alta. Cuando el fluido aumenta a través del catéter experimenta una vibración de pequeña amplitud y alta frecuencia. Esta vibración del catéter hace que aumente la holgura entre el catéter y su tejido circundante, aumentando de ese modo el flujo atrás.

15 Un primer aspecto de la presente invención proporciona un conjunto de catéter para la inserción en el cerebro, según las reivindicaciones 1 y 4.

Según un aspecto de la invención se proporciona un kit de conjunto de catéter para la inserción en el cerebro, según las reivindicaciones 8 y 11.

En las reivindicaciones dependientes se describen unas realizaciones preferidas.

20 Ahora se describirán unas realizaciones de la invención, a modo de ejemplo haciendo referencia a los dibujos siguientes:

La Fig. 1 ilustra una vista lateral de un tubo de guía;

La Fig. 2 ilustra una vista lateral de un tubo interior;

La Fig. 3 ilustra una vista lateral de un catéter;

La Fig. 4A es una vista lateral del tubo de guía, el tubo interior y el catéter ensamblados;

25 La Fig. 4B ilustra el tubo de guía, el tubo interior y el catéter insertados en el cerebro; y

La Fig. 5 es una sección transversal de los extremos del catéter, el tubo interior y el tubo de guía insertados en el cerebro.

Las Figs. 1-3 ilustran un tubo de guía, un tubo interno y un catéter respectivamente según la presente invención.

30 El tubo de guía 10 se muestra en la Fig. 1 y comprende una longitud de tubo 12 con un concentrador 14 en un extremo. En este ejemplo se hace de un plástico de poliuretano, tal como carbothane 55DB20. Sin embargo, puede hacerse de cualquier material que sea biocompatible y lo suficientemente rígido a temperatura ambiente como para mantener su abertura central. En este ejemplo, el tubo 12 tiene un diámetro exterior de 0,6 mm y un diámetro interior de 0,5 mm.

35 El tubo de guía se inserta en el cerebro a través de una abertura (p. ej. agujero de trépano) en el cráneo creado por el cirujano. Una vez que la longitud de tubo se inserta en el cerebro, el concentrador puede conectarse al cráneo del paciente, por ejemplo por adhesión a un agujero de trépano en el cráneo utilizando un cemento acrílico. Para guiar el tubo de guía a su sitio puede utilizarse un alambre, como se describe en el documento WO03/07784. Antes de la inserción, el tubo de guía se corta a una longitud corta del objetivo. El extremo distal del tubo de guía típicamente caerá varios milímetros cerca del objetivo.

40 El concentrador del tubo de guía es preferiblemente abovedado y tiene una rendija recortada 16 que enlaza la abertura central del tubo con un lado del concentrador.

45 El tubo interior 18 se ilustra en la Fig. 2 y comprende dos longitudes conectadas de tubo, el tubo distal 20, que en este ejemplo tiene un diámetro exterior de 0,42 mm y un diámetro interior de 0,2 mm y el tubo proximal 22 que tiene un diámetro más grande. Un elemento de parada 24 enlaza el tubo proximal y el distal. Las longitudes distal y proximal de tubo se hacen típicamente de un plástico de poliuretano, tal como carbothane 85AB20, aunque también podría utilizarse otro material. El elemento de parada 24 en este caso también se construye utilizando plástico de poliuretano, tal como carbothane 72DB20. De nuevo pueden utilizarse otros materiales adecuados.

50 El elemento de parada 24 tiene un cuerpo central 26 que es generalmente cilíndrico y un par de alas diametralmente opuestas 28, 30 que contienen, cada una, un agujero avellanado 32, 34 por lo que el elemento de parada puede enroscarse en la superficie exterior del cráneo del paciente. El tubo interior con las longitudes distal y proximal de tubo y el elemento de parada se describe con más detalle en el documento WO03/077785.

El elemento de parada tiene dos papeles. En primer lugar, cuando el tubo interior se inserta en el tubo de guía, el elemento de parada topa contra el concentrador del tubo de guía, formando de ese modo una parada y definiendo la longitud del tubo distal que se extiende desde el tubo de guía. En segundo lugar, las alas del elemento de parada se utilizan para fijar el tubo interior al cráneo del paciente.

5 El papel de fijar el tubo interior al cráneo del paciente puede conseguirse mediante unos medios alternativos. Por ejemplo, en el tubo proximal puede proporcionarse un par de alas, por ejemplo por sobremoldeo en la tubería. Estas alas pueden estar provistas de unas aberturas para recibir unos tornillos que cuando se enroscan en el cráneo fijan las alas y el tubo proximal en su sitio. Esta disposición permite que un ala se pliegue sobre la otra, de modo que a través de ambas aberturas de las alas se inserta un solo tornillo. Esta disposición tiene la ventaja de que crea cierta  
10 sujeción del catéter dentro del tubo proximal.

El catéter 36 se ilustra en la Fig. 3 y comprende una longitud fina de tubo 38 y típicamente se hace de sílice fundida. Pueden utilizarse materiales alternativos que sean inertes y tengan propiedades de baja adhesión vírica. La sílice fundida tiene típicamente un diámetro exterior de 0,2 mm y un diámetro interior de 0,1 mm. El catéter, en un extremo, está provisto de una púa 40 que actúa como una parada. Esta puede moldearse directamente sobre el  
15 catéter y puede hacerse de un plástico de poliuretano tal como carbothane.

La púa 40 tiene un perfil cilíndrico escalonado con una abertura central. Una región con el diámetro más grande 41 tiene unos lados rectos que forman una parada contra la que topa el extremo del tubo proximal cuando el catéter se inserta en el tubo interior. En ambos lados de la región con el diámetro más grande hay una parte cilíndrica 43 con una parte estrechada 45 con menor diámetro. Durante el uso, se empuja el tubo sobre la parte cilíndrica hasta que  
20 tope con la región del diámetro más grande 41. A medida que el tubo pasa por encima de la parte estrechada 45 se deforma para formar un sellado. A medida que el catéter 36 se inserta en el tubo interior 18, el extremo del tubo proximal 22 es empujado sobre una de las partes cilíndricas 43. El tubo conector (no se muestra) que conecta el catéter a una bomba puede conectarse de la misma manera a la otra parte cilíndrica de la púa.

Con el fin de realizar neurocirugía, el cirujano necesita, en el primer caso, entender la neuroanatomía del paciente y por tanto identificar la posición del objetivo deseado. Esto se logra normalmente fijando un marco estereotáctico de referencia a la cabeza del paciente, unos elementos del mismo pueden verse en imágenes diagnósticas y a partir de estas se pueden hacer mediciones. El marco estereotáctico actúa entonces como una plataforma desde la que se guía un instrumento a un objetivo deseado utilizando una estereoguía que se pone en las coordenadas medidas. Una vez que se guía un instrumento al objetivo deseado, el tratamiento puede empezar. Esto se describe con más  
25 detalle en el documento WO03/077784.

El tubo de guía se inserta en el cerebro utilizando la estereoguía asegurada y fija en el lugar como se ha descrito antes. Las Figs. 4A y 4B ilustran el tubo de guía 10, el tubo interior 18 y el catéter 36 ensamblados. La Fig. 4A es el conjunto fuera del cráneo y la Fig. 4B es el conjunto con el catéter insertado en el cerebro 42. La Fig. 4B ilustra el concentrador 14 del tubo de guía 10 fijo en su sitio en un agujero en el cráneo 44 mediante cemento óseo 46. El  
35 tubo interior se inserta en el tubo de guía mediante la inserción del tubo distal 20 en el tubo de guía 10 hasta que el elemento de parada 24 topa con el concentrador 14 del tubo de guía. El elemento de parada 24 actúa de este modo como una parada para controlar la cantidad de longitud del tubo interior que se inserta en el cerebro. El catéter 36 se inserta en el tubo interior y se empuja a través hasta que su púa tope con el extremo del tubo proximal 22 del tubo interior.

Una vez que el tubo de guía, el tubo interior y el catéter están insertados, el tubo proximal que contiene el catéter que se extiende fuera del cráneo desde el concentrador del tubo de guía se dobla 90 grados de modo que el elemento de parada esté plano contra el cráneo, como se ilustra en la Fig. 4B. Este se fija entonces en su posición utilizando unos tornillos 48 que pasan a través de unos agujeros avellanados. La rendija recortada 16 en el concentrador 14 del tubo de guía permite esta curva de 90 grados. Se puede proporcionar una sujeción adicional  
45 mediante unos medios adicionales de fijación en el tubo interior (tal como unas alas sobremoldeadas en el tubo interior) a través de las cuales unos tornillos pueden conectarse al cráneo.

La longitud de tubo de guía, tubo interior y catéter se dispone de modo que el tubo interior se extienda adentro del cerebro aún más que el tubo de guía (p.ej. 10 mm) y el catéter se extienda adentro del cerebro aún más que el tubo interior (p. ej. 10 mm)

50 Con el tubo de guía, el tubo interior y el catéter en su sitio, el catéter puede conectarse a una bomba (no se muestra) a través del tubo conector que se conecta a la púa del catéter.

Esta disposición tiene la ventaja de que minimiza la vibración del catéter que se describe con mayor detalle más adelante haciendo referencia a la Fig. 5, que muestra una vista ampliada del extremo del catéter, del tubo interior y del tubo de guía insertados en el cerebro.

55 Cuando el tubo de guía se inserta en el cerebro se llenará de líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebro spinal fluid*). La cantidad de líquido cefalorraquídeo en el tubo de guía variará a lo largo de su longitud. Cuando el tubo interior y el catéter se insertan en el tubo de guía, se crea una holgura anular 50 entre el tubo 12 del tubo de guía y el tubo distal 20 del tubo interior y esta holgura anular contendrá líquido cefalorraquídeo. En este ejemplo la holgura anular 50 es

5 de aproximadamente 0,01 mm. A medida que se bombea agente terapéutico al extremo del catéter y adentro del tejido cerebral, puede producirse algo de flujo atrás a lo largo de la superficie exterior del catéter y del tubo interior y parte de agente terapéutico en este flujo atrás puede pasar por acción capilar a la holgura anular entre el tubo interior y el exterior. El fluido entre el tubo interior y el tubo de guía tiene una acción amortiguadora y reduce la vibración del catéter y el tubo interior. De este modo, esta disposición de tubos concéntricos y una holgura anular entre los tubos crea un efecto amortiguador.

10 En esta realización el catéter se hace de un material relativamente rígido, es decir sílice fundida, mientras que el tubo interior se hace de un material más flexible (es decir carbothane 85AB20). El uso de un material más flexible en el tubo interior que en el catéter también proporciona un efecto amortiguador, reduciendo o eliminando de este modo la vibración del tubo interior y el exterior.

En una realización alternativa, el catéter de sílice fundida podría sobremoldearse con una sustancia más flexible, tal como un plástico de poliuretano para crear el mismo efecto.

15 El poliuretano Biomedical Elaster basado en policarbonato Thermedics Carbothane™ PC-3572D-B20 tiene una dureza de 71 shore D. Los materiales con una rigidez de menos de 50 Rockwell E proporcionan suficiente amortiguación.

Otro material adecuado es PEEK optima (fabricado por INVIBIO) que tiene una dureza Rockwell (M) de 99 (en su forma granular).

El tubo de guía también se hace de un material más flexible que el catéter (es decir carbothane 85AB20) y esto también contribuye al efecto amortiguador.

20 El tubo interior no es esencial para la invención y el catéter puede insertarse directamente en el tubo de guía. El material flexible del tubo de guía y la holgura anular entre el tubo de guía y el catéter proporcionan amortiguación al catéter.

25 El tubo interior puede fabricarse de un material rígido, que tenga por ejemplo un módulo de elasticidad de más que 30 GPa. Por ejemplo la sílice fundida, que tiene un módulo de elasticidad de 35-40 GPa o el acero inoxidable adecuado para instrumentos quirúrgicos o cirugía de implante que tiene un módulo de elasticidad de 190-200 GPa. Con un tubo interior rígido, la amortiguación es proporcionada por el fluido en la holgura anular entre el catéter y el tubo interior. Como alternativa, el catéter puede insertarse directamente en un tubo de guía, sin un tubo interior, en cuyo caso el tubo de guía puede fabricarse de un material rígido que tenga las propiedades descritas antes.

**REIVINDICACIONES**

1. Un conjunto de catéter para la inserción en el cerebro, el conjunto comprende:  
un tubo exterior de guía (10); y  
5 un catéter interior (36) que tiene una abertura en su extremo distal a través de la cual se puede administrar un fluido al cerebro,  
caracterizado porque el conjunto de catéter comprende además un tubo interior (18),  
en donde el catéter interior (36), el tubo interior (18) y el tubo exterior de guía (10) son concéntricos con una holgura anular (50) proporcionada entre el catéter interior (36) y el tubo exterior de guía (10), la holgura anular (50) se extiende a una abertura en el extremo distal del tubo de guía (10).
- 10 2. Un conjunto de catéter según la reivindicación 1, en donde el catéter interior (36) se dispone para extenderse adentro del cerebro más allá de un extremo distal del tubo interior (18).
3. Un conjunto de catéter según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el catéter (36) es insertable en el tubo interior (18) con un encaje más estrecho que la holgura anular (50).
4. Un conjunto de catéter para la inserción en el cerebro, el conjunto comprende:  
15 un tubo exterior de guía (10); y  
un catéter interior (36) que tiene una abertura en su extremo distal a través de la que puede administrarse un fluido adentro del cerebro, caracterizado porque el catéter (36) comprende tubo relativamente rígido parcialmente rodeado por un material más flexible,  
20 en donde el catéter interior (36) y el tubo exterior de guía (10) son concéntricos con una holgura anular (50) proporcionada entremedio, la holgura anular (50) se extiende a una abertura en el extremo distal del tubo de guía (10).
5. Un conjunto de catéter según la reivindicación 4, en donde el catéter (36) es un catéter de sílice fundida sobremoldeado con una sustancia más flexible.
- 25 6. Un conjunto de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, durante el uso, el catéter (36) se extiende adentro del cerebro aún más que el tubo de guía (10).
7. Un conjunto de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la holgura anular (50) se dimensiona de tal manera que, durante el uso, el fluido espinal cerebral puede entrar en la holgura anular (50).
8. Un kit de conjunto de catéter para la inserción en el cerebro, el conjunto comprende:  
un tubo de guía (10); y  
30 un catéter (36) que tiene una abertura en su extremo distal a través de la cual se puede administrar un fluido al cerebro,  
caracterizado porque el kit de conjunto de catéter comprende además un tubo interior (18),  
en donde el tubo interior (18) se dimensiona de tal manera que el tubo interior (18) pueda insertarse en el tubo de guía (10) y el catéter (36) se dimensiona de tal manera que el catéter (36) pueda insertarse en el tubo interior (18) de  
35 tal manera que entre el catéter (36) y el tubo de guía (10) se proporciona una holgura anular (50), la holgura anular (50) se extiende a una abertura en un extremo distal del tubo de guía (10).
9. Un kit de conjunto de catéter según la reivindicación 8, en donde el catéter interior (36) se dispone para extenderse adentro del cerebro más allá de un extremo distal del tubo interior (18).
- 40 10. Un kit de conjunto de catéter según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el catéter (36) es insertable en el tubo interior (18) con un encaje más estrecho que la holgura anular (50).
11. Un kit de conjunto de catéter para la inserción en el cerebro, el conjunto comprende:  
un tubo de guía (10); y  
un catéter (36) que tiene una abertura en su extremo distal a través de la cual se puede administrar un fluido al cerebro,

caracterizado porque el catéter (36) comprende tubo relativamente rígido rodeado parcialmente por un material más flexible, y

5 el catéter (36) se dimensiona de tal manera que el catéter (36) pueda insertarse en el tubo de guía (10) de tal manera que se proporcione una holgura anular (50) entremedio, la holgura anular (50) se extiende a una abertura en un extremo distal del tubo de guía (10).

12. Un kit de conjunto de catéter según la reivindicación 11, en donde el catéter (36) es un catéter de sílice fundida sobremoldeado con una sustancia más flexible.

10 13. Un kit de conjunto de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el catéter (36) puede insertarse en el tubo de guía (10) para, durante el uso, extenderse adentro del cerebro aún más que el tubo de guía (10).

14. Un kit de conjunto de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde la holgura anular (50) se dimensiona de tal manera que, durante el uso, el fluido espinal cerebral puede entrar en la holgura anular (50).

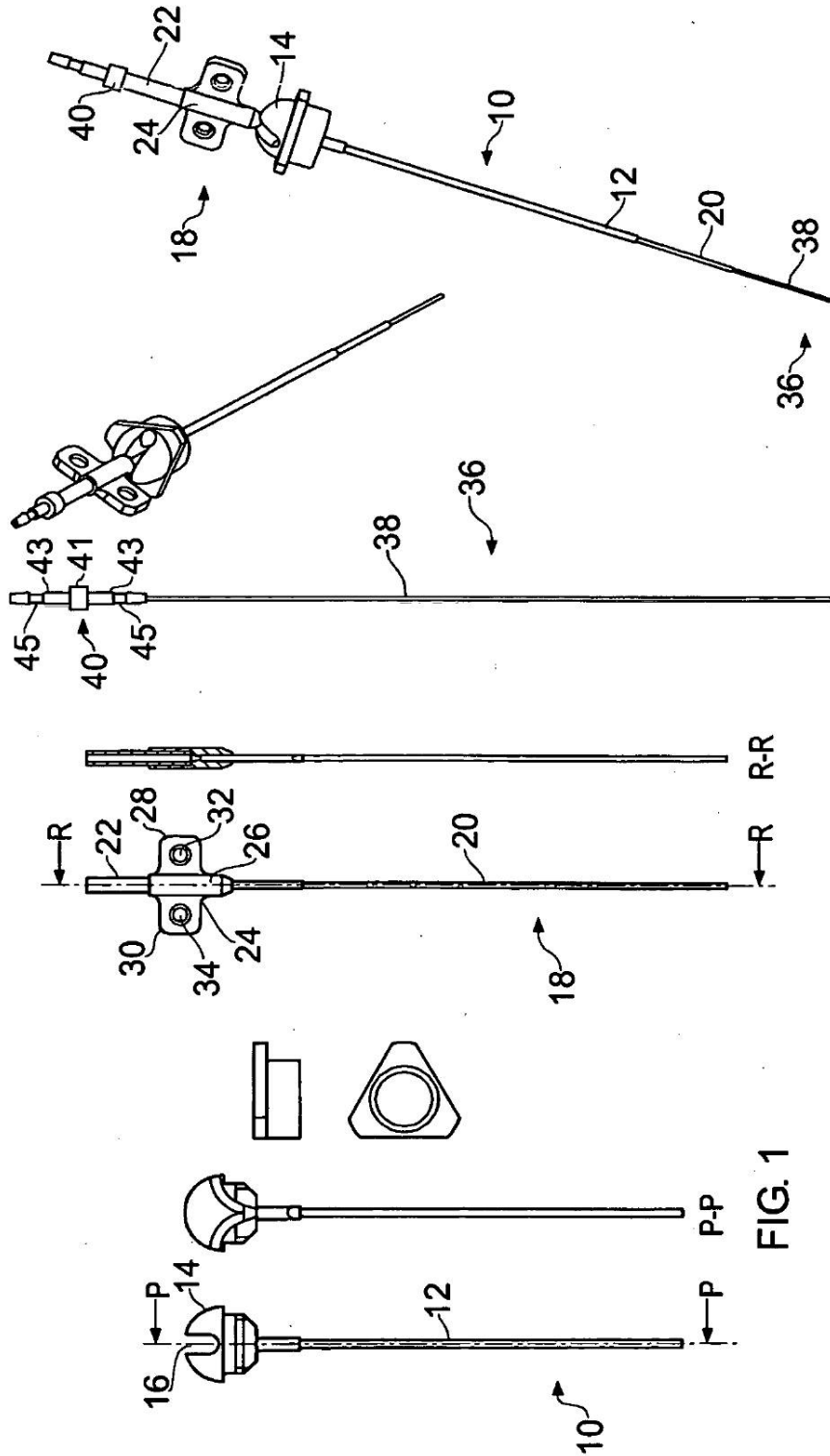


FIG. 2

FIG. 3

FIG. 4A

FIG. 1



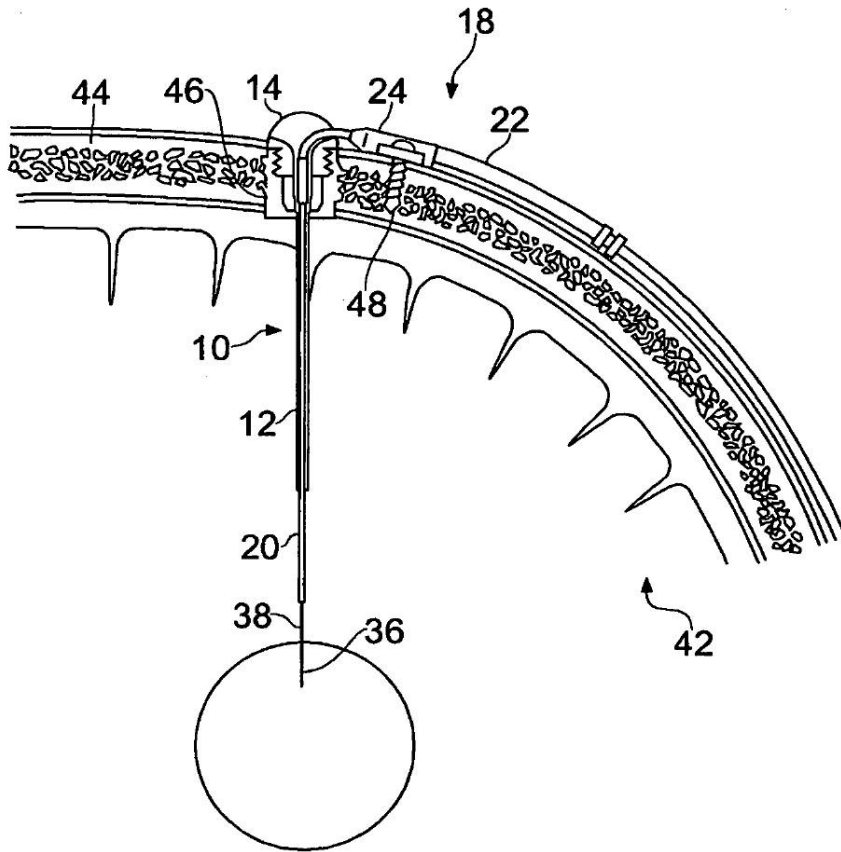


FIG. 4B

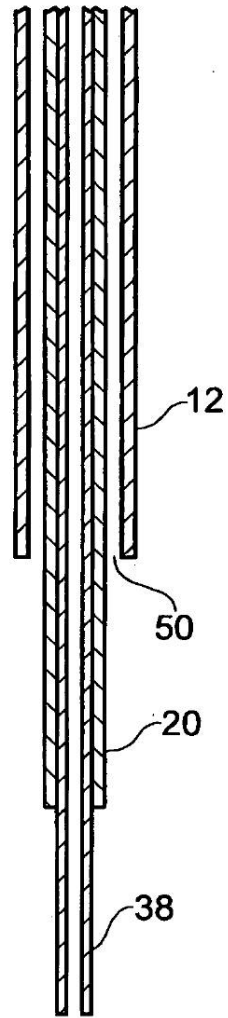


FIG. 5