

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 289**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2009 PCT/US2009/001980**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09123700**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009 E 09727292 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2265216**

54 Título: **Métodos y dispositivos para correcciones refractivas de presbicia**

30 Prioridad:

**02.04.2008 US 72653 P**

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

**19.04.2017**

73 Titular/es:

**LIANG, JUNZHONG (100.0%)  
45 Kootenai Drive  
Fremont, CA 94539, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, JUNZHONG**

74 Agente/Representante:

**RUO , Alessandro**

**ES 2 609 289 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

Métodos y dispositivos para correcciones refractivas de presbicia.

5 **Campo de la invención**

**[0001]** El campo de la invención se refiere a la corrección refractiva de ojos humanos, en particular, para tratamientos refractivos de presbicia

10 **Antecedentes de la invención**

**[0002]** La presbicia es un problema relacionado con la edad con la visión cercana debido a la reducción progresiva en la capacidad del ojo para enfocar, con la dificultad consecuente en la lectura a distancia normal. Una corrección refractiva eficaz de refracción efectiva de la presbicia debe proporcionar enfoque para la visión lejana, intermedia y cercana en todas las condiciones del tamaño de pupila.

**[0003]** Las lentes intraoculares difractivas (IOL), tales como las descritas en la Patente de Estados Unidos n.º 5.116.111 de Michael Simpson y John Futhey y en el documento US 2006/0116764A1 de Michael Simpson pueden proporcionar una corrección de bi-enfoque simultánea (visión lejana y visión cercana) para presbicia, pero tienen dos desventajas inherentes: Visión nocturna degradada con deslumbramiento nocturno provocado por dispersión de luz en las uniones de zonas de difracción en la superficie del lente y un punto ciego a una distancia intermedia entre los puntos de enfoque lejano y cercano.

**[0004]** Los diseños multifocales controlando la distribución de luz para visión lejana, intermedia y cercana a través del tamaño de apertura diferente de una lente se propusieron por Valdmart Portney en la Patente de Estados Unidos n.º 5.225.858 y la Patente de Estados Unidos n.º 6.557.998B2. Estos diseños de lentes pueden funcionar mejor para visión intermedia que las IOL difractivas de Simpson, pero también se sabe que tienen un rendimiento inferior en visión cercana. Además, las lentes de Portney no pueden llegar a su pleno potencial ya que están basadas en un simple rastreo de rayos geométricos, sin tener en cuenta un efecto de difracción de la propagación de luz.

**[0005]** Las lentes esféricas también se propusieron en la Patente de Estados Unidos n.º 6.923.539B2 de Michael Simpson y en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.166.711 y 6.409.340B1 de Valdmart Portney. Estas lentes tienen una distribución de energía de refracción periódica a través de la lente. Aunque las lentes de Simpson pueden aumentar la profundidad de enfoque para una lente monofocal como se ilustra en la figura 9 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.923.539B2, dicha lente no es típicamente apropiada para la corrección de presbicia.

**[0006]** La aberración esférica a través de la pupila de un ojo produce diferente poder de enfoque a diferentes radios de pupila. La aberración esférica negativa a través de la pupila de un ojo se propuso para la mitigación de la presbicia por Seema Somani y Kingman Yee en la Patente de Estados Unidos n.º 7.261.412 B2. Aquí, los inventores apreciaron que la aberración esférica negativa por toda la pupila puede desplazar el centro del rango de enfoque de una distancia lejana a una distancia intermedia debido a que la aberración esférica negativa produce poder de enfoque para visión lejana en el centro de la pupila a visión intermedia en la periferia de la pupila.

**[0007]** Sin embargo, la inducción de aberración esférica por toda una pupila de un ojo tiene al menos dos limitaciones de correcciones de presbicia. En primer lugar, la cantidad total de aberración esférica inducida a través de la pupila no puede ser demasiado fuerte para provocar síntomas nocturnos, tales como deslumbramiento y destellos, que es una de las razones fundamentales por las que las lentes con aberración esférica significativa no se han usado en IOL multifocales y lentes de contacto para tratamientos de presbicia. En segundo lugar, el método de Somani y Yee en la Patente de Estados Unidos n.º 7.261.412 B2 típicamente no es suficiente para tratamientos de presbicia debido a que la pequeña cantidad de aberración esférica por toda la pupila solamente desplaza el centro del rango de enfoque y no aumenta la profundidad de enfoque. Aún adicionalmente, los métodos conocidos actualmente de aberración esférica para correcciones de presbicia no han podido abordar problemas de síntomas nocturnos inducidos (deslumbramiento, destellos) ni aumentar la profundidad de enfoque de un ojo para visión lejana, visión intermedia y visión cercana, convirtiendo de esta manera a tales soluciones en menos que deseables.

**[0008]** El documento US2003/199858 A1 desvela el preámbulo de la reivindicación 1.

**[0009]** En consecuencia, aunque se conocen en la técnica muchas configuraciones y métodos para la corrección de la visión para el tratamiento de presbicia, todos o casi todos tienen una o más desventajas. Por lo tanto, aún

existe la necesidad de proporcionar mejores configuraciones y métodos para la corrección de la visión para el tratamiento de la presbicia.

**Resumen de la invención**

5

**[0010]** El objeto de la presente invención se refiere a dispositivos para el tratamiento refractivo de la presbicia.

**[0011]** De acuerdo con una realización de la invención, como se desvela en las reivindicaciones adjuntas, un dispositivo de implante corneal para implantación quirúrgica entre las capas y en la zona óptica de una córnea de un ojo para el tratamiento de presbicia comprende una óptica transparente sólida de menos de 6,5 mm de diámetro, en el que al implantarse en el ojo, la aberración esférica del ojo o una distribución de aberraciones esféricas se crea en la pupila central entre 1,5 mm y 4,0 mm de diámetro únicamente por la presencia de dicho dispositivo.

**[0012]** De acuerdo con un ejemplo de aplicación de la invención, un procedimiento para el tratamiento de la presbicia comprende las etapas de medir las propiedades refractivas de un ojo; eliminar el tejido corneal para crear una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas en la pupila central de un ojo de menos de 4 mm de diámetro.

**[0013]** De acuerdo con un ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica, una lente para el tratamiento de presbicia de un ojo comprende una sección óptica interna de 1,5 mm a 4 mm de diámetro que contiene al menos una superficie asférica para inducir una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas además de una potencia de enfoque esférico; una sección óptica transparente externa de 4 mm a 40 mm de diámetro que se configura para tener una potencia de enfoque esférico dominante.

**[0014]** De acuerdo con otro ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica, una lente para el tratamiento de presbicia de un ojo comprende una sección óptica interna de 1,5 mm a 3,6 mm de diámetro, en la que la sección óptica interna contiene al menos una superficie asférica para crear una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas además de una potencia de enfoque esférico; una sección óptica central con un diámetro externo de 2,5 mm a 5 mm que está configurada para ser una lente bifocal; y una sección óptica externa con un diámetro externo de 4 mm a 40 mm que está configurada para tener una potencia de enfoque dominante.

**[0015]** De acuerdo con otra realización de la invención, un dispositivo óptico para el tratamiento refractivo de presbicia comprende una sección óptica transparente interna que contiene al menos una superficie asférica para inducir una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas además de una potencia de enfoque esférico; una sección central que está configurada para atenuar o bloquear la energía luminosa; y una sección óptica transparente externa que está configurada para tener una potencia de enfoque esférico dominante.

**[0016]** Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la presente invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención.

40

**Breve descripción del dibujo**

**[0017]**

45 La figura 1A muestra una vista frontal de una óptica de un ojo que se divide en dos secciones ópticas: una zona óptica central y una zona óptica externa.

La figura 1B muestra un mapa de frente de onda para una corrección refractiva de la presbicia en un método de introducción de una aberración esférica únicamente en una sección de pupila central de un ojo.

50 La figura 1C muestra la distribución radial del poder de refracción derivado del mapa del frente de onda en la figura 1B.

La figura 1D muestra un mapa de frente de onda para una corrección refractiva de la presbicia en un método de introducción de una distribución de aberraciones esféricas únicamente en una sección de pupila central de un ojo.

55 La figura 1E muestra la distribución radial de un poder de refracción derivado del mapa del frente de onda en la figura 1D.

La figura 2 muestra las MTF calculadas (funciones de transferencia de modulación) de un ojo con un mapa de frente de onda especificado en la figura 1B para tres tamaños de pupila y en 3 posiciones de enfoque diferentes.

La figura 3 muestra las MTF calculadas de un ojo con un mapa de frente de onda especificado en la figura

1D para tres tamaños de pupila y en 4 posiciones de enfoque diferentes.

La figura 4A muestra un diagrama esquemático de un elemento de refracción que se va a implantar en un ojo para las correcciones refractivas de presbicia.

5

La figura 4B muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4A en una realización.

La figura 4C muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4A en otra realización.

La figura 4D muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4A en aún otra realización.

10

La figura 4E muestra diagramas esquemáticos de un elemento de refracción que puede llevarse o implantarse en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

La figura 4F muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene un poder de refracción gradualmente aumentado en la sección óptica central y un poder de refracción constante más allá de la sección óptica central.

15

La figura 4G muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene un poder de refracción gradualmente aumentado en la sección óptica central y un desplazamiento de enfoque personalizado, dependiendo de la aberración esférica en un ojo individual, más allá de la sección óptica central.

20

La figura 4H muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene un poder de refracción gradualmente aumentado en la sección óptica central y una distribución radial diferente del poder de refracción más allá de la sección óptica central.

La figura 4I muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene un poder de refracción gradualmente reducido en la sección óptica central y un poder de refracción constante más allá de la sección óptica central.

25

La figura 4J muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene un poder de refracción gradualmente reducido en la sección óptica central y un desplazamiento de enfoque personalizado, dependiendo de la aberración esférica en un ojo individual, más allá de la sección óptica central.

30

La figura 4K muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene un poder de refracción gradualmente reducido en la sección óptica central y una distribución radial diferente del poder de refracción más allá de la sección óptica central.

La figura 4L muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene una primera zona de poder de refracción reducido y una segunda zona de poder de refracción aumentado en la sección óptica central, y un poder de refracción constante más allá de la sección óptica central.

35

La figura 4M muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene una zona de poder de refracción reducido y una zona de poder de refracción aumentado en la sección óptica central, y un desplazamiento de enfoque personalizado, dependiendo de la aberración esférica en un ojo individual, más allá de la sección óptica central.

40

La figura 4N muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 4E en una realización que tiene una zona de poder de refracción reducido y otra zona de poder de refracción aumentado en la sección óptica central, y una distribución radial diferente del poder de refracción más allá de la sección óptica central.

La figura 5A muestra un diagrama esquemático de un elemento de refracción que se llevará o se implantará en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

45

La figura 5B muestra un diagrama esquemático de otro elemento de refracción que se va a llevar o implantar en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

La figura 5C muestra una distribución radial del poder de refracción para un elemento de refracción en la figura 5B en una realización.

50

La figura 6A muestra un diagrama esquemático de otro elemento de refracción más que se va a llevar o implantar en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

La figura 6B muestra un diagrama esquemático de un elemento de refracción adicional que se va a llevar o implantar en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

55

La figura 7A muestra un diagrama esquemático de un elemento de refracción que puede llevarse o implantarse en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

La figura 7B muestra una vista lateral del elemento de refracción en la figura 7A que puede llevarse o implantarse en un ojo para la corrección refractiva de presbicia.

La figura 7C muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 7A en una realización.

La figura 7D muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 7A en otra realización.

La figura 7E muestra una distribución radial del poder de refracción para el elemento refractivo en la figura 7A en aún otra realización.

5

### **Descripción detallada**

**[0018]** Antes de describir tecnologías de frente de onda para la corrección refractiva de presbicia, se debe enfatizar que los elementos de refracción descritos en la presente invención pueden incluir una corrección de refracción inicial de errores de refracción convencionales como miopía, hipermetropía y astigmatismo. Por simplicidad, las formas desveladas (poderes de refracción y mapas de frente de onda) incluyen solamente el mapa de frente de onda añadido o potencias de refracción más allá de la corrección inicial para aumentar la profundidad de enfoque de visión lejana a visión cercana.

15 *1. Métodos para las correcciones refractivas de presbicia introduciendo una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas únicamente en el centro de la pupila de un ojo, citado como un ejemplo que no forma parte de la invención como se reivindica*

**[0019]** La figura 1A muestra un diagrama esquemático de una óptica de un ojo que se divide en dos secciones ópticas: la sección óptica central 10 de menos de 4,5 mm de diámetro y la sección de pupila periférica 11 de hasta 8 mm de diámetro. El círculo de puntos en la figura 1A indica el iris (pupila) de un ojo por la noche. El diámetro de la pupila de un ojo por la noche es diferente de un ojo a otro, y es más pequeño para ojos envejecidos que para ojos jóvenes (típicamente 4 mm y 8 mm para visión nocturna). Para la sección óptica central de menos de 4,5 mm de diámetro, se sabe bien que la aberración esférica en los ojos humanos normales se insignificante. Se describen métodos para la corrección refractiva de presbicia introduciendo una aberración esférica positiva/negativa o una distribución de aberraciones esféricas únicamente en la pupila central del cristalino del ojo de menos de 4,5 mm de diámetro.

**[0020]** En una realización, se introduce una aberración esférica negativa (o positiva) en la sección óptica central de un cristalino del ojo de menos de 4,5 mm de diámetro únicamente. Se da un ejemplo en la figura 1B, que muestra un mapa de frente de onda en una zona de 6 mm. La forma de frente de onda, una aberración esférica negativa de 4 micrómetros en un diámetro de 2,8 mm, puede expresarse por polinomios de Zernike como  $-0,3 (Z_{12}(r) + 3,87 * Z_{4}(r))$ . Más allá de la zona central de 2,8 mm, el frente de onda es constante ya que no se introducirá ninguna aberración esférica.

35

**[0021]** La figura 1C muestra la distribución radial del poder de refracción derivado del mapa del frente de onda en la figura 1B. Se observa que la aberración esférica negativa introducida aumenta (12) el poder de refracción de cero dioptrías del centro de la pupila a 8,2 dioptrías al radio de 1,4 mm. Más allá de la zona central, el poder de refracción es constante (13; cero en referencia a un poder de refracción inicial). Se debe enfatizar que una corrección de refracción inicial de miopía, hipermetropía o astigmatismo puede superponerse al poder de refracción mostrado en la figura 1C para ojos con errores de refracción convencionales.

**[0022]** En otra realización, una distribución de aberraciones esféricas se introduce en una sección óptica central de un cristalino del ojo de menos de 4,5 mm de diámetro. Se da un ejemplo en la figura 1D, que muestra el mapa de frente de onda en una zona óptica central de 3,6 mm de diámetro. En lugar de una sola aberración esférica a través de una pupila central mostrada en la figura 1B, esta realización tiene dos secciones con diferentes distribuciones de aberración esférica: Una sección circular interna de un diámetro de 1,6 mm que tiene una aberración esférica positiva y una sección anular externa de un diámetro de 3,6 mm que tiene una aberración esférica negativa. La sección circular de 1,6 mm tiene una aberración esférica positiva de aproximadamente 1,34  $\mu\text{m}$  (o  $0,1 (Z_{12}(r) + 3,87 Z_{4}(r))$ ) y también un desplazamiento de enfoque de 4,0 dioptrías. Fuera de la sección circular, la sección anular tiene una potencia de enfoque fija (0D) y una aberración esférica negativa de aproximadamente 4,3  $\mu\text{m}$  (o  $-0,32 (Z_{12}(r) + 3,87 Z_{4}(r))$ ).

**[0023]** La figura 1E muestra la distribución radial del poder de refracción derivado del mapa del frente de onda en la figura 1D. La aberración esférica positiva en la pupila central de 1,6 mm (0,8 mm de radio) causa un poder de refracción gradualmente reducido desde el centro de la pupila con un rango de aproximadamente 8 dioptrías (14). La aberración esférica negativa en una pupila anular provoca un poder de refracción gradualmente aumentado de aproximadamente 1 dioptría a aproximadamente 5 dioptrías (15). El mapa de frente de onda en la figura 1D y el poder de refracción de la figura 1E muestran la sección óptica central con aberraciones esféricas solamente. Más

allá de la pupila de 3,6 mm central, el frente de onda, así como el poder de refracción es constante, que no se muestra por fines de simplicidad.

**[0024]** La figura 2 muestra las MTF calculadas de un ojo hipotético con una corrección de refracción especificada por el frente de onda de la figura 1B. Se consideran tres tamaños de pupila (2 mm, columna izquierda; 3,5 mm, columna central; y 6 mm, columna derecha) y tres distancias (visión lejana al infinito, parte superior; visión intermedia a una profundidad de enfoque de 1,0D, fila central; y visión cercana a una profundidad de enfoque de 2,0D, fila inferior). Se aprecian tres aspectos importantes de correcciones de refracción. En primer lugar, la aberración esférica inducida en la pupila central no degradará significativamente la visión nocturna con una pupila grande para visión distante (fila superior y columna derecha). En segundo lugar, la aberración esférica inducida por el elemento de refracción en la pupila central puede extender la profundidad de enfoque para un ojo para en hasta 2 dioptrías para un tamaño de pupila menor de 3,5 mm. En tercer lugar, el beneficio de profundidad de enfoque mejorado es a costa de la calidad de imagen degradada para la visión a distancia en una pupila pequeña (fila superior y columna derecha) y media (fila superior, columna central).

**[0025]** La figura 3 muestra las MTF calculadas de un ojo hipotético con una corrección de refracción especificada por el frente de onda de la figura 1D. Puesto que el aumento de la aberración esférica en la pupila central no degradará significativamente la visión nocturna para una pupila grande para la visión a distancia como se aprecia en la figura 2, solamente se calculan las MTF para tres tamaños de pupila dentro de una pupila central de 3,6 mm. Se consideran tres tamaños de pupila (1,6 mm, columna izquierda; 2,6 mm, columna central y 3,6 mm, columna derecha) y 4 distancias (visión lejana al infinito, fila superior; visión intermedia a una profundidad de enfoque de 1,0D, segunda fila; visión cercana a una profundidad de enfoque de 2,0D, tercera fila y visión cercana a una profundidad de enfoque de 3D, fila inferior). Se aprecian cuatro aspectos de correcciones de refracción con esta realización para inducir una distribución de aberraciones esféricas y desplazamientos de enfoque en una pupila central. En primer lugar, la corrección de refracción proporciona una visión cercana excelente para un tamaño de pupila entre 2,6 mm y 3,6 mm. En segundo lugar, la corrección de refracción proporciona una visión lejana excelente para una pupila pequeña de entre 1,6 mm y 2,6 mm. En tercer lugar, la profundidad de enfoque total es tan grande como de 3 dioptrías, lo que hace a la realización adecuada para todos los dispositivos de corrección de refracción, incluyendo lentes de contacto, gafas, IOL e incrustación corneal de refracción intra-estromal. En cuarto lugar, el beneficio de la profundidad de enfoque mejorado es a costa de la calidad de imagen degradada para una visión a distancia para un tamaño de pupila medio (fila superior y columna derecha).

**[0026]** Se observa a partir de la figura 1A a la figura 3 que el diseño del frente de onda de un ojo en la pupila central puede conseguir una profundidad de enfoque aumentada de hasta 3 dioptrías para un tamaño de pupila en un diámetro de 4 mm. En la noche, cuando el tamaño de pupila es más grande, la visión lejana puede todavía ser excelente si la óptica en la región de pupila externa más allá de la región central mantiene un enfoque en un punto lejano (fila superior y columna derecha de la figura 2).

**[0027]** La inducción de la aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas en una zona óptica central de menos de 4,5 mm de diámetro (figura 1B y figura 1D) para tratamientos de refracción de presbicia puede aplicarse a un huésped de dispositivos o procedimientos oftálmicos, incluyendo correcciones de visión por láser, lentes de contacto, lentes intraoculares e incrustaciones corneales de refracción.

**[0028]** Los mapas de frente de onda de la figura 1B y figura 1D pueden obtenerse al superponer el poder de refracción mostrado en las figura 1C y la figura 1E a una corrección de refracción inicial de miopía, hipermetropía o astigmatismo, o equivalentemente al modificar la diferencia de trayectoria óptica de una lente convencional de acuerdo con una distribución de la figura 1B y la figura 1D.

**[0029]** Para el procedimiento de corrección de visión por láser (corrección de refracción al eliminar tejidos corneales utilizando energía del láser, citado como un ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica), los mapas de frente de onda en la figura 1B y la figura 1D pueden obtenerse modificando un perfil de ablación inicial para miopía, hipermetropía y astigmatismo. El cambio en el perfil de ablación equivale a  $t_0 - W(x,y)/(nc-1)$ , donde  $t_0$  es un espesor constante,  $W(x,y)$  es un mapa de frente de onda (distribución), y  $nc$  es el índice de refracción de la córnea. La corrección usando una lente negativa en la corrección de refracción convencional debe implementarse eliminando un cristalino positivo de una córnea para una corrección de visión por láser.

**[0030]** Para incrustaciones corneales de refracción que consiguen una corrección de refracción alterando la curvatura corneal, los mapas de frente de onda como la figura 1B y la figura 1D pueden obtenerse variando el

espesor de una incrustación de acuerdo con  $W(x,y)/(n_i-1)$ , donde  $W(x,y)$  es el mapa de frente de onda deseado y  $n_i$  es el índice de refracción de la incrustación corneal.  $W(x,y)$  puede incluir un valor inicial del retardo de fase constante.

- 5 **[0031]** Para las lentes de contacto o gafas que se sitúan fuera de la córnea de un ojo, que citan como un ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica, los mapas de frente de onda como la figura 1B y la figura 1D pueden obtenerse superponiendo el poder de refracción mostrado en la figura 1C y la figura 1E a una corrección de refracción inicial o a un retardo de fase constante a través de una lente.
- 10 **[0032]** Para lentes intraoculares o incrustaciones corneales que no alteran la curvatura de la superficie óptica del ojo, los mapas de frente de onda como la figura 1B y la figura 1D pueden obtenerse mediante una variación del espesor con respecto a las lentes iniciales de acuerdo con  $W(x,y)/(n_L-n_0)$ , donde  $W(x,y)$  es el mapa de frente de onda y  $n_L$  es el índice de refracción de IOL o incrustación corneal mientras que  $n_0$  es el índice de refracción de la córnea o el índice de refracción del humor acuoso o cuerpo vítreo en el ojo.
- 15 **[0033]** Se han descrito varios dispositivos oftálmicos para la corrección por refracción de presbicia en base a los métodos para introducir una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas en la pupila central en un ojo. Los dispositivos oftálmicos ejemplares pueden encontrarse en las secciones posteriores en la presente.
- 20 *(a) Incrustaciones corneales de refracción para tratamientos por refracción de presbicia*
- [0034]** La figura 4A muestra una incrustación corneal de refracción para la corrección de refracción de presbicia de acuerdo con la presente invención. El dispositivo de refracción 40 comprende una óptica de un diámetro R de entre 1,5 mm y 4 mm, y tiene una distribución radial del poder de refracción en un intervalo de más de 4 dioptrías a través de la óptica.
- [0035]** En una realización como se muestra en la figura 4B, la lente tiene el poder de refracción mínimo a la mitad ( $\Phi_1$ ), y un poder de refracción gradualmente aumentado para una distancia radial aumentada, y un rango de poder radial ( $\Phi_2-\Phi_1$ ) de más de 4 dioptrías y menos de 12 dioptrías. Como un ejemplo, la lente de la figura 4A tiene un diámetro de 2,8 mm con una distribución radial de poder de refracción 41a igual que en 12 en la figura 1B, y  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$  son 0 dioptrías y 8,2 dioptrías, respectivamente. Cuando tal lente se implante en la óptica central de un ojo, puede crear un mapa de frente de onda como el ilustrado en la figura 1B debido a que la lente implantada induce una aberración esférica negativa en la zona óptica central y no altera la refracción de un ojo más allá de la zona de la lente. El aumento de la profundidad de enfoque de un ojo para la corrección de refracción de presbicia puede observarse en la figura 2 para 3 tamaños de pupila en 3 posiciones de enfoque diferentes.
- 30 **[0036]** En otra realización como se muestra en la figura 4C, la lente tiene el poder de refracción más alto en la parte central ( $\Phi_1$ ), y un poder de refracción gradualmente reducido para una distancia radial aumentada, y un rango de poder radial ( $\Phi_2-\Phi_1$ ) de más de 4 dioptrías y menos de 12 dioptrías. Como un ejemplo, la lente de la figura 4A tiene un diámetro de 1,6 mm con una distribución radial de poder de refracción 41b igual que 14 en la figura 1E, y  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$  son 4 dioptrías y -4,2 dioptrías, respectivamente. Cuando tal lente se implanta en los elementos ópticos centrales de un ojo, crea una aberración esférica positiva de aproximadamente 1 micrómetro y un desplazamiento de enfoque de 4D como se describe en la solicitud internacional pendiente junto con la presente con el número de serie PCT/US08/81421. Las aberraciones inducidas en la pupila central del ojo aumentarán la profundidad de enfoque de un ojo en 2 a 3 dioptrías para la mitigación de presbicia.
- 45 **[0037]** En todavía otra realización como se muestra en la figura 4D, la lente tiene dos distribuciones radiales de poder de refracción: Una primera zona de poder de refracción reducido 42a y una segunda zona de poder de refracción aumentado 42b. Como un ejemplo, la lente en la figura 4A tiene un diámetro de 3,6 mm con una distribución radial de poder de refracción 42a igual que 14 en la figura 1E, y 42b igual que 15 en la figura 1E. Cuando tal lente se implanta en la óptica central de un ojo, puede crear un mapa de frente de onda como el mostrado en la figura 1D en la pupila central, y no altera la refracción de un ojo más allá de la zona del cristalino. El aumento de la profundidad de enfoque de un ojo para la corrección de refracción de presbicia puede observarse en la figura 3 para 3 tamaños de pupila en 4 posiciones de enfoque diferentes.
- 50 **[0038]** Aún en otra realización, una incrustación corneal comprende una sección óptica interna de 1,5 mm a 4 mm de diámetro que contiene al menos una superficie asférica para inducir una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas además de una potencia de enfoque esférico, y una sección óptica transparente externa de hasta 6 mm de diámetro. La incrustación corneal tendrá un poder de refracción extendido a través de toda la

incrustación corneal para la corrección de refracción de miopía, hipermetropía, error de cilindro convencional y cualquier otro error de refracción en un ojo.

**[0039]** Se debe mencionar que la corrección de refracción con una incrustación corneal en la figura 4A puede también implementarse con un procedimiento de corrección de visión por láser. En lugar de insertar una lente que se describe por el poder de refracción en la figura 4B a la figura 4E, un procedimiento de corrección de visión por láser eliminará tejidos corneales para crear una distribución radial de poder de enfoque de la figura 4C y 4E en un signo opuesto, superpuesto sobre un perfil de ablación inicial para miopía, hipermetropía y astigmatismo. Un espesor de ablación fijo puede añadirse al perfil de ablación más allá de la zona óptica central para evitar un cambio abrupto en el espesor de ablación.

*(b) Dispositivos oftálmicos que se van a implantar en un ojo para tratamientos de refracción de presbicia*

**[0040]** Los dispositivos de refracción de la figura 4A que inducen aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas solamente en la pupila central de un ojo pueden incluir además una sección óptica periférica para cubrir toda la pupila de un ojo. La figura 4E muestra un diagrama esquemático de tal dispositivo oftálmico 43 en vista frontal (44 vista lateral). El dispositivo comprende una sección óptica central 45 (menos de 4,5 mm de diámetro) que tiene una distribución radial de poder de refracción en un intervalo de más de 4 dioptrías, y una sección externa 46 que tiene un poder de refracción constante o una aberración esférica controlada más allá de la sección óptica central.

**[0041]** En las realizaciones mostradas en la figura 4F a la figura 4H, la sección óptica central (47a, 47c y 47f) tiene un poder de refracción gradualmente aumentado desde el centro de la lente igual que el de 41a en la figura 4b. En una realización mostrada en la figura 4F, el segmento externo 47b no cambia la aberración esférica en un ojo y tiene un poder de refracción que es el mismo que una corrección de refracción inicial. En otra realización mostrada en la figura 4G, el segmento externo 47d tiene un desplazamiento de enfoque negativo desde una corrección de refracción inicial para optimizar la visión nocturna para un ojo con aberración esférica negativa en la periferia de la pupila 47e. El desplazamiento de enfoque negativo en 47d puede mejorar la visión lejana por la noche al desplazar el poder de refracción en la periferia de la pupila cercano a cero dioptrías. Aún en otra realización mostrada en la figura 4H, el segmento externo 47g contiene una aberración esférica para desplazar el poder de refracción cercano a cero dioptrías para una profundidad de enfoque aumentado para visión nocturna.

**[0042]** En las realizaciones mostradas en la figura 4I a la figura 4K, la sección óptica central (48a, 48c y 48f) tiene un poder de refracción gradualmente disminuido desde el centro de la lente igual que en 41b en la figura 4c. En una realización mostrada en la figura 4I, el segmento externo 48b no cambia la aberración esférica en un ojo y tiene un poder de refracción que es igual que una corrección de refracción inicial. En otra realización mostrada en la figura 4J, el segmento externo 48d tiene un desplazamiento de enfoque negativo desde una corrección de refracción inicial para optimizar la visión nocturna para un ojo con aberración esférica negativa en la periferia de la pupila 48e. El desplazamiento de enfoque negativo en 48d mejorará la visión lejana por la noche desplazando el poder de refracción en la periferia de la pupila cerca de cero dioptrías. Aún en otra realización mostrada en la figura 4K, el segmento externo 48g contiene una aberración esférica para desplazar el poder de refracción cercano a cero dioptrías para una profundidad de enfoque aumentado para visión nocturna.

**[0043]** En las realizaciones mostradas en la figura 4L a la figura 4N, la sección óptica central tiene dos distribuciones de poder de refracción: Una zona de poder de refracción reducido (49a, d, h) y una zona de poder de refracción aumentado (49b, e, i) como 42a y 42b en la figura 4d. En la realización mostrada en la figura 4L, el segmento externo 49c no cambia la aberración esférica en un ojo y tiene un poder de refracción que es el mismo que una corrección de refracción inicial. En la realización mostrada en la figura 4M, el segmento externo 49f tiene un desplazamiento de enfoque negativo desde una corrección de refracción inicial para optimizar la visión nocturna para un ojo con aberración esférica negativa en la periferia de la pupila 49g. El desplazamiento de enfoque negativo en 49f mejorará la visión lejana en la noche desplazando el poder de refracción en la periferia de la pupila cerca de cero dioptrías. En la realización mostrada en la figura 4N, en el segmento externo 49j contiene una aberración esférica para desplazar el poder de refracción cerca de cero dioptrías para una profundidad de enfoque aumentado para visión nocturna.

**[0044]** Cuando los dispositivos de las figuras 4A y la figura 4E se usan como una incrustación de córnea de refracción implantada en el estroma corneal, el dispositivo puede incluir agujeros pequeños en los elementos ópticos para permitir el flujo apropiado de nutrientes desde un lado de la lente al otro lado. Los materiales para fabricar una incrustación corneal pueden incluir hidrogel, así como aquellos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la

Patente de Estados Unidos n.º 5336261 de Graham D. Barrett, William J. Link, y Cary J. Reich). La implantación de una incrustación corneal de refracción puede combinarse con un procedimiento de LASIK para pacientes con miopía, hipermetropía y astigmatismo convencionales.

5 **[0045]** Las lentes con aberración esférica inducida en el elemento óptico central implicarán la fabricación de lentes esféricas debido a que la aberración esférica frecuentemente es insignificante para una abertura numérica pequeña. Las lentes esféricas pueden fabricarse en una diversidad de métodos conocidos en la técnica anterior: 1) Mediante mecanizado de una lente de superficie esférica (superficies) con una herramienta de torno, 2) mediante moldeo de lentes con un molde esférico; 3) mediante un proceso de ablación o activación usando haces de láser o haces de radiación.

10 **[0046]** Se debe mencionar que la corrección de refracción para lentes de la figura 4F a 4N puede también implementarse para correcciones de visión por láser eliminando tejidos corneales. Al superponer las distribuciones de poder de refracción a una corrección de refracción inicial, los perfiles de aberración pueden generarse fácilmente para las correcciones de, no solamente miopía, hipermetropía, astigmatismo, sino también presbicia. Los materiales eliminados de la córnea para presbicia han de ser equivalentes a  $t_0 - W(x,y)/(n-1)$ , donde  $t_0$  es un espesor constante,  $W(x,y)$  es la aberración esférica necesaria para la presbicia, y  $n$  es el índice refractivo de la córnea.

15 *(c) Corrección de refracción de presbicia al introducir una distribución de aberraciones esféricas y desplazamientos de enfoque en una pupila central de un ojo*

20 **[0047]** La figura 5A muestra un diagrama esquemático de aún otro elemento de refracción 51a que se va a llevar o implantar en el ojo para la corrección de refracción de presbicia. El elemento de refracción comprende al menos dos segmentos esféricos centrales 52a y 52b que crean una distribución de aberraciones esféricas y desplazamientos de enfoque dentro de una zona de menos de 4,5 mm de diámetro, y un segmento óptico externo 53 que extiende el elemento óptico más allá de las zonas centrales y hasta 50 mm de diámetro.

25 **[0048]** Se debe enfatizar que el elemento de refracción puede contener no solamente una corrección inicial de miopía, hipermetropía y astigmatismo, sino también una aberración esférica distribuida en la pupila central de un ojo.

30 **[0049]** Los segmentos esféricos centrales 52a y 52b comprenden al menos dos superficies de refracción, y al menos una de las dos superficies de refracción tanto en 52a como en 52b es esférica para crear una aberración esférica en una abertura numérica pequeña dentro de la cual las superficies de refracción esféricas convencionales tendrán una aberración esférica insignificante.

35 **[0050]** Al colocarse en la trayectoria óptica de un ojo, el elemento de refracción superpone una forma de frente de onda como la mostrada en la figura 1D en la pupila central de un ojo a una corrección inicial para miopía, hipermetropía y astigmatismo a través de toda la pupila de un ojo si es necesario. Como se indica en la figura 3, la distribución inducida de aberraciones esféricas y de desplazamientos de enfoque puede conseguir una profundidad de enfoque de 3D en un tamaño de pupila dentro de 3,6 mm sin la acomodación de la lente del cristalino en un ojo.

40 **[0051]** El segmento óptico externo 53 es transparente a la onda de luz y tiene un diámetro externo de 5 mm a 7 mm para lentes implantables como lentes intraoculares (IOL), 10 a 14 mm de diámetro para lentes de contacto y hasta 50 mm para gafas.

45 **[0052]** La figura 5B muestra un diagrama esquemático de otro elemento de refracción 54 que se va a llevar o implantar en un ojo para la corrección de refracción de presbicia. El elemento de refracción comprende al menos dos segmentos esféricos centrales 55a y 55b que crean una distribución de aberraciones esféricas y desplazamientos de enfoque dentro de la zona de menos de 4,5 mm de diámetro, y una sección de atenuación de luz 56 fuera de las secciones esféricas, y un segmento óptico externo 57 que se extiende al elemento de refracción más allá de las zonas centrales y hasta 14 mm de diámetro.

50 **[0053]** La diferencia entre los elementos de refracción en la figura 5A y en la figura 5B es la inclusión de la sección atenuante de luz 56 entre la sección esférica central 55b y la sección externa 57. La figura 5C muestra una distribución del poder de refracción con 58a y 58b como las dos secciones esféricas, la luz a través de la sección de sombra 58c será bloqueada o atenuada, y una zona 58d con un poder de refracción constante.

55 **[0054]** La sección atenuante de luz 56 (58c) puede reducir o bloquear la luz en una sección de pupila anular de entre ~3 mm y ~6 mm con el fin de reducir o eliminar impactos de aberraciones de alto orden en ojos individuales. La

adición de la sección atenuante de luz puede ser un elemento de refracción adecuado para una diversidad de ojos con diferentes aberraciones de alto orden, y así mejorar la eficiencia y eficacia de un procedimiento de refracción.

*II. Corrección de refracción de presbicia al introducir una distribución de aberraciones esféricas y desplazamientos de enfoque a través de la pupila de un ojo*

**[0055]** El aumento de la profundidad de enfoque de un ojo puede también conseguirse mediante un elemento de refracción que comprende una pluralidad de secciones ópticas con poderes de enfoque distribuidos y aberraciones esféricas a través de la pupila de un ojo.

10

**[0056]** La figura 6A muestra un diagrama esquemático de tal realización de un elemento de refracción 61 que se va a llevar o implantar en un ojo para la corrección de refracción de presbicia. La sección óptica central 62 tiene un poder de refracción  $\Phi_c$ , y es una lente asférica para crear aberración esférica  $C_c$  en una abertura numérica pequeña. El diámetro de la sección óptica central es de entre 1,6 mm y 4 mm. La sección óptica externa 63 tiene un poder de refracción diferente  $\Phi_o$  de la sección óptica central y una aberración esférica diferente  $C_o$ .

15

**[0057]** Cuando el elemento de refracción se coloca en la trayectoria óptica de un ojo, introduce poderes de enfoque distribuidos y aberraciones esféricas a través de la pupila de un ojo encima de una corrección de refracción para miopía, hipermetropía, astigmatismo a través de la pupila de un ojo.

20

**[0058]** Al tener en cuenta una aberración esférica típica en un ojo natural, Liang describió en la solicitud internacional pendiente junto con la presente con el número de serie PCT/US08/81421 varias realizaciones de poderes de enfoques distribuidos y aberraciones esféricas a través de la pupila de un ojo. En una realización, se induce una aberración esférica negativa significativa en el centro de la pupila mientras que una aberración esférica positiva se induce en la periferia de la pupila. En otra realización, se induce una aberración esférica negativa significativa en el centro de la pupila mientras que se elimina la aberración esférica para una pupila grande en un ojo individual. Aún en otra realización, se induce una aberración esférica positiva en el centro de la pupila mientras que se corrige la aberración esférica para una pupila grande de un ojo. En una realización adicional, se induce una aberración esférica en el centro de la pupila mientras que la aberración esférica en un ojo no se altera por los dispositivos de corrección. Se requiere un desplazamiento de enfoque especial entre la sección central y la sección externa.

30

**[0059]** El diámetro externo de 61 es de 5 mm a 7 mm para lentes implantables como lentes intraoculares (IOL, citadas como un ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica), 1,5 mm a 6 mm para incrustaciones corneales de refracción, 10 mm a 14 mm para lentes de contacto (que se citan como un ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica), y hasta 50 mm para gafas (citadas como un ejemplo que no forma parte de la invención según se reivindica).

35

**[0060]** La figura 6B muestra un diagrama esquemático de una realización adicional de un elemento de refracción (64) que se va a implantar en el ojo para la corrección de refracción de presbicia. El elemento de refracción comprende dos secciones ópticas transparentes con poderes de enfoque distribuidos y aberraciones esféricas, y un segmento atenuante de luz entre las dos secciones ópticas transparentes.

40

**[0061]** La diferencia entre los elementos de refracción en la figura 6A y en la figura 6B es la inserción de la sección atenuante de luz 66 entre la sección asférica central 65 y la sección externa 67. La sección atenuante de luz puede reducir o bloquear la luz en una sección de pupila anular de entre ~3 mm y ~6 mm con el fin de reducir o eliminar impactos de aberraciones de alto orden en ojos individuales. La adición de la sección atenuante de luz puede hacer al elemento de refracción adecuado para una diversidad de ojos con diferentes aberraciones de alto orden, y así mejorar la eficiencia y eficacia de un procedimiento de refracción.

50

*III. Corrección de refracción de presbicia creando una aberración esférica en pupila central, bifocal en la pupila media y mono-focal en la periferia de la pupila*

**[0062]** Las correcciones de refracción de presbicia pueden además conseguirse mezclando diversas características de diseño para obtener el grado más alto de tolerancia. En la periferia de la pupila para visión nocturna, es deseable tener un único poder de enfoque dominado para visión lejana. En el centro de la pupila para visión externa y para visión diurna para ojos con pupila pequeña, es deseable tener una excelente visión lejana y visión cercana aceptable, lo que puede conseguirse al inducir aberración esférica en la pupila central. En la pupila media para visión en interiores, es deseable tener una excelente visión cercana para lectura y la distancia

55

intermedia, lo que puede conseguirse mediante una estructura bifocal. Otra ventaja de la estructura bifocal en la pupila media es su insensibilidad al desplazamiento si la lente bifocal se obtiene por una estructura con potencias alternantes.

5 **[0063]** La figura 7A y la figura 7B muestran un diagrama esquemático y una vista lateral de un elemento de refracción 71 que puede llevarse o implantarse en un ojo para la corrección de refracción de presbicia de acuerdo con la presente invención. La porción central de la lente 72a y 72b tendrá al menos una superficie esférica para inducir una aberración esférica. Tres estructuras potenciales se muestran con los perfiles de poder refracción del centro de la lente al radio de la zona central (R1) concerniente con la aberración esférica positiva en la figura 7C,  
10 una aberración esférica negativa en la figura 7D y una distribución de aberraciones esféricas en la figura 7E.

**[0064]** La sección media de las lentes 73a y 73b será una lente bifocal con un poder de refracción de  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$ . La estructura preferida para una lente bifocal es usar potencias alternantes de R1 a R2 mostrados en la figura 7C, 7D y 7E. Dependiendo de la preferencia del diseño de la lente,  $\Phi_1$  puede ser cero para una visión polarizante lejana o  
15 puede ser un número positivo como 1D para una visión polarizada a una distancia intermedia. Se desea que  $\Phi_2$  esté en el intervalo de 1 dioptría o 4 dioptrías dependiendo de la preferencia individual.

**[0065]** La sección externa de la lente 74a y 74b será una lente monofocal. Tres estructuras pueden diseñarse en base a la aberración esférica de un ojo sin la lente de corrección. Si el ojo no tiene ninguna aberración esférica en la periferia de la pupila, la sección externa puede ser una lente monofocal con un poder de refracción ajustado para  
20 visión lejana. Si el ojo tiene una aberración esférica significativa en la periferia de la pupila, puede aplicarse un poder de polarización a la sección externa optimizada para una visión lejana en la noche. También es posible producir una lente con aberración esférica en la periferia de la lente para cancelar la aberración esférica en la periferia de la pupila del ojo para la visión nocturna mejorada.

25 **[0066]** Se proporcionan dispositivos, métodos y contemplaciones adicionales en la solicitud PCT pendiente junto con la presente con el número de serie PCT/US08/81421 titulada "Methods and devices for Refractive treatments of presbyopia", que se presentó el 28 de octubre de 2008.

30 **[0067]** Por lo tanto, se han desvelado realizaciones y aplicaciones específicas del tratamiento de presbicia. Sin embargo, será evidente para los expertos en la técnica que son posibles muchas modificaciones además de las ya descritas sin apartarse de los conceptos de la invención en el presente documento. Por consiguiente, la materia de la invención no está restringida excepto por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, al interpretar tanto la memoria específica como las reivindicaciones, todos los términos deben ser interpretados de la manera más  
35 amplia posible consistente con el contexto. En particular, las expresiones "comprende" y "que comprende" se deben interpretar como referencias a los elementos, componentes o etapas de una manera no exclusiva, indicando que los elementos, componentes o etapas a los que se hace referencia pueden estar presentes, o utilizarse, o combinarse, con otros elementos, componentes o etapas a los que no se hace referencia expresamente.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de implante corneal (43) para implante quirúrgico entre capas y en una zona óptica de una cornea de un eje para el tratamiento de presbicia, que comprende: una óptica transparente sólida (43) que tiene un diámetro  
5 igual o menor de 6 mm, en el que el dispositivo está configurado con una sección óptica central (45) de tal forma que, al implantarse en el ojo, se crea una aberración esférica o una distribución de aberraciones esféricas en un área central de una pupila, en el que el área central de la pupila tiene un diámetro de entre 1,5 mm y 4,0 mm y tiene una insignificante aberración esférica sin el dispositivo; en el que dicho dispositivo está configurado para tener una forma circular con una distancia radial expresada por  $r$ , y **caracterizado por que** el dispositivo está configurado  
10 adicionalmente para tener un perfil de espesor en la sección óptica central que se expresa por  $r^4$  para permitir la creación de la aberración esférica o la distribución de aberraciones esféricas.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo está configurado de tal forma que la aberración esférica o la distribución de aberraciones esféricas permite la producción de una variación de enfoque seleccionada  
15 del grupo que consiste en (a) ajustar un punto lejano en un centro del dispositivo y tener un poder de refracción radialmente aumentado, (b) tener un poder de refracción radialmente disminuido y ajustar una porción del ojo para hipermetropía, y (c) tener al menos una zona con un poder de refracción radialmente aumentado y otra zona con un poder de refracción radialmente disminuido y ajustar una porción del ojo para hipermetropía.
- 20 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo está configurado de tal forma que la aberración esférica o la distribución de aberraciones esféricas puede producir una variación de enfoque de más de 4 dioptrías.
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo está fabricado de materiales biocompatibles adecuados para su implante corneal.  
25
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo está configurado adicionalmente para tener potencias de refracción para la corrección de al menos uno de un error de enfoque, astigmatismo y coma en el ojo.

FIG 1A

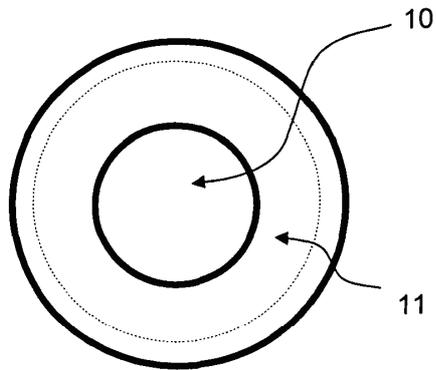


FIG 1B

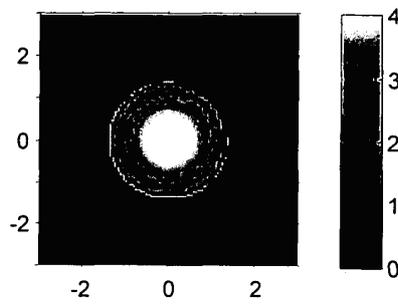


FIG 1C

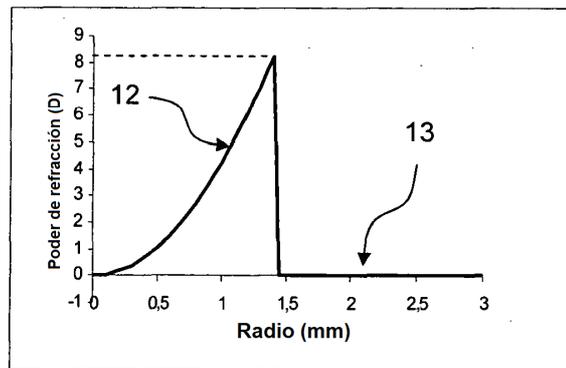


FIG 1D

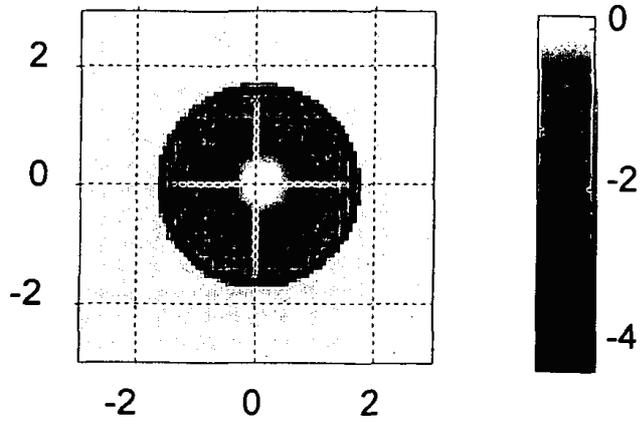
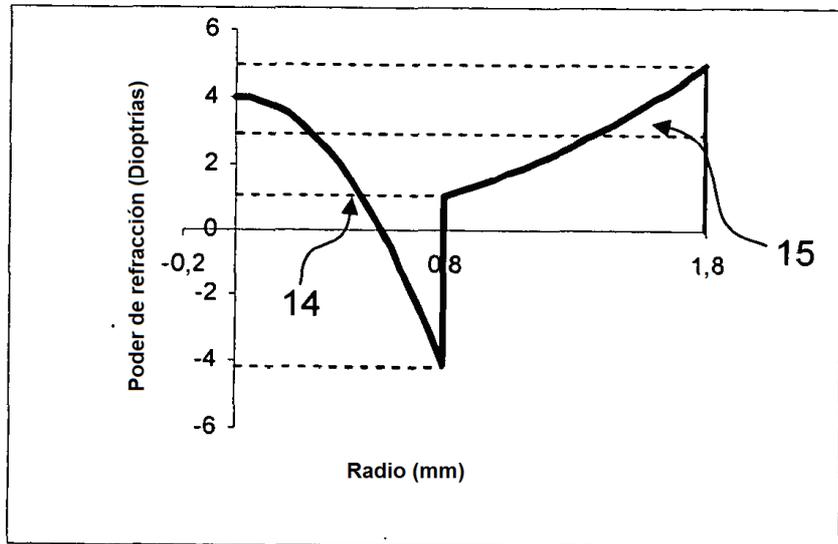


FIG 1E



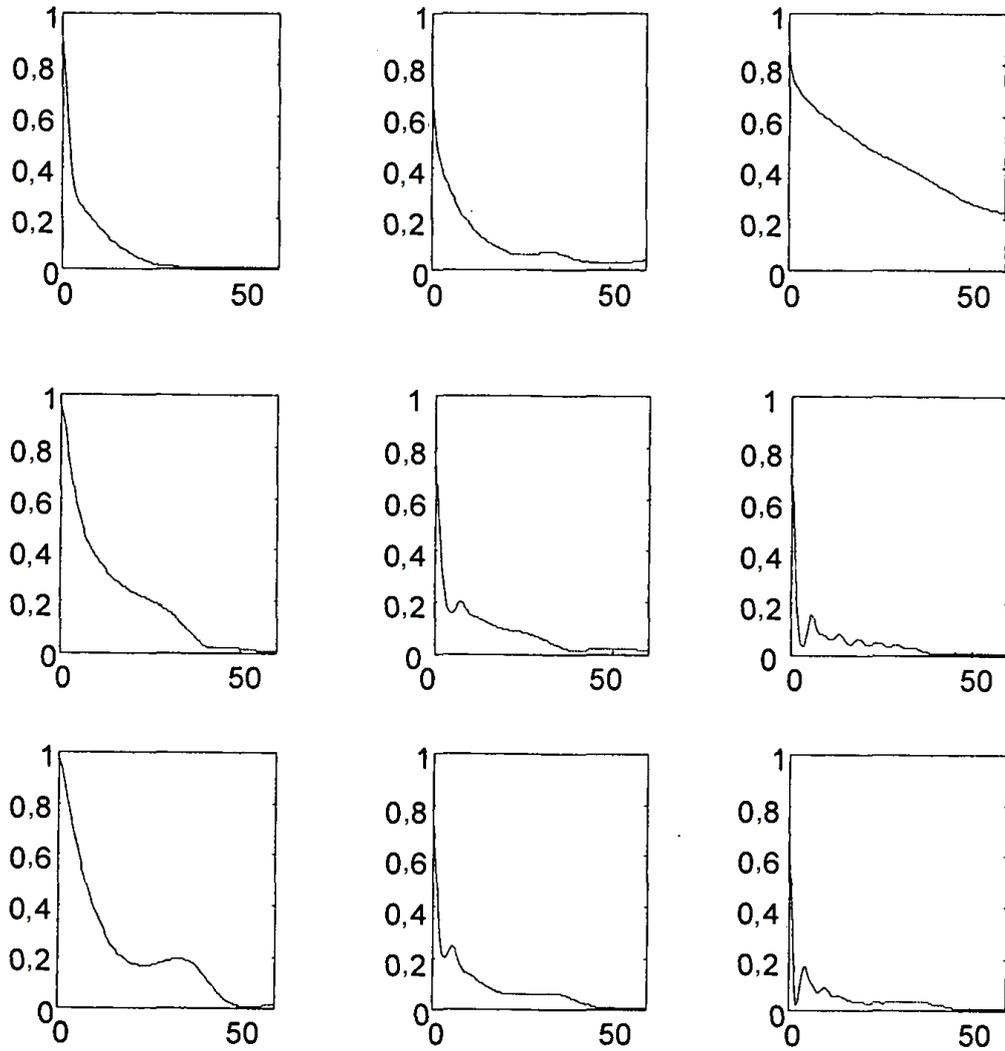


FIG 2

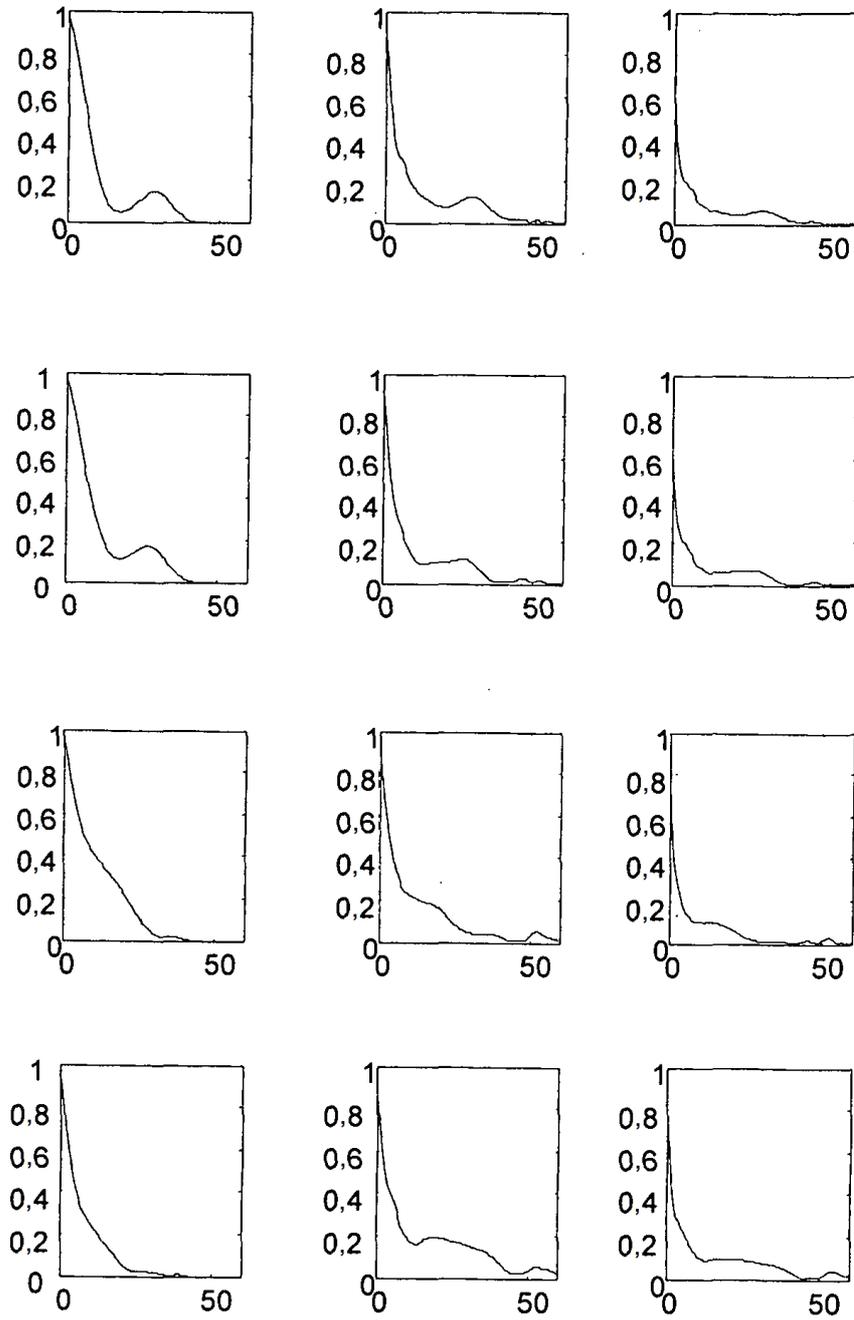


FIG 3

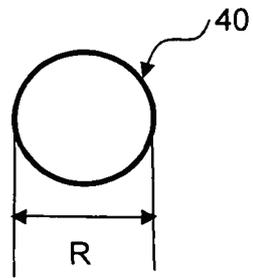


FIG 4A

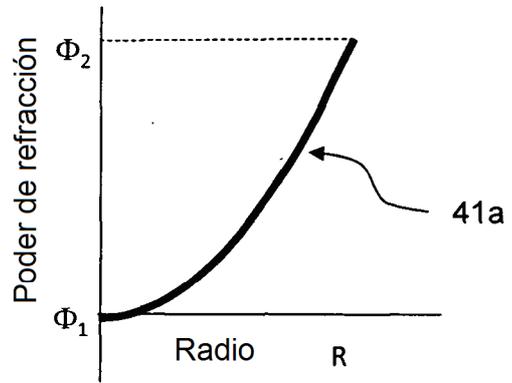


FIG 4B

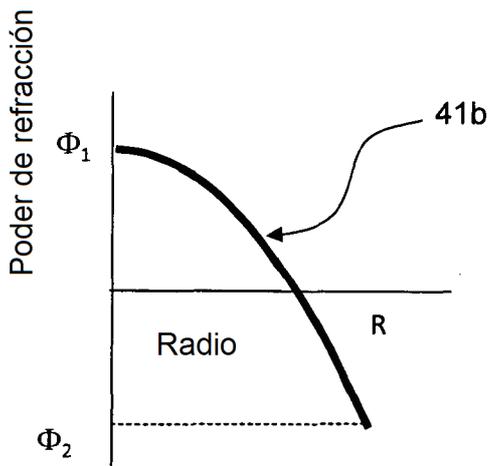


FIG 4C

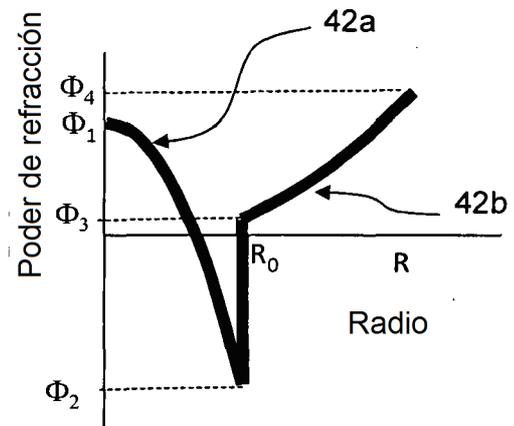


FIG 4D

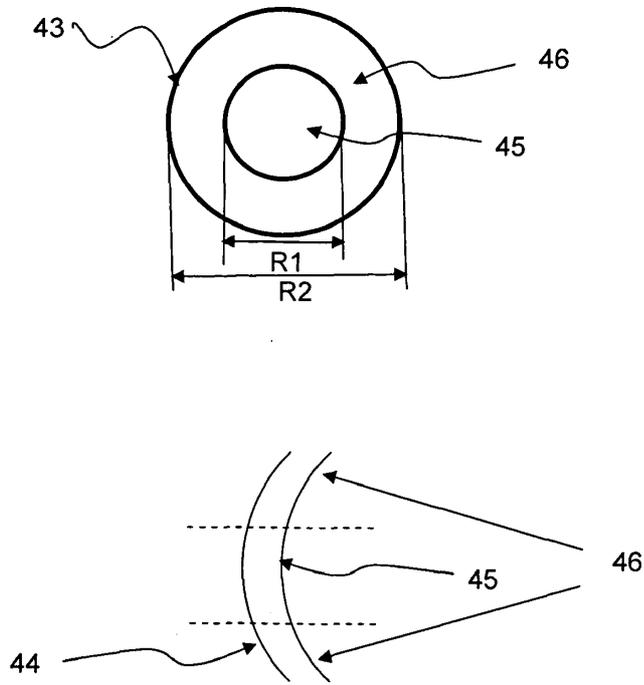


FIG 4E

FIG 4F

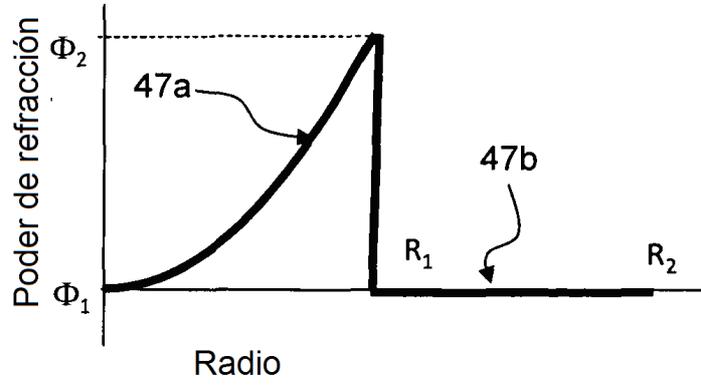


FIG 4G

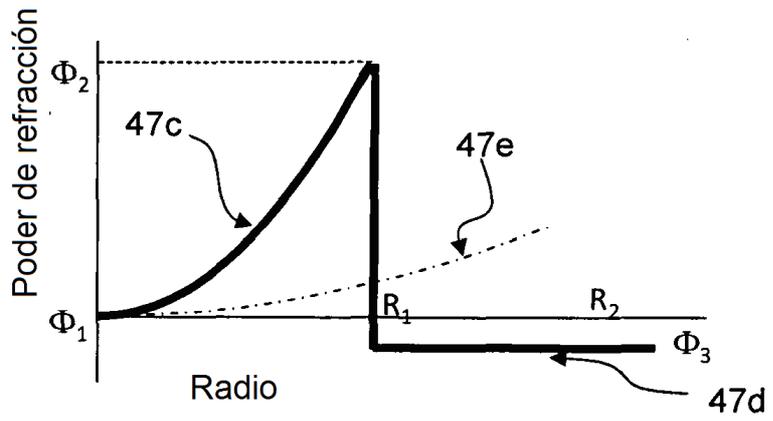


FIG 4H

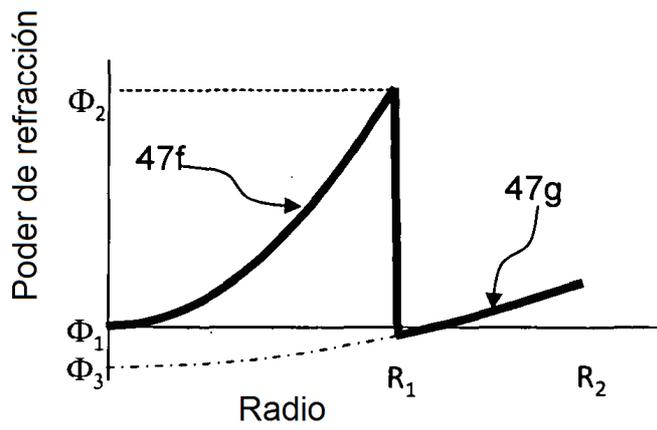


FIG 4I

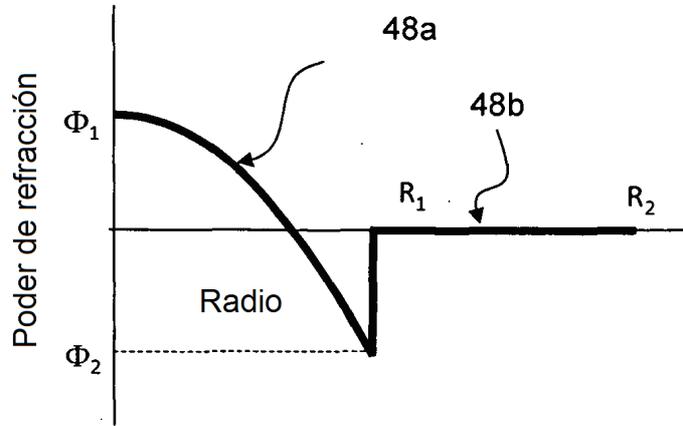


FIG 4J

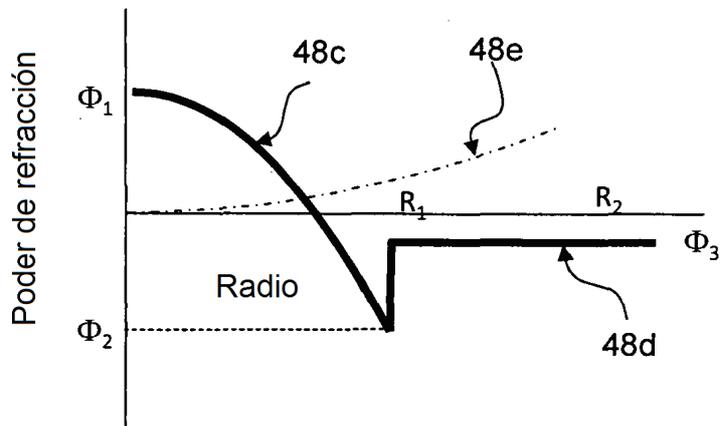


FIG 4K

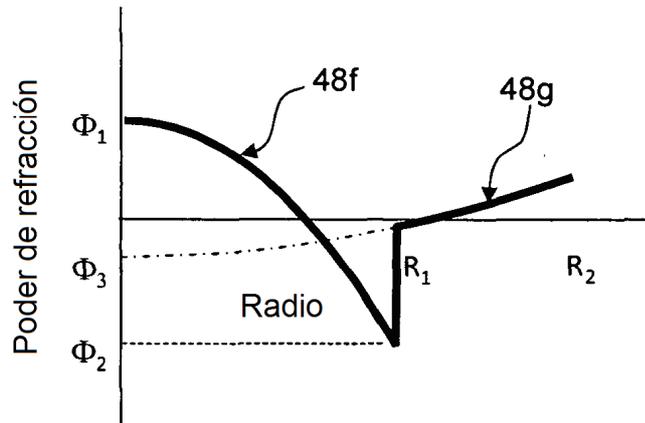


FIG 4L

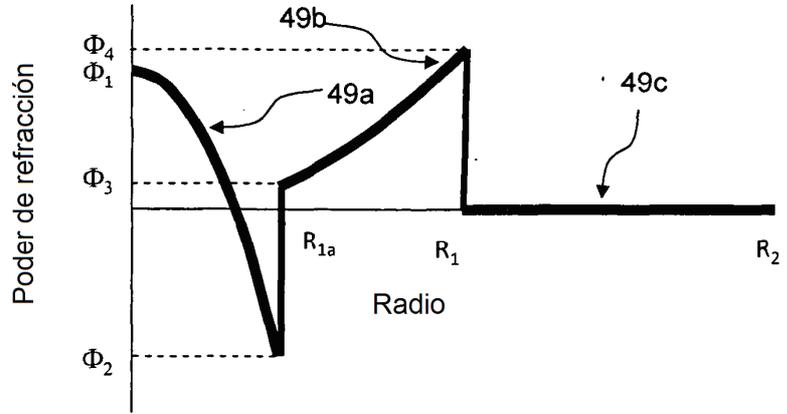


FIG 4M

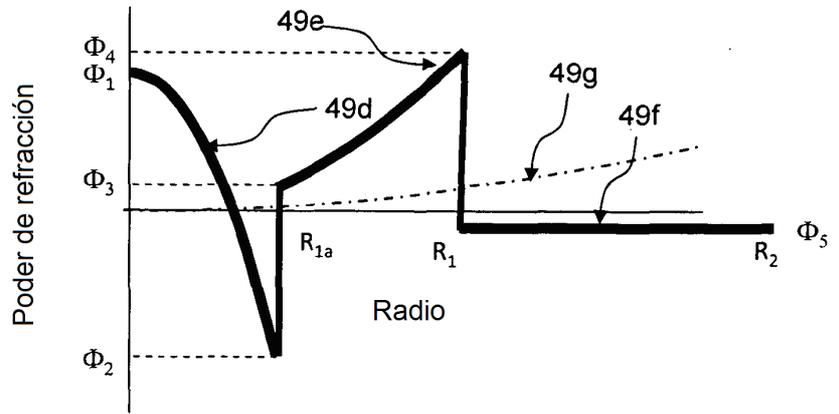
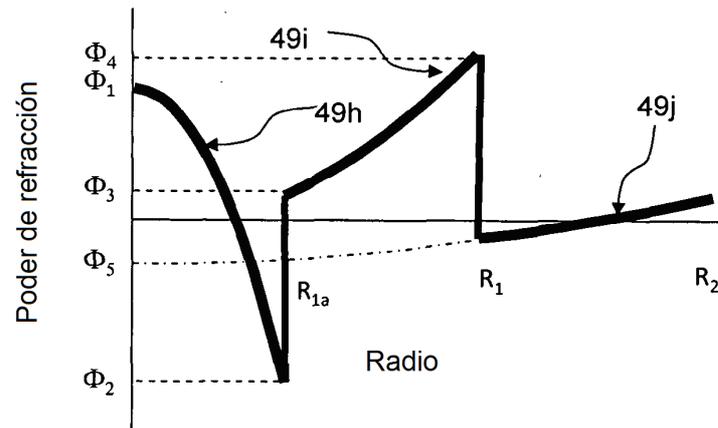


FIG 4N



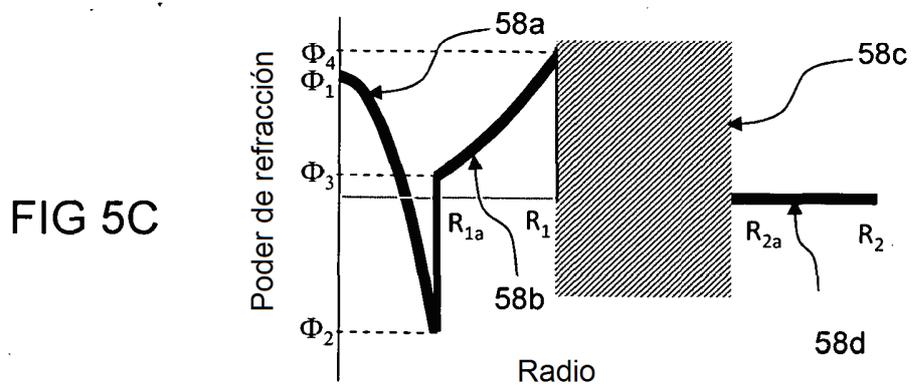
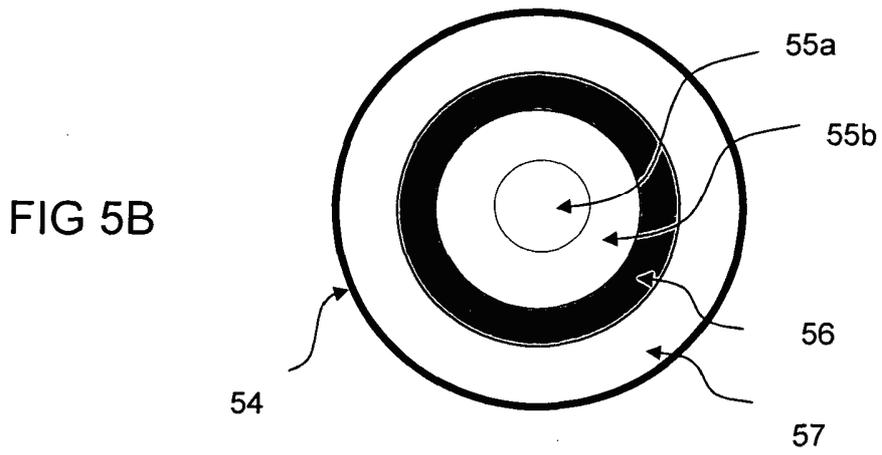
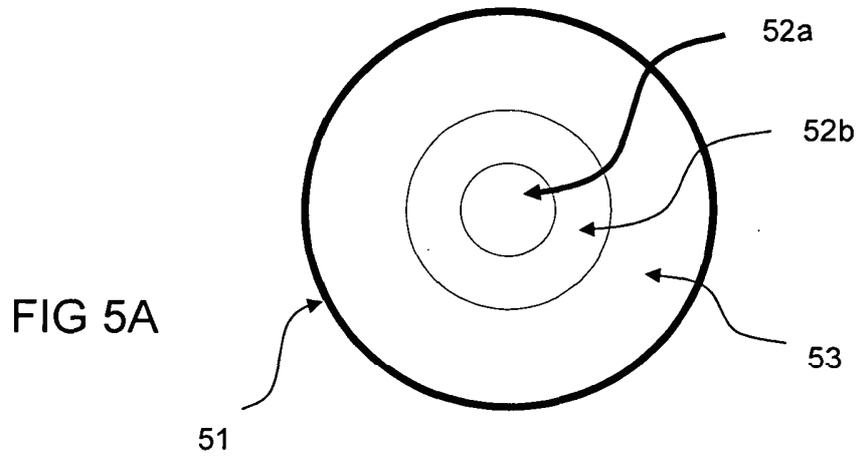


FIG 6A

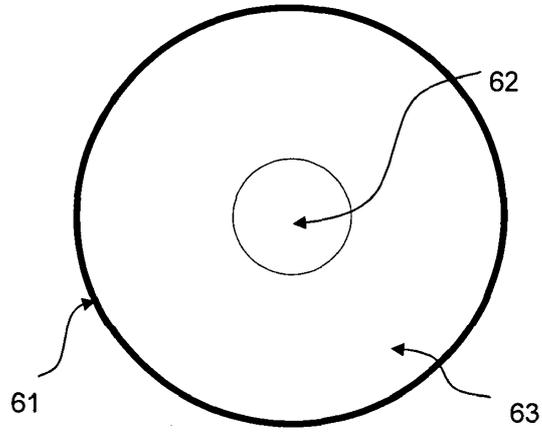


FIG 6B

