

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 185**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2013** **PCT/US2013/060155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014** **WO14043698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013** **E 13836841 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 2895123**

54 Título: **Dispositivos de implante ocular expansibles**

30 Prioridad:

17.09.2012 US 201261702179 P

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

19.09.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CLAUSON, LUKE;
SCHALLER, MICHAEL y
LARI, DAVID

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 633 185 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

Dispositivos de implante ocular expansibles

5 CAMPO

[0001] El objeto descrito en este documento se refiere a realizaciones de implantes para tratar una o más afecciones fisiológicas de un ojo.

10 ANTECEDENTES

[0002] Los mecanismos que causan el glaucoma no se conocen completamente. Se conoce que el glaucoma tiene como resultado presión anormalmente alta en el ojo, lo que conduce a daño del nervio óptico. Con el tiempo, la mayor presión puede causar daño al nervio óptico, lo que puede conducir a ceguera. Las estrategias de tratamiento se han centrado en mantener la presión intraocular baja con el fin de preservar tanta visión como sea posible a lo largo del resto de la vida del paciente.

[0003] Con arreglo a tales estrategias, pueden administrarse uno o más implantes dentro del ojo para derivar el fluido fuera de la cámara anterior con el fin de regular la presión en el ojo. La colocación exacta de un implante en el ángulo del ojo es crítica para el efecto previsto de reducir la presión intraocular (PIO). Colocar un implante demasiado distalmente dentro de ojo, tal como demasiado distalmente dentro del espacio supraciliar, puede que deje sin que quede ninguna porción de implante en la cámara anterior. Esto puede inhibir el flujo de salida acuoso, ya que el fluido no tendrá una comunicación directa con la ubicación objeto de flujo si no hay ninguna abertura a la cámara anterior.

[0004] A la inversa, si el implante se coloca demasiado proximalmente en el espacio supraciliar de modo que quede una porción significativa del implante en la cámara anterior, puede producirse daño en el endotelio corneal como resultado de los implantes que sobresalen hacia arriba y tocan la córnea. Los implantes colocados demasiado proximalmente también pueden tocar el iris, con el resultado de mayores cantidades de dispersión de pigmento en el ojo, lo cual puede aumentar la resistencia al flujo de salida y la presión intraocular obstruyendo la malla trabecular. Por lo tanto, al menos se desea la colocación correcta del implante para un resultado quirúrgico seguro y exitoso.

[0005] El documento WO2009/035562 se refiere a núcleos farmacológicos para liberación sostenida de agentes terapéuticos. Según el resumen de este documento un inserto de núcleo farmacológico sólido puede fabricarse inyectando una mezcla líquida que comprende un agente terapéutico y un precursor de matriz dentro de un cuerpo de funda. La inyección puede llevarse a cabo a temperaturas inferiores a la ambiental. La mezcla se cura para formar un núcleo de matriz farmacológica sólido. El agente terapéutico puede ser un líquido a aproximadamente temperatura ambiente que forma una dispersión de gotitas en el material de matriz. Una superficie del núcleo farmacológico sólido es expuesto, por ejemplo, cortando el tubo, y la superficie expuesta del núcleo farmacológico sólido libera cantidades terapéuticas del agente terapéutico cuando se implanta dentro del paciente.

RESUMEN

[0006] La invención se refiere a un dispositivo tal como se define por la reivindicación 1. En la medida en que los términos "invención" y/o "realización" se usan en lo siguiente, y/o las características se presentan como opcionales, esto debería interpretarse de tal manera que la única protección buscada es la de la invención tal como se reivindica. Los procedimientos de uso de los implantes se describen con el fin de comprender el funcionamiento del dispositivo, pero no forman parte de la invención.

[0007] En este documento se describen dispositivos y procedimientos relacionados con implantes para tratar una o más afecciones fisiológicas del ojo. Las realizaciones descritas en este documento incluyen una funda expansible que tiene al menos una característica expansible configurada para formar una configuración expandida y compacta con la al menos una característica expansible extendiéndose desde al menos uno de un collarín proximal y un collarín distal. Además, el al menos uno del collarín proximal y el collarín distal es adaptable a un implante ocular.

[0008] El implante incluye un cuerpo tubular alargado que tiene un lumen interno, en el que el lumen interno es un pasaje para el flujo de humor acuoso a través del cuerpo tubular directamente desde la cámara anterior hacia el espacio supracoroideo. El lumen interno está configurado para uso como ubicación de acceso para montar el

cuerpo tubular sobre un sistema de administración. El cuerpo tubular está configurado para ser implantado en un ojo. Al menos uno del collarín proximal y el collarín distal está fijado de manera fija al cuerpo tubular del dispositivo y el otro del collarín proximal y el collarín distal está fijado de manera móvil al cuerpo tubular del dispositivo.

- 5 **[0009]** Los detalles de una o más variaciones del objeto descrito en este documento se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción de más adelante. Otras características y ventajas del objeto descrito en este documento resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10

[0010] A continuación, se describirán en detalle estos y otros aspectos con referencia a los siguientes dibujos.

La **FIG. 1** muestra una vista en corte transversal de ejemplo de una porción del ojo humano.

- 15 La **FIG. 2** muestra una vista en perspectiva en corte transversal de ejemplo de una porción del ojo que muestra una parte de las cámaras anterior y posterior del ojo.

La **FIG. 3** ilustra una realización de una funda expansible en una configuración compacta que puede usarse en combinación con uno o más implantes oculares para formar un implante expansible.

- 20 La **FIG. 4** ilustra una realización de una funda expansible en una configuración expandida que puede usarse en combinación con uno o más implantes oculares para formar un implante expansible.

La **FIG. 5** ilustra una realización de un implante expansible en una configuración compacta.

La **FIG. 6** ilustra una realización de un implante expansible en una configuración expandida.

La **FIG. 7** ilustra una realización de una funda expansible con el collarín proximal acoplado al implante en una posición más distal.

- 25 La **FIG. 8** ilustra una realización de una funda expansible que tiene características expansibles que incluyen una o más aletas que se extiende desde al menos un soporte.

La **FIG. 9** ilustra una realización de una funda expansible que tiene características expansibles que incluyen al menos un soporte helicoidal que se extiende entre el collarín proximal y el collarín distal.

- 30 La **FIG. 10** ilustra una realización de un implante expansible que está configurado para formar más de un área de expansión.

La **FIG. 11** ilustra un implante expansible que tiene una o más características expansibles que se extienden en una configuración compacta desde el extremo distal del implante.

La **FIG. 12** ilustra un implante expansible que tiene una o más características expansibles que se extienden en una configuración expandida desde el extremo distal del implante.

- 35 La **FIG. 13** ilustra un implante expansible que tiene al menos una característica expansible en una configuración compacta que se extiende entre el extremo distal y el extremo proximal del implante.

La **FIG. 14** ilustra un implante expansible que tiene al menos una característica expansible en una configuración expandida que se extiende entre el extremo distal y el extremo proximal del implante.

La **FIG. 15A** ilustra una realización de una funda expansible cortada por láser en una configuración compacta.

- 40 La **FIG. 15B** ilustra la funda expansible cortada por láser mostrada en la **FIG. 15A** en una configuración expandida.

La **FIG. 16** ilustra una superficie tratada por ablación por láser de una parte de la funda expansible que muestra una superficie micronervada.

La **FIG. 17** muestra una realización de un sistema de administración que puede usarse para administrar el implante expansible dentro del ojo.

- 45 La **FIG. 18** muestra una vista a escala ampliada de un implante expansible montado en un componente de administración para insertar el implante expansible dentro del ojo.

La **FIG. 19** muestra un ejemplo de al menos una parte de las características expansibles del implante expansible colocado en el espacio supracoroideo con las características expansibles en una configuración compacta.

- 50 La **FIG. 20** muestra un ejemplo de al menos una parte de las características expansibles del implante expansible colocado en el espacio supracoroideo con las características expansibles en una configuración expandida.

[0011] Los símbolos de referencia iguales en los diversos dibujos indican elementos iguales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

55

[0012] Esta descripción describe realizaciones de una funda expansible que puede adaptarse firmemente a un implante ocular para formar un implante ocular expansible, que puede ser implantado dentro del ojo. La funda expansible puede incluir al menos una característica expansible que puede formar una configuración compacta y expandida. Por ejemplo, la configuración compacta puede permitir que el implante expansible sea implantado dentro

de ojo sin requerir una gran incisión, y la configuración expandida puede ayudar a promover el flujo de fluido en el ojo, tal como para ayudar a tratar el glaucoma.

[0013] La FIG. 1 es una vista en corte transversal de una porción del ojo humano. El ojo es generalmente esférico y está cubierto por el exterior por la esclerótica S. La retina recubre la mitad posterior interior del ojo. La retina capta la luz y envía señales al cerebro a través del nervio óptico. La mayor parte del ojo está relleno y sostenido por el cuerpo vítreo, una sustancia transparente gelatinosa. El cristalino elástico L está situado cerca de la parte frontal del ojo. El cristalino L proporciona ajuste focal y está suspendido dentro de una bolsa capsular del cuerpo ciliar CB, que contiene los músculos que cambian la distancia focal del cristalino. Un volumen delante del cristalino L está dividido en dos por el iris I, que controla la apertura del cristalino y la cantidad de luz que da en la retina. La pupila es el agujero en el centro del iris I a través del cual pasa la luz. El volumen entre el iris I y el cristalino L es la cámara posterior PC. El volumen entre el iris I y la córnea es la cámara anterior AC. Ambas cámaras están rellenas con un líquido transparente conocido como humor acuoso.

[0014] El cuerpo ciliar CB forma continuamente humor acuoso en la cámara posterior PC por secreción procedente de los vasos sanguíneos. El humor acuoso fluye alrededor del cristalino L y el iris I dentro de la cámara anterior y sale del ojo a través de la malla trabecular, una estructura a modo de tamiz situada en la esquina del iris I y la pared del ojo (la esquina se conoce como ángulo iridocorneal). Algo del humor acuoso puede filtrarse a través de la malla trabecular cerca de la raíz del iris dentro del canal de Schlemm, un pequeño canal que drena en las venas oculares. Una porción más pequeña se reincorpora a la circulación venosa después de pasar a través del cuerpo ciliar y finalmente a través de la esclerótica (la vía uveoescleral).

[0015] La FIG. 2 es una vista en perspectiva en corte transversal de una porción del ojo que muestra las cámaras anterior y posterior del ojo. Una representación esquemática de una realización de un implante 10, tal como un implante expansible, se muestra colocada dentro del ojo de modo que un extremo proximal 12 está situado en la cámara anterior 16 y un extremo distal 14 comunica con y/o está situado en o cerca del espacio supracoroideo. Debería apreciarse que la FIG. 1 y otras figuras en este documento son esquemáticas y no están necesariamente a escala con respecto al tamaño y las posiciones relativas del tejido ocular real.

[0016] El implante 10 puede proporcionar una vía de flujo entre al menos la cámara anterior 16 al espacio supraciliar o el espacio supracoroideo. Por ejemplo, el implante 10 puede incluir un extremo distal 14 que puede colocarse en el espacio supraciliar o el espacio supracoroideo. El implante 10 puede colocarse al menos parcialmente entre el cuerpo ciliar y la esclerótica o puede colocarse al menos parcialmente entre la esclerótica y la coroides. Sin embargo, el extremo distal 14 del implante 10 puede colocarse entre otras partes anatómicas del ojo.

[0017] En algunas realizaciones, el implante 10 puede incluir un elemento tubular alargado que tiene uno o más lúmenes internos a través de los cuales el humor acuoso puede fluir desde la cámara anterior 16 hasta el espacio supraciliar. El implante 10 puede tener un diámetro interno sustancialmente uniforme a lo largo de toda su longitud, aunque la forma del implante 10 puede variar, tal como a lo largo de su longitud (ya sea antes o después de la inserción del implante). Por otra parte, el implante 10 puede tener diversas formas de la sección transversal (tal como una forma circular, oval o rectangular) y puede variar de forma de la sección transversal avanzando por su longitud. Por ejemplo, la forma de la sección transversal puede seleccionarse para facilitar la inserción fácil dentro del ojo. Las siguientes solicitudes describen implantes ejemplares: publicación de patente de EE.UU. N° 2007-0191863 (ahora US8.721.656) y 2009-0182421 (ahora US8.672.870).

[0018] El lumen interno de implante 10 puede servir como pasaje para el flujo de humor acuoso a través del implante 10 directamente desde la cámara anterior 16 hacia o dentro del espacio supracoroideo. Además, el lumen interno del implante puede usarse como ubicación de acceso para montar el implante 10 sobre un sistema de administración, tal como se describirá con más detalle más adelante. El lumen interno también puede usarse como vía para fluido que fluye, tal como un fluido de irrigación o una(s) sustancia(s) viscoelástica(s) dentro del ojo para lavado o para mantener la presión en la cámara anterior, o usar el fluido para ayudar a la disección, visualización o creación hidráulica de un plano de disección en o dentro del espacio supracoroideo. El fluido puede hacerse fluir hacia o en el espacio supracoroideo, por ejemplo, por una cánula de administración o a través del lumen interno de la derivación. El fluido puede hacerse fluir por interior del ojo con una presión suficiente para formar un plano de disección en o dentro del espacio supracoroideo. El fluido puede acumularse dentro del ojo para formar un lago. En general, puede usarse hidrodissección o la inyección de fluidos tales como una(s) sustancia(s) viscoelástica(s) para separar el cuerpo ciliar de la esclerótica para agrandar el área de desprendimiento del cuerpo ciliar de la esclerótica con o sin inserción de un dispositivo.

[0019] En al menos algunos casos, la reducción de PIO puede estar correlacionada con la posición de implante 10 que crea un área de separación entre la coroides y la esclerótica alrededor de al menos una parte del implante 10 (también conocido como “deformación en tienda de campaña”) y un espacio creado alrededor, por ejemplo, la porción más distal 14 del implante 10 (también conocido como “lago acuoso”). Además, aumentar el área de separación de la esclerótica y la coroides puede mejorar la reducción de PIO en al menos algunos casos.

[0020] Aunque aumentar el área de separación de la esclerótica y la coroides puede resultar ventajoso, pueden producirse varios inconvenientes si se usa un implante más grande 10, tal como un implante más grande que aproximadamente 0,5-1,0 mm de diámetro, para crear la separación más grande. Por ejemplo, algunos inconvenientes pueden incluir la necesidad de una incisión más grande, tal como a lo largo del limbo, debido a un implante de mayor diámetro 10. Una incisión más grande puede hacer que los fluidos escapen de ojo, tal como al menos de la cámara anterior, y complicar el procedimiento de implantación. Por ejemplo, una incisión inferior a aproximadamente 2,5 mm puede ser preferible para implantación de al menos un implante 10.

[0021] Otros inconvenientes del uso de un implante de mayor diámetro 10 puede incluir crear una mayor ciclodíalisis, lo cual puede tener como resultado un incremento de tasas de hipotonía postoperatoria y un incremento de tasas de desprendimiento de retina. Además, un implante más grande 10 puede ser más difícil de insertar dentro del espacio supraciliar y supracoroideo debido a la necesidad de mayor separación de tejidos, lo cual puede tener como resultado daño tisular excesivo. Por lo tanto, un implante 10 que puede mantener una configuración compacta durante la implantación y después formar una configuración expandida una vez que está implantado puede superar los inconvenientes analizados anteriormente en tanto que logrando un incremento de separación entre la esclerótica y la coroides para una reducción mejorada en la PIO.

[0022] La presente descripción incluye diversas realizaciones de fundas expansibles que pueden ser acopladas funcionalmente a uno o más implantes 10 y pueden funcionar proporcionando una configuración compacta durante la implantación del implante y formar una configuración expandida una vez implantado en el ojo de un paciente. Algunas realizaciones descritas en este documento incluyen implantes que tienen características expansibles que funcionan de manera similar a una funda expansible de modo que estas características expansibles pueden mantener una configuración compacta durante la implantación y expandirse una vez que el implante ha sido implantado en el ojo del paciente.

[0023] Las FIGS. 3 y 4 ilustran una realización de una funda expansible 20 que puede usarse en combinación con uno o más implantes oculares, tales como el implante 10 analizado anteriormente, para formar un implante expansible 22 (tal como se muestra en las FIGS. 5 y 6). La funda expansible 20 puede incluir una o más características expansibles 24, tales como puntales, que se extienden entre un collarín distal 26 y un collarín proximal 28. Al menos uno del collarín distal 26 o el collarín proximal 28 puede usarse para acoplar la funda expansible 20 a un implante 10. La funda expansible 20 puede estar fabricada de cualquier número de materiales de calidad médica que permitan que la funda expansible forme una configuración condensada durante la implantación, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 3, y una configuración expandida, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 4.

[0024] Los FIGS. 5 y 6 ilustran una realización de un implante expansible 22 en una configuración condensada y expandida, respectivamente. El implante expansible 22 puede incluir la funda expansible 20 acoplada funcionalmente o adaptada firmemente al implante 10 de modo que la funda expansible 20 puede formar al menos una configuración compacta y expandida. Algunas realizaciones de la funda expansible 20 pueden estar acopladas al implante 10 de modo que la funda expansible 20 puede formar una configuración compacta y expandida sin alterar generalmente la forma del implante 10.

[0025] En una realización del implante expansible 22, el collarín proximal 28 de la funda expansible 20 puede asegurarse a al menos una parte del extremo proximal 12 del implante 10. El collarín proximal 28 puede asegurarse al implante 10 de modo que el collarín proximal 28 está fijado permanentemente y no puede moverse en relación con el implante 10. Además, el collarín distal 26 de la funda expansible 20 puede estar acoplado a al menos parte del extremo distal 14 del implante 10 de modo que el collarín distal 26 puede ser móvil en relación con el implante 10. En esta configuración, puede permitirse que el collarín distal 26 deslice a lo largo de al menos una parte del extremo distal 14 del implante 10 durante la deformación de la funda expansible 20, tal como desde una forma compacta hasta una expandida. Fijando permanentemente sólo un extremo de la funda expansible 20, tal como el collarín proximal 28, al implante 10 la forma del implante 10 puede no resultar afectada durante, por ejemplo, la expansión de la funda expansible 20.

[0026] Pueden usarse una o más restricciones (no mostradas) para ayudar a la funda expansible 20 a mantener una configuración compacta, tal como durante la implantación. Además, la una o más restricciones pueden ser liberables con el fin de permitir que la funda expansible 20 se deforme a una configuración expandida. Puede usarse cualquier número de restricciones que puedan ayudar a mantener la funda expansible 20 en una configuración compacta en tanto que permitiendo también al menos que la funda expansible 20 mantenga un diámetro pequeño, tal como menos que aproximadamente 2,5 mm. Por ejemplo, un entubado que tiene un diámetro interior que es mayor o igual que el diámetro exterior de la funda expansible 20 o las características expansibles 24 en una configuración compacta puede usarse para restringir las características expansibles 24 en una configuración compacta. Sin embargo, cualquier número de características o mecanismos pueden estar acoplados con el implante expansible 22 para ayudar a restringir las características expansibles 24 en una configuración compacta hasta que se desea la expansión sin apartarse de esta descripción.

[0027] Por ejemplo, la funda expansible 20 puede estar acoplada al implante 10 y restringida en una configuración compacta de modo que el implante expansible 22 puede tener un diámetro exterior mínimo. La funda expansible 20 puede mantener la configuración condensada alrededor del implante durante la implantación del implante expansible 22, tal como con el uso de una restricción. Una vez que el implante expansible 22 ha sido colocado en el sitio de implantación objetivo en el ojo, la restricción puede ser liberada para permitir que la funda expansible 20 se deforme a una configuración expandida, tal como se muestra, por ejemplo, en la FIG. 6. Tal como se analiza anteriormente, la funda expansible 20 puede estar fabricada de un material con memoria de forma que puede ayudar a deformar la funda expansible desde una configuración compacta hasta una expandida una vez que se libera la restricción.

[0028] La una o más características expansibles 24, tales como los puntales mostrados en las FIGS. 3-6, pueden extenderse entre el collarín proximal 28 y el collarín distal 26 y pueden ayudar a permitir que la funda expansible 20 forme una configuración condensada y expandida. Por ejemplo, los puntales 24 pueden deformarse desde una configuración expandida, tal como se muestra en la FIG. 6. En la configuración expandida, las características expansibles 24 pueden ayudar a separar el tejido circundante. Por ejemplo, colocando al menos parte de la funda expansible 20 entre una parte de la esclerótica y la coroides y permitiendo que las características expansibles 24 formen una configuración expandida, la funda expansible 20 puede ayudar a aumentar la separación entre la coroides y la esclerótica. Las características expansibles 24 pueden ayudar a separar la coroides y la esclerótica en tanto que permitiendo también que los fluidos al menos pasen a través de las características expansibles 24, permitiendo así el flujo de fluido a través de al menos la funda expansible 20.

[0029] La FIG. 7 ilustra una realización de una funda expansible 20 con el collarín proximal 28 acoplado al implante 10 en una posición más distal. En esta configuración, el collarín distal 26 de la funda expansible 20 puede extenderse más distalmente que el extremo distal 14 del implante 10. En general, la funda expansible 20 puede estar acoplada funcionalmente al implante 10 de cualquier número de maneras, y ya sea el collarín proximal 28 o el collarín distal 26 pueden estar en relación fija permanente con el implante 10 o pueden ser móviles en relación con el implante 10. La funda expansible 20 puede incluir una diversidad de características expansibles conformadas y dimensionadas 24 para ayudar a formar una configuración expandida, tal como se analizará con mayor detalle más adelante.

[0030] La FIG. 8 ilustra una realización de una funda expansible que tiene características expansibles 24 que incluyen una o más aletas 30 que se extienden desde al menos un soporte 32. Puede usarse una restricción para restringir las aletas 30 en una configuración compacta, tal como durante la implantación. La liberación de la restricción puede permitir que la funda expansible 20 forme una configuración expandida, tal como se muestra en la FIG. 8. En una configuración expandida, las aletas 30 pueden extenderse radialmente y ayudar a separar más el tejido, tal como entre la esclerótica y la coroides. De manera similar a las realizaciones de la funda expansible 20 analizadas anteriormente, al menos una parte de las características expansibles 24 pueden estar fabricadas de material con memoria de forma de calidad médica de modo que tras la liberación de la restricción al menos las aletas 30 pueden deformarse hasta una configuración expandida.

[0031] La FIG. 9 ilustra una realización de una funda expansible 20 que tiene características expansibles 24 que incluyen al menos un soporte helicoidal 25 que se extiende entre el collarín proximal 28 y el collarín distal 26. Los soportes helicoidales 25 pueden formar una configuración condensada con un diámetro mínimo alrededor del implante 10, tal como durante la implantación. Además, los soportes helicoidales 25 pueden deformarse y expandirse de modo que el diámetro exterior de la hélice formada por los soportes helicoidales 25 aumenta. También puede usarse una restricción, tal como las descritas anteriormente, para restringir los soportes helicoidales 25 en una configuración compacta durante la implantación. La liberación de la restricción, tal como una vez que el

implante expansible 22 está colocado dentro del ojo de un paciente, puede permitir que la funda expansible 20 forme una configuración expandida, tal como se muestra en la FIG. 9. En una configuración expandida, los soportes helicoidales 25 pueden ayudar a separar más el tejido, tal como entre la esclerótica y la coroides.

5 **[0032]** La FIG. 10 ilustra una realización de un implante expansible 22 que está configurado para formar más de un área de expansión. El implante expansible 22 mostrado en la FIG. 10 puede estar constituido por dos fundas expansibles 20a y 20b acopladas consecutivamente a lo largo de la longitud del implante 10. La más de un área de expansión puede formarse acoplando más de una funda expansible 20 a lo largo de un implante 10 o una sola funda expansible 20 puede estar configurada para formar más de un área de expansión.

10

[0033] Pueden usarse una o más restricciones para constreñir las características expansibles 24 de las fundas expansibles 20a y 20b. Puede ser posible liberar la una o más restricciones de modo que se permita que las fundas expansibles 20a y 20b se expandan independientemente o al unísono. Además, uno cualquiera de los collarines proximales 28 o los collarines distales 26 de las fundas expansibles 20a y 20b puede ser fijo
15 permanentemente en relación con el implante 10 o móvil en relación con el implante 10.

[0034] Las FIGS. 11 y 12 ilustran un implante expansible 22 que tiene una o más características expansibles 24 que se extienden desde el extremo distal del implante 10. En esta configuración, las características expansibles 24 pueden ser parte del implante 10 en lugar de parte de una funda expansible que está acoplada funcionalmente al implante 10. Las características expansibles 24 pueden incluir extensiones que pueden formar una configuración condensada, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 11, y se ensanchan hasta una configuración expandida, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 12. En esta configuración, el implante expansible puede ser capaz de conseguir un diámetro compacto más pequeño debido a las características expansibles 24 que se extienden distalmente desde el implante en lugar de a lo largo del implante 10, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 5.

25

[0035] De manera similar a otros implantes expansibles 22 descritos en este documento, las características expansibles 24 pueden estar fabricadas de un material con memoria de forma de calidad médica de modo que, tras la liberación de una restricción, las características expansibles 24 pueden deformarse hasta una configuración expandida. También pueden usarse una o más restricciones para restringir las características expansibles 24 en una configuración compacta durante la implantación. La liberación de las restricciones puede permitir que las extensiones formen una configuración expandida, tal como se muestra en la FIG. 12. En una configuración expandida, las extensiones pueden ayudar a separar más el tejido, tal como entre la esclerótica y la coroides.

30

[0036] Las FIGS. 13 y 14 ilustran otro implante expansible 22 que tiene al menos una característica expansible 24 que se extiende entre el extremo distal 14 y el extremo proximal 12 del implante 10. En esta configuración, las características expansibles 24 pueden ser parte del implante 10 en lugar de parte de una funda expansible que está acoplada funcionalmente al implante 10. Las características expansibles 24 pueden incluir extensiones o puntales que pueden formar una configuración condensada, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 13, y se expanden radialmente hasta una configuración expandida, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 14. Esta realización del implante expansible 22 puede ser capaz de conseguir un diámetro compacto más pequeño debido a las características expansibles 24 que se extienden entre el extremo distal 14 y el extremo proximal 12 del implante 10 en lugar de a lo largo del implante 10, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 5.

35

[0037] De manera similar a otros implantes expansibles 22 descritos en este documento, las características expansibles 24 de las FIGS. 13 y 14 pueden estar fabricadas de un material con memoria de forma de calidad médica de modo que, tras la liberación de una restricción, las características expansibles 24 pueden deformarse hasta una configuración expandida. También pueden usarse una o más restricciones para restringir las características expansibles 24 en una configuración compacta durante la implantación. La liberación de las restricciones puede permitir que las extensiones formen una configuración expandida, tal como se muestra en la FIG. 14. En una configuración expandida, las extensiones pueden ayudar a separar más el tejido, tal como la esclerótica y la coroides.

50

[0038] En general, las características expansibles 24 pueden tener cualquier número de formas o patrones adecuados que puedan proporcionar una configuración tanto compacta como expandida para ayudar a separar más el tejido en un ojo, tal como entre la esclerótica y la coroides. Además, cualquiera de las características expansibles 24 descritas al menos en este documento puede ser parte del implante 10 o puede ser parte de una funda expansible 20 que está acoplada funcionalmente al implante 10 sin apartarse del alcance de esta descripción.

55

[0039] Además, al menos la funda expansible 20 puede estar fabricada de cualquier número de materiales de

calidad médica, incluyendo al menos uno de aleaciones con memoria de forma, tales como nitinol, o polímeros con memoria de forma. Sin embargo, puede usarse cualquier número de materiales de calidad médica que permitan que la funda expansible 20 forme una configuración compacta, o condensada, y expandida. Además, la funda expansible 10 puede estar acoplada funcionalmente al implante 10 de cualquier número de maneras, tales como adhesivo de calidad médica, entubado termorretráctil, o diversos acoplamientos mecánicos. Además, la funda expansible puede estar acoplada funcionalmente al implante de cualquier número de maneras que permitan que la funda expansible forme al menos una configuración compacta y expandida.

[0040] Las características y el perfil de la funda expansible 20 pueden formarse mediante una diversidad de procedimientos de fabricación. Por ejemplo, el perfil de la funda expansible 20 puede ser cortado por láser o estampado a partir de una lámina plana de material, tal como una aleación con memoria de forma, y enrollado en una forma tubular que puede acoplarse funcionalmente a un implante 10.

[0041] Las FIGS. 15A y 15B ilustran una realización de una funda expansible 100 formada cortando por láser un material de calidad médica, incluyendo aleaciones con memoria de forma de calidad médica, y polímeros con memoria de forma. Además, puede usarse o bien una forma de tubo o bien una lámina plana conformable de material fabricado del material de calidad médica. La forma de la funda expansible 100 en su configuración expandida, tal como se muestra por ejemplo en la FIG. 15B, puede definirse en una operación de ajuste de forma, tal como las operaciones usadas para aleaciones y polímeros con memoria de forma. Por ejemplo, las características expansibles 102 pueden mantenerse abiertas radialmente en una configuración expandida con el uso de un mandril o accesorio interno durante la operación de ajuste de forma.

[0042] Se ha contemplado cualquier número de configuraciones expandidas, incluyendo la expansión total y parcial de la funda expansible 100 después de la colocación en el ojo. Además, se ha contemplado cualquier número de formas y dimensiones tanto de la configuración compacta como expandida. Por ejemplo, la funda expansible 100 puede tener una configuración compacta con una dimensión de diámetro exterior en el intervalo de 0,4 milímetros a 0,6 milímetros, tal como 0,5 milímetros. Además, la funda expansible 100 puede tener una configuración expandida con una dimensión de diámetro exterior en el intervalo de 2,0 milímetros a 3,0 milímetros, tal como 2,5 milímetros.

[0043] Además, algunas realizaciones del implante pueden incluir un cuerpo que tiene una configuración en forma de tubo que está hecha de un material biocompatible blando, tal como silicona. Cuando está implantado en el ojo, el cuerpo en forma de tubo puede extenderse proximalmente fuera de la funda expansible dentro de la cámara anterior mientras que el extremo distal del tubo puede terminar aproximadamente en mitad de la funda expansible.

[0044] Además, al menos una parte de una superficie de la funda expansible 20 puede estar tratada con uno o más tratamientos superficiales que pueden modificar la topografía de la funda expansible. Por ejemplo, las áreas superficiales de la funda expansible pueden haber sido tratadas con un tratamiento superficial que causa una diversidad de respuestas del tejido ocular como resultado de que la funda expansible es implantada en el ojo y el contacto del área superficial tratada con el tejido ocular.

[0045] Puede aplicarse cualquier número de tratamientos superficiales a cualquier parte de la funda expansible para ayudar a crear una diversidad de respuestas del tejido ocular. Por ejemplo, puede usarse un procedimiento de limpieza por plasma para tratar al menos una parte de la superficie de la funda expansible. Además, pueden variarse una o más variables, tales como potencia, tiempo de proceso y presión, incluyendo variar la potencia en aproximadamente el 250 %, con el fin de conseguir una topografía superficial deseada.

[0046] La FIG. 16 ilustra una realización de un patrón de ablación por láser 104 aplicado a al menos una parte de la superficie de la funda expansible 100. Por ejemplo, tal como se muestra en la FIG. 16, el patrón de ablación por láser 104 puede incluir al menos una característica nervada, incluyendo múltiples micronervaduras. Tales patrones de ablación por láser 104 pueden proporcionar una diversidad de respuestas tisulares, y variando al menos uno del tamaño y la forma de los patrones de ablación por láser 104 puede conseguirse cualquier número de respuestas tisulares.

[0047] Además, o bien la funda expansible o bien el implante puede incluir al menos parcialmente al menos un fármaco, tal como o bien impregnado o bien recubierto con al menos un fármaco. Por ejemplo, al menos la funda expansible puede incluir mitomicina o 5-FU, que pueden ayudar a reducir la respuesta tisular fibrótica e inflamatoria, tales como durante las cirugías de trabeculectomía. Alternativamente o, además, el uno o más fármacos pueden combinarse con un polímero que comprende al menos una parte de o bien la funda expansible o bien el implante

que puede proporcionar un perfil de liberación continuada de fármaco durante la implantación de o bien la funda expansible o bien el implante.

- [0048]** En algunas realizaciones del implante expansible, la funda expansible puede incluir al menos un fármaco, tal como cualquier fármaco descrito en este documento, mientras que el implante, tal como el implante que tiene un cuerpo en forma de tubo, puede no incluir un fármaco. Además, algunas realizaciones de la funda expansible pueden ser implantadas en el ojo sin estar acopladas a un implante.
- [0049]** Además, puede usarse un sistema de administración para administrar un implante expansible dentro del ojo, por ejemplo, de modo que el implante expansible proporcione al menos comunicación fluida entre la cámara anterior hacia el espacio supracoroideo. Tal como se describe anteriormente, el implante expansible puede incluir una o más características expansibles que pueden ayudar a separar más el tejido, tal como entre la esclerótica y la coroides.
- [0050]** La FIG. 17 muestra una realización de un sistema de administración que puede usarse para administrar el implante expansible dentro del ojo. Debería apreciarse que estos sistemas de administración son ejemplares y que son posibles variaciones en la estructura, la forma y el accionamiento del sistema de administración.
- [0051]** El sistema de administración incluye generalmente un componente de mango proximal y un componente de administración distal. El componente de mango proximal puede incluir un actuador, tal como un botón, para controlar la liberación de un implante expansible desde el componente de administración dentro de la ubicación objetivo en el ojo. El actuador puede variar de estructura.
- [0052]** Una realización del componente de administración puede incluir un aplicador alargado en forma de un alambre guía que se inserta longitudinalmente a través de un lumen interno del implante expansible y un "tope" o funda colocado axialmente sobre el alambre guía. La funda puede ayudar en la liberación del implante expansible del componente de administración dentro de la ubicación objetivo en el ojo. El actuador puede usarse para controlar el movimiento o el movimiento relativo del alambre guía y/o la funda. Por ejemplo, la funda puede ser fija en relación con el componente de mango y actuar como tope que impide que el implante expansible se mueva en una dirección proximal a medida que el implante es extraído proximalmente del implante expansible tras el accionamiento del actuador. En un primer estado, el alambre guía puede ser extendido distalmente en relación con la funda. El accionamiento del actuador, tal como presionando el actuador, puede hacer que el alambre guía deslice proximalmente dentro de la funda. Esto puede soltar eficazmente el implante expansible del extremo distal del alambre guía y libera el implante expansible de manera controlada de modo que se mantiene la colocación objetivo del implante expansible.
- [0053]** La FIG. 18 muestra una vista a escala ampliada de un implante expansible montado en un componente de administración para insertar el implante expansible dentro del ojo. El implante expansible puede estar montado en una región distal de un alambre de guía. La funda puede estar dimensionada y conformada para recibir o apoyarse en una porción del extremo proximal del implante expansible. En esta realización, tras el accionamiento del actuador, el alambre de guía puede deslizarse en la dirección proximal (flecha P) dentro de la funda. El extremo proximal del implante expansible puede apoyarse en el borde distal de la funda para impedir que el implante expansible deslice en la dirección proximal. Esto puede soltar eficazmente el implante del extremo distal del alambre guía y liberar de manera controlable el implante expansible dentro del tejido ocular.
- [0054]** El sistema de administración también puede ayudar a proporcionar administración de fluido dentro del ojo durante o después de la implantación del implante expansible. El fluido administrado puede variar y puede incluir un viscoelástico, fármacos, células madre, o una combinación de los mismos. La administración puede ser en combinación con terapia retiniana o macular. Una característica de administración de fluido puede incluir un tubo alargado que se extiende hacia fuera desde el mango. El tubo puede extenderse a través del mango y puede tener un lumen interno que comunica en un extremo distal con el extremo proximal de un lumen interno en el alambre guía. Una o más aberturas de salida, tales como ranuras, pueden estar situadas en la región distal del alambre guía. El tubo puede estar conectado en un extremo proximal a una fuente de fluido para proporcionar una vía para el fluido que ha de ser administrado al lumen interno del alambre guía por el tubo. El fluido puede salir luego del alambre guía por las ranuras para administración dentro de ojo.
- [0055]** En realizaciones alternativas el fluido puede ser administrado a otras secciones a lo largo de la

longitud axial del implante expansible 22. Agujeros a lo largo de la longitud del implante expansible 22 pueden estar configurados para que sean suficientemente grandes de modo que pueda administrarse un fluido a través de agujeros correspondientes a lo largo del alambre guía 58 y dentro del ojo, tal como dentro del espacio supraciliar o supracoroideo que rodea el cuerpo del implante expansible 22 (dependiendo de dónde está colocado el implante y la longitud del implante). Esto resultaría ventajoso porque puede crear espacio adicional que rodea el implante expansible 22 y mejorar la deformación en tienda de campaña.

[0056] A continuación, se describe un procedimiento de administración e implante del implante expansible 22 dentro del ojo. En general, pueden cargarse de manera deslizante uno o más implantes expansibles 22 en un sistema de administración 50 e implantarse en una posición que comunica con el espacio supracoroideo tal como se describe en este documento. El implante expansible 22 puede implantarse entonces en el ojo por medio de un procedimiento ab-interno a través de una incisión límbica dentro de la cámara anterior. El implante expansible 22 puede asegurarse entonces en el ojo de modo que proporcione comunicación fluida entre la cámara anterior y el espacio supracoroideo, así como proporcionar mayor separación entre la esclerótica y la coroides.

[0057] Por ejemplo, el alambre guía 58 puede ser colocado en el sistema de administración 50 de modo que la punta distal del alambre guía 58, el implante expansible 22 y la funda 60 puedan penetrar a través de una pequeña incisión corneal y acceder a la cámara anterior, tal como dentro del limbo de la córnea. En una realización, la incisión es muy cerca del limbo, tal como o bien a nivel del limbo o a menos de 2 mm del limbo en la córnea transparente. El alambre guía 58 puede usarse para hacer la incisión o puede usarse un dispositivo de corte separado. Por ejemplo, puede usarse un dispositivo con punta de bisturí o un bisturí de diamante para entrar inicialmente en la córnea.

[0058] La incisión corneal puede tener un tamaño que sea suficiente para permitir al menos el paso del implante expansible 22 en el alambre guía 58 y la funda a través de la misma. En una realización, la incisión puede ser aproximadamente de 1 mm de tamaño. En otra realización, la incisión es no mayor de aproximadamente 2,5 mm de tamaño. En otra realización, la incisión es no mayor de aproximadamente 2,85 mm y es mayor de aproximadamente 1,5 mm.

[0059] Después de la inserción a través de la incisión, el alambre guía 58 puede hacerse avanzar dentro de la cámara anterior a lo largo de una vía que permite que el implante expansible 22 sea administrado a una posición tal que el implante expansible 22 proporciona un pasaje de flujo desde la cámara anterior AC hacia el espacio supracoroideo. El alambre guía puede hacerse avanzar más dentro del ojo de modo que la punta distal roma del alambre guía 58 y/o el implante expansible pueden asentarse con y penetrar en la raíz del iris IR, o una región del cuerpo ciliar CB, o la parte de la raíz del iris del cuerpo ciliar cerca de su límite tisular con el espolón escleral.

[0060] El alambre guía 58 puede aproximarse a la raíz del iris desde el mismo lado de la cámara anterior AC que la ubicación de despliegue de modo que el alambre guía 58 no tenga que hacerse avanzar a través del iris. Alternativamente, el alambre guía 58 puede aproximarse a la ubicación desde a través de la cámara anterior AC de modo que el alambre guía 58 se hace avanzar a través del iris y/o la cámara anterior hacia la raíz del iris opuesta. El alambre guía 58 puede aproximarse al ojo y la raíz del iris IR a lo largo de una diversidad de vías. El alambre guía 58 no cruza necesariamente sobre el ojo y no interseca el eje óptico del ojo. En otras palabras, la incisión corneal y el lugar donde se implanta el implante en la raíz del iris pueden estar en el mismo cuadrante (si se ve el ojo desde la parte frontal y se divide en cuatro cuadrantes). Además, la vía del implante desde la incisión corneal hasta la raíz del iris deseablemente no pasa a través del eje óptico del ojo para evitar interferir con la pupila.

[0061] La FIG. 19 muestra una vista a escala ampliada de la región anterior del ojo que muestra la cámara anterior AC, la córnea C, el iris I, y la esclerótica S. El implante expansible 22 montado en el alambre guía 58 puede aproximarse desde la cámara anterior AC. El implante expansible 22 y el alambre guía 58 pueden moverse a lo largo de una vía de modo que el punto de entrada de disección de la punta distal del alambre guía 58 pueda penetrar en la raíz del iris IR cerca de su unión con el espolón escleral SSp o la porción de la raíz del iris del cuerpo ciliar CB u otra ubicación deseada. El cirujano puede rotar o recolocar el mango del dispositivo de administración 50 con el fin de obtener una trayectoria de aproximación correcta para la punta distal del alambre guía 58, tal como se describe con más detalle más adelante.

[0062] El alambre guía 58 con el implante expansible 22 colocado sobre el mismo puede hacerse avanzar desde una región de la cámara anterior que puede verse a través de una zona transparente de la córnea a través hasta una región de la cámara anterior que está oculta por la zona opaca de la córnea. El alambre guía 58 y el implante expansible 22 pueden hacerse avanzar a través de la córnea C hasta que se siente resistencia y el

dispositivo de administración puede asentarse en un lugar cerca de la raíz del iris IR, el cuerpo ciliar o la porción de raíz del iris del cuerpo ciliar. El alambre guía 58 puede entonces hacerse avanzar más de modo que el alambre guía 58 y el implante expansible 22 cargado en el mismo penetran en un área de fijación fibrosa entre el espolón escleral SSP y el cuerpo ciliar CB. Esta área de fijación fibrosa puede ser aproximadamente 1 mm.

5

[0063] Una vez que la punta distal del alambre guía 58 penetra y es empujado más allá de esta región de fijación fibrosa, el alambre guía 58 puede entonces hacer más fácilmente que la esclerótica S se levante o separe de otro modo del cuerpo ciliar CB y posiblemente la coroides a medida que sigue la curva interior de la esclerótica S y entra en el espacio supraciliar. Una combinación de la forma de la punta, el material, las propiedades del material, el diámetro, la flexibilidad, la elasticidad, los revestimientos, la precurvatura, etc. del alambre guía hacen que esté más inclinado a seguir una vía de implantación que refleja la curvatura de la pared interior de la esclerótica y entre las cajas de tejido tales como entre la esclerótica y el cuerpo ciliar, y entre la esclerótica y la coroides.

10

[0064] El plano de disección del alambre guía 58 y el implante expansible 22 puede seguir la curva de la pared escleral interior de modo que el implante expansible 22 montado en el alambre guía 58 después de penetrar en la raíz del iris o la porción de la raíz del iris del cuerpo ciliar, disecciona sin filo el límite entre las capas de tejido del espolón escleral SSP y el cuerpo ciliar CB de modo que al menos la región distal del implante expansible 22 se extiende dentro del espacio supraciliar. En una realización, el implante expansible 22 se coloca de modo que se extiende suficientemente más allá del espolón escleral SSP de modo que se coloca entre los límites del tejido de la esclerótica y la coroides (el espacio supracoroideo).

15

20

[0065] Una vez que al menos una parte de una o más características expansibles del implante expansible 22 están colocadas en el espacio supracoroideo, la una o más restricciones pueden liberarse con el fin de permitir que el implante expansible 22 entre en una configuración expandida, tal como se muestra en la FIG. 20. En una configuración expandida, las características expansibles 24 del implante expansible 22 pueden ayudar a aumentar la separación entre la esclerótica y la coroides más que la que se conseguía antes de la expansión del implante expansible 22. Tal como se describe anteriormente, el aumento de separación entre la esclerótica y la coroides puede ayudar a reducir la PIO en un ojo, tal como un ojo que sufre glaucoma.

25

[0066] Una vez que está colocado correctamente en una configuración expandida, el implante expansible 22 puede entonces ser liberado del alambre guía 58. El implante expansible 22 puede ser liberado, por ejemplo, extrayendo el alambre guía 58 de modo que el implante expansible 22 se suelta eficazmente de manera controlada de la punta del alambre guía 58 con la funda 60.

30

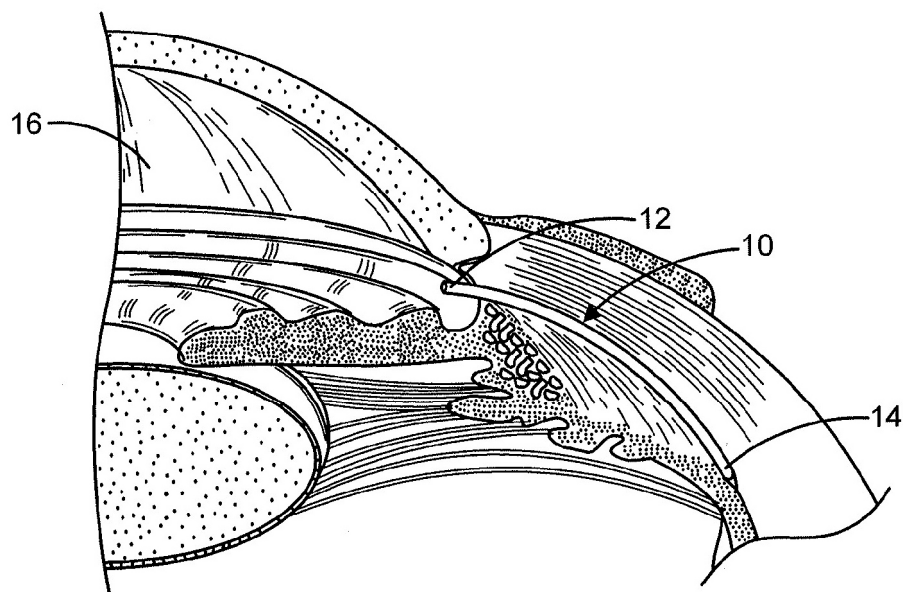
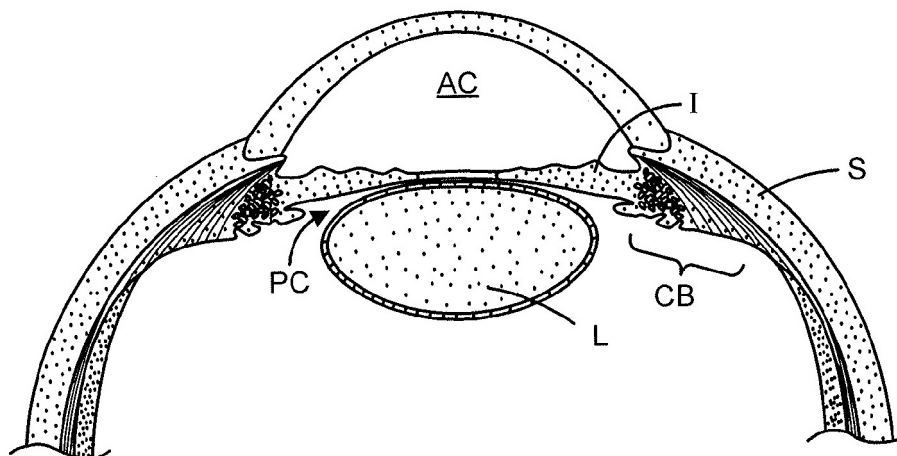
[0067] El implante expansible 22 puede incluir una o más características estructurales cerca de su región proximal que ayudan a anclar o retener el implante 105 en la región objetivo en el ojo. Las características estructurales pueden incluir pestañas, salientes, aletas, púas, o dientes, y similares que pueden alojarse dentro de la anatomía ocular circundante para retener el implante expansible 22 en su sitio e impedir que el implante expansible 22 se introduzca más en el espacio supracoroideo SchS.

35

40

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) para implantar en un ojo, que comprende:
 - 5 una funda expansible (20) que tiene al menos una característica expansible configurada para formar una configuración expandida y una compacta, extendiéndose la al menos una característica expansible desde la menos uno de un collarín proximal (28) y un collarín distal (26), y en el que el al menos un del collarín proximal (28) y el collarín distal (26) es adaptable a un implante ocular, en el que el implante incluye un cuerpo tubular alargado que tiene un lumen interno, en el que el lumen interno es un pasaje para el flujo de humor acuoso a través del cuerpo
 - 10 tubular directamente desde la cámara anterior hacia el espacio supracoroideo y en el que el lumen interno está configurado para uso como ubicación de acceso para montar el cuerpo tubular sobre un sistema de administración, en el que el cuerpo tubular está configurado para ser implantado en un ojo y en el que al menos uno del collarín proximal (28) y el collarín distal (26) está fijado de manera fija al cuerpo tubular del dispositivo (10) y el otro del collarín proximal (28) y el collarín distal (26) está fijado de manera móvil al cuerpo tubular del dispositivo.
- 15 2. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que al menos las características expansibles están fabricadas de un material con memoria de forma de calidad médica, tal como nitinol o un polímero con memoria de forma.
- 20 3. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que la característica expansible comprende al menos uno de un puntal y un soporte helicoidal.
4. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que la característica expansible comprende una o más aletas que se extienden desde soportes.
- 25 5. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que la funda expansible (20) está formada de un material de nitinol cortado por láser.
6. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que al menos una parte de una superficie de la
- 30 funda expansible (20) está tratada con un procedimiento de limpieza por plasma.
7. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que al menos una parte de una superficie de la funda expansible (20) está tratada con un procedimiento de ablación por láser.
- 35 8. El dispositivo (10) según la reivindicación 7, en el que la superficie tratada con el procedimiento de ablación por láser incluye al menos una característica nervada.
9. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que la configuración compacta tiene una dimensión de diámetro exterior en el intervalo de 0,4 milímetros a 0,6 milímetros.
- 40 10. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que la configuración expandida tiene una dimensión de diámetro exterior en el intervalo de 2,0 milímetros a 3,0 milímetros.
11. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que la funda expansible (20) incluye al menos un
- 45 fármaco.
12. El dispositivo (10) según la reivindicación 11, en el que la funda expansible (20) está adaptada a un implante que no incluye un fármaco.



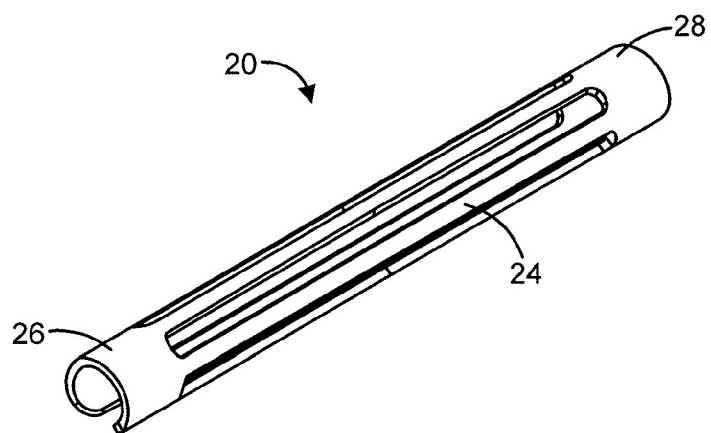


FIG. 3

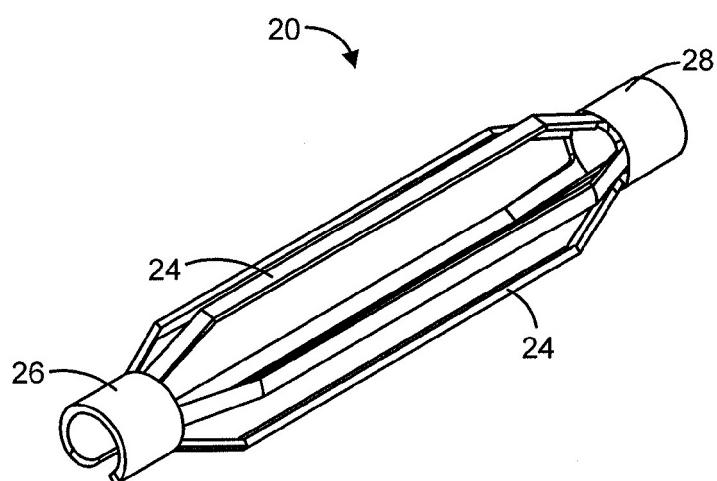


FIG. 4

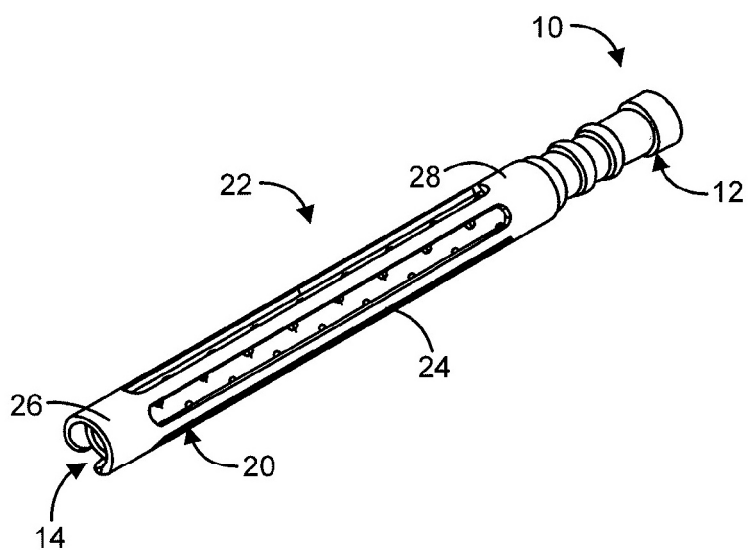


FIG. 5

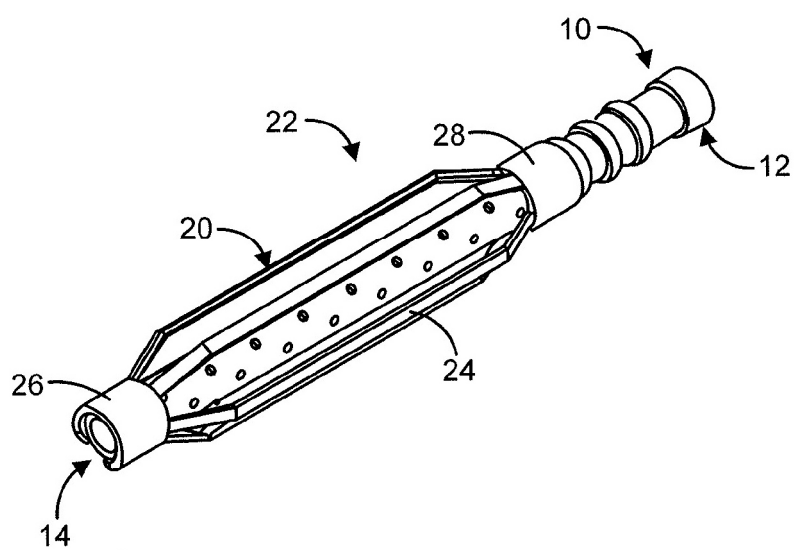


FIG. 6

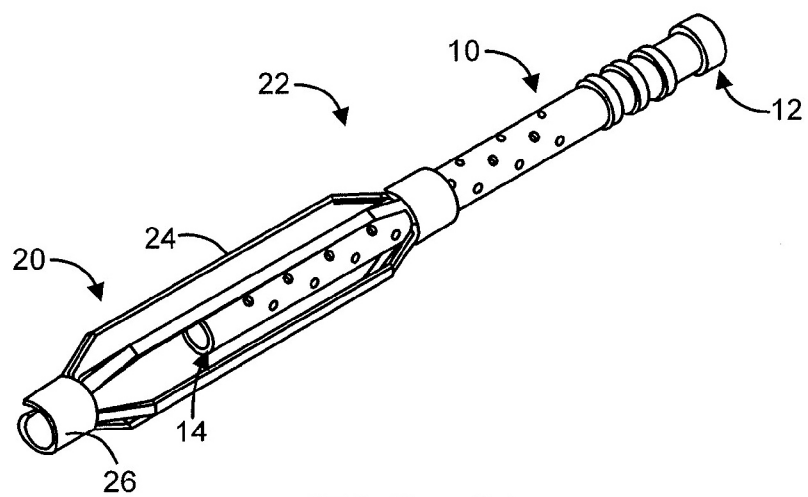


FIG. 7

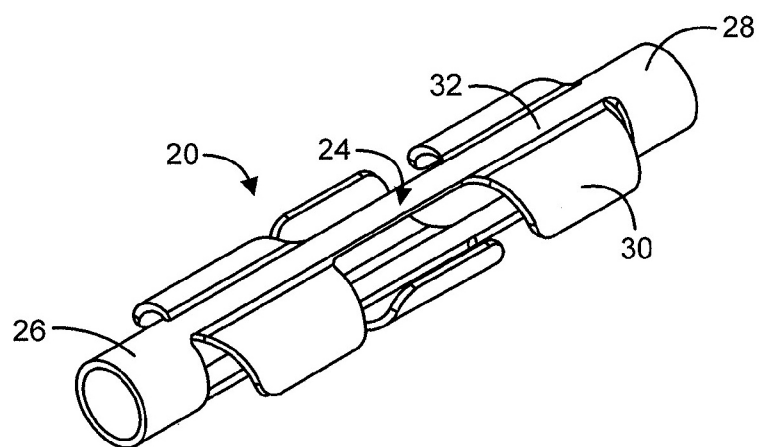


FIG. 8

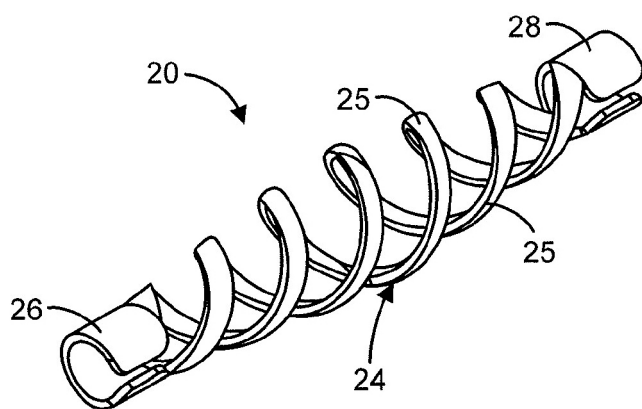


FIG. 9

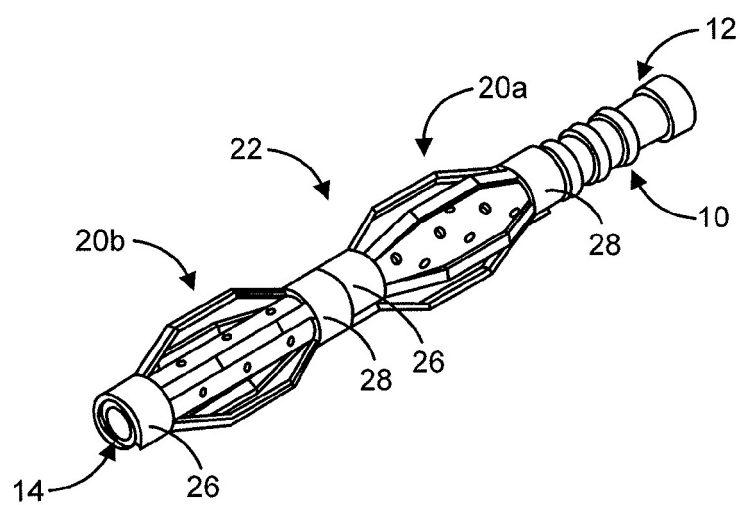


FIG. 10

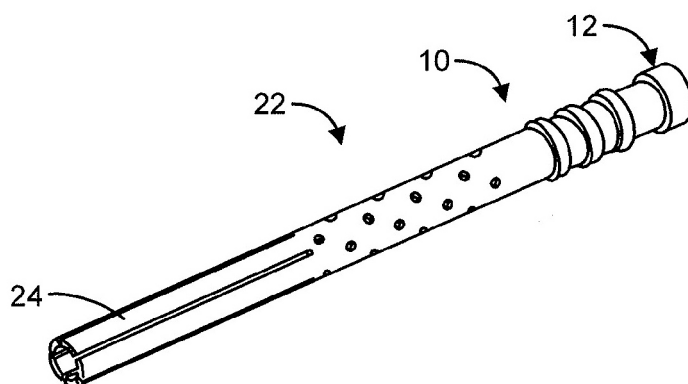


FIG. 11

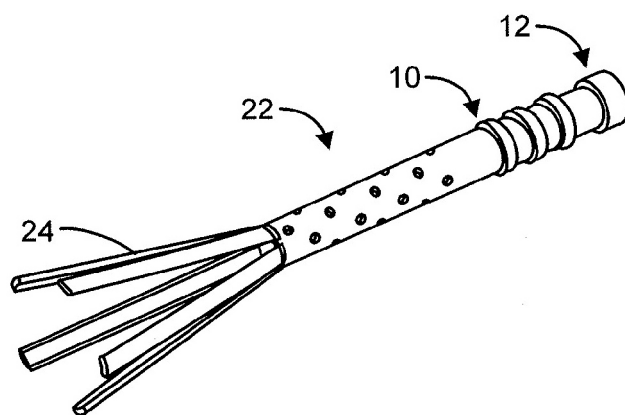


FIG. 12

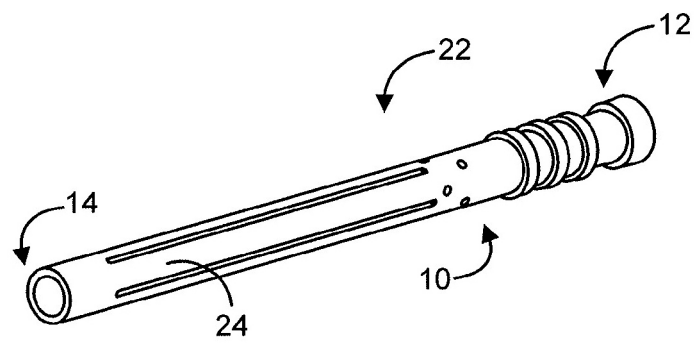


FIG. 13

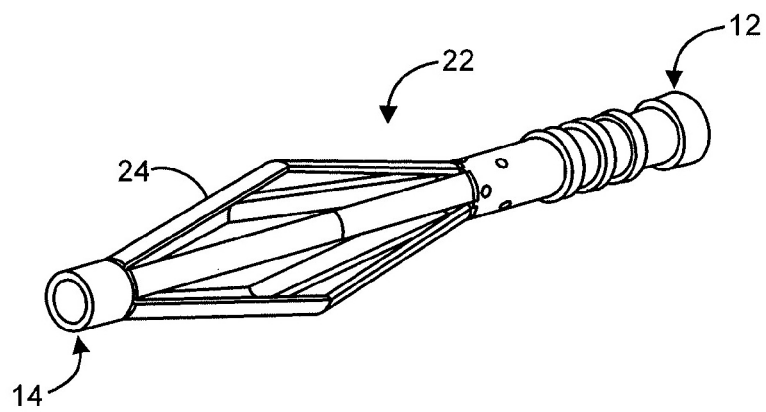


FIG. 14

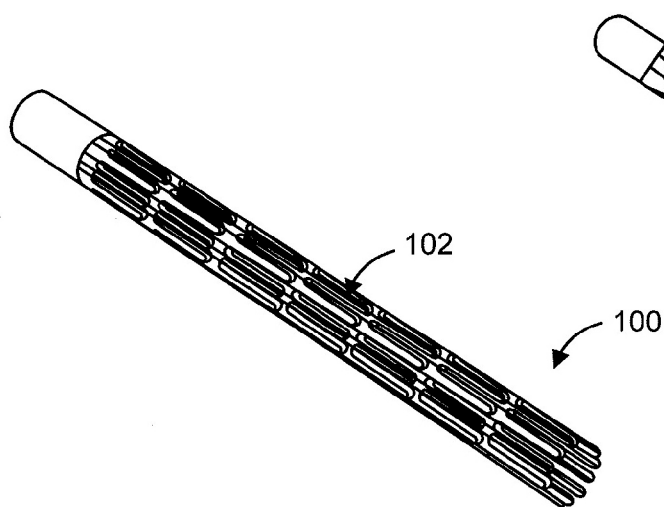


FIG. 15A

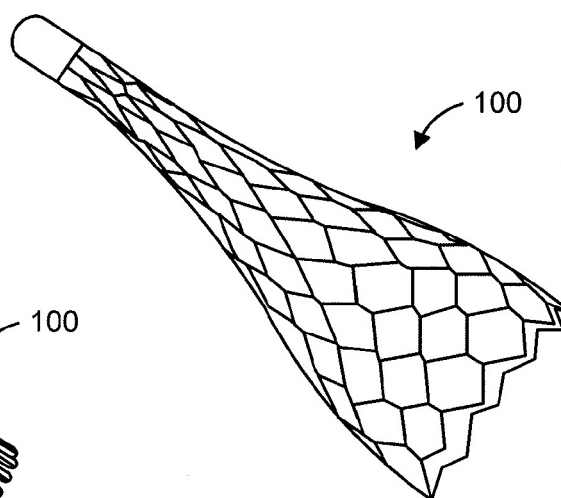


FIG. 15B

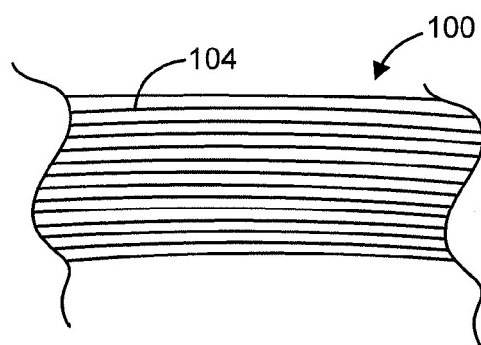
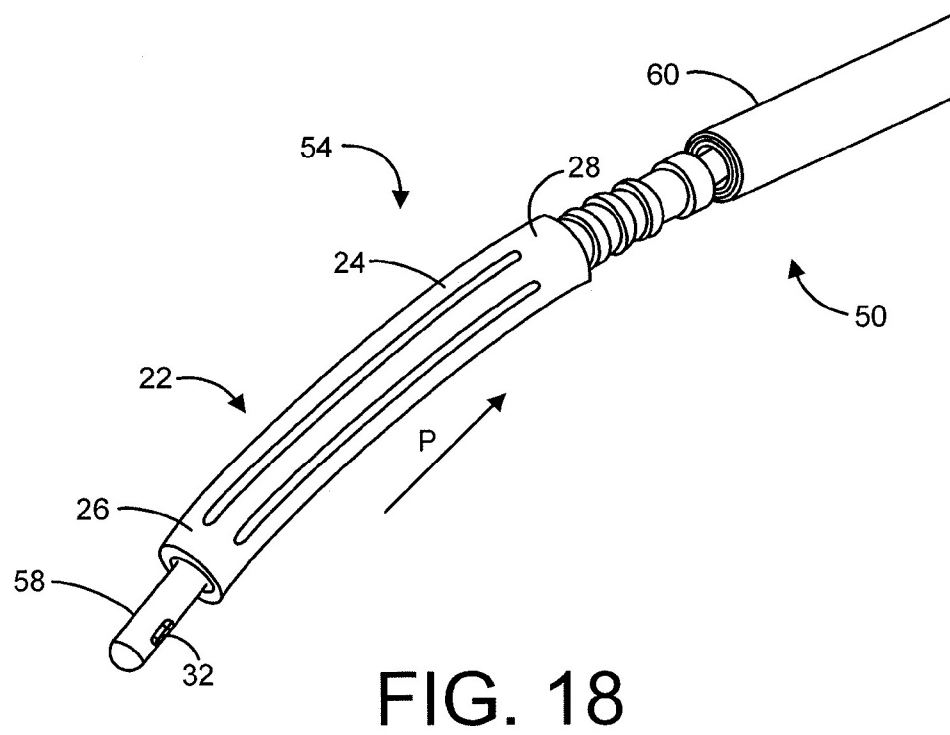
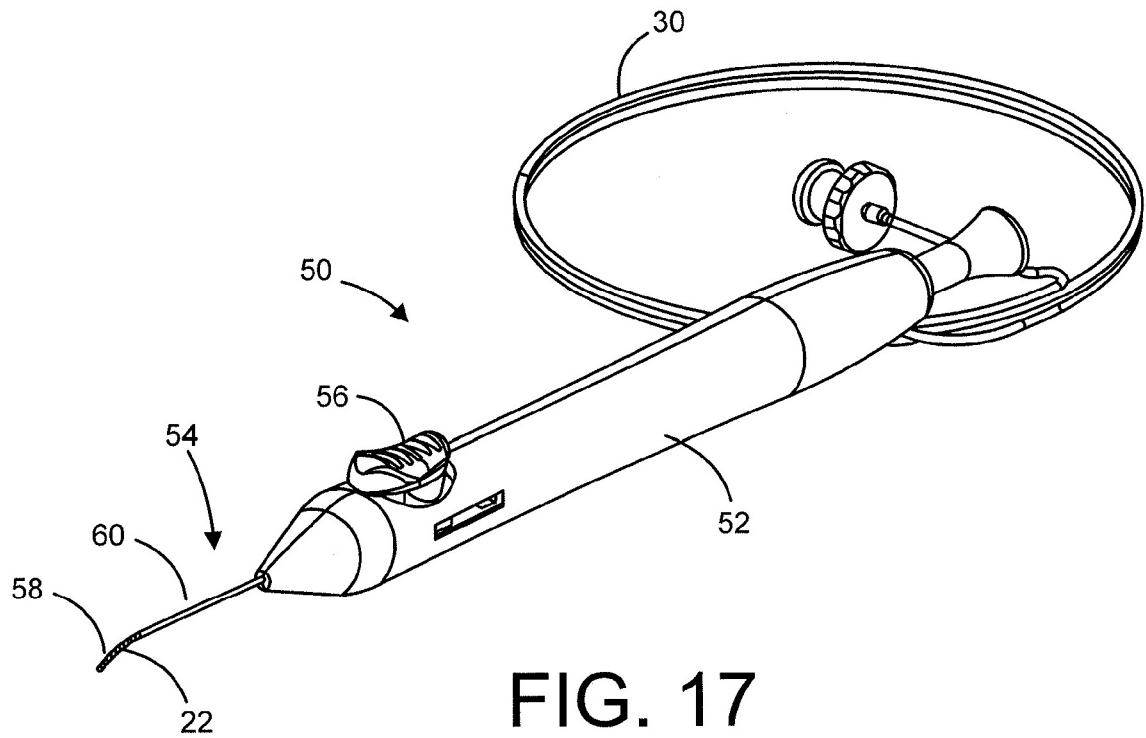


FIG. 16



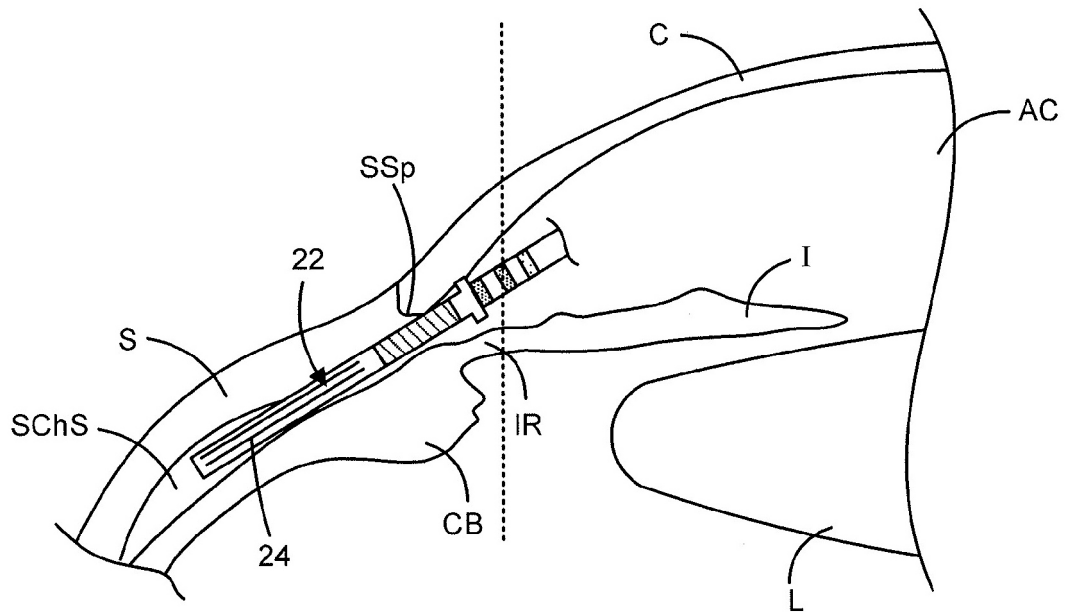


FIG. 19

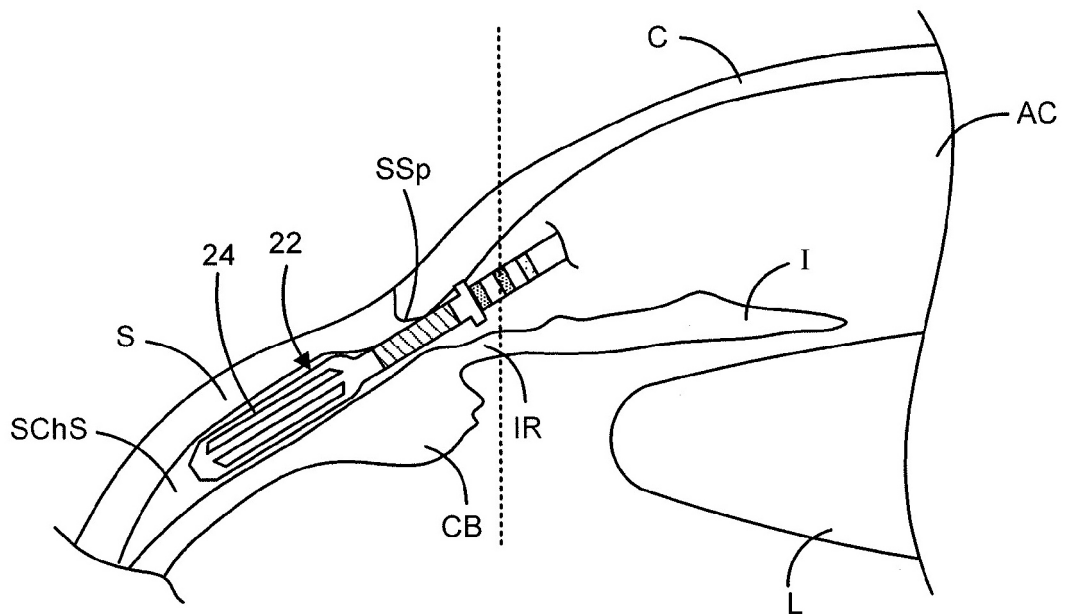


FIG. 20