(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 643 151**

(51) Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)
A61F 9/013 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2008** **PCT/IL2008/000184**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2008** **WO08099391**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2008** **E 08710184 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017** **EP 2114329**

(54) Título: **Instrumento para raspar el epitelio corneal**

(30) Prioridad:

12.02.2007 US 673604

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

(73) Titular/es:

ORCA SURGICAL LTD. (100.0%)
5 Tarshish St. Caesarea Industrial Park, P.O. Box 3598
3088900 Caesarea, IL

(72) Inventor/es:

BAR-ON, YARIV

(74) Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 643 151 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

Instrumento para raspar el epitelio corneal

CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano.

Un alto porcentaje de la población padece diversos defectos de visión, incluyendo defectos de enfoque (refracción) tales como miopía, hipermetropía y astigmatismo. Los defectos refractivos se corrigen usualmente usando gafas o lentes de contacto.

Los defectos refractivos son causados por una estructura espacial tridimensional imperfecta de la córnea y el tamaño del bulbo ocular, por ejemplo, miopía, una miopía resultante de la elongación del globo ocular de manera que los rayos paralelos se enfoquen frente a la retina, o hipermetropía, una miopía lejana, resultante de un error de refracción en el que los rayos de luz que entran en el ojo se enfocan detrás de la retina.

Evitar la necesidad de llevar gafas o lentes de contacto es posible mediante la remodelación de la forma de la superficie exterior de la córnea.

En la actualidad, se utilizan varios métodos técnicos quirúrgicos para tratar errores refractivos, siendo el tratamiento más fiable el uso de herramientas láser.

La eliminación del epitelio se realiza habitualmente por medio de un raspado manual utilizando una herramienta o cuchilla de raspado. Las herramientas de raspado actualmente en uso son herramientas en bruto, para uso múltiple, generalmente están fabricadas de una pieza de metal sin óxido, tal como acero inoxidable, y tienen una forma semejante a la de un palo de golf, con una superficie de raspado plana. Estas herramientas tienen muchos inconvenientes como resultado de su estructura, incluyendo el raspado repetitivo de la superficie de raspado como resultado del uso repetido, la incomodidad en la sujeción de la herramienta, el hecho de que la herramienta es altamente traumática para la córnea, especialmente para la capa de estroma, y puede incluso rayar la córnea cuando se usa sin cuidado, y también puede estar contaminado, requiriendo así esterilización entre usos, así como el inconveniente muy grave de la superficie de raspado plana de aplicar presión puntiaguda sobre la córnea.

Por lo tanto, existe la necesidad de una herramienta de raspado, cuya superficie de raspado es una superficie curvada adaptada a la forma de la córnea, y está destinada a un solo uso. El documento US-A-5.792.160 divulga un instrumento raspador de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano, con una superficie de raspado curvada con una forma espacial bien adaptada a la forma de la superficie de la córnea del paciente, que es un componente de un herramienta destinada a un único uso, y se puede montar sobre un mango destinado a un uso repetido, para realizar el raspado de la córnea como una fase preliminar antes del procedimiento de láser refractivo conocido como ablación, con el fin de realizar procedimientos tales como queratectomía refractiva fototerapéutica (PRK), queratectomía fototerapéutica (PTK), queratomileusis in situ asistida por láser (EPILASIK), y todas las técnicas de ablación superficial avanzada (ASA).

El instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención permite la eliminación de la capa de Bowman; sin embargo también tiene cualidades que permiten su uso sin dañar la capa de Bowman.

El instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención permite el raspado multipropósito del epitelio de una manera que sea agradable tanto para el paciente como para el médico. Sus cualidades incluyen que no causa trauma en la capa del estroma de la córnea en la medida que usualmente se inflige raspando con herramientas estándar, su uso es muy conveniente y permite aplicar una presión de trabajo uniforme en la córnea durante el grabado, permite raspar objetos extraños de la córnea y raspar y eliminar la cicatrización de la córnea (cambiando el instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención por un dispositivo de raspado específico para estas aplicaciones, se utilizan diferentes dispositivos de raspado para diferentes aplicaciones), es estéril y preciso y adecuado para su uso por cualquier

experto de conocimientos estándar en el campo, y está compuesto por materiales biocompatibles y es inofensivo para la córnea durante el tratamiento.

Se expondrán objetos y ventajas adicionales de la invención en parte en la siguiente descripción y, en parte, serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención.

1. El instrumento de raspado de acuerdo con la presente invención también se puede cambiar con el propósito de otros usos previstos tales como la extracción de cuerpos extraños, u otras prácticas que se desarrollarán en el futuro.
2. El instrumento puede ser completamente desechable o desechable sólo en parte (tal como el cabezal de raspado).
3. El instrumento de raspado puede estar compuesto en su totalidad por polímeros biocompatibles.
4. Puede haber al menos tres instrumentos de raspado diferentes con al menos tres radios diferentes para la aplicación descrita aquí en solitario.
5. El instrumento de raspado es desechable y puede ser designado para un único uso.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un instrumento de raspado para raspar la córnea del ojo humano como se divulga en la reivindicación 1.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el instrumento de raspado tiene un centro de gravedad, y el cabezal de raspado incluye un sistema de coordenadas cartesiano virtual que tiene un eje x, un eje y y un eje z que se cruzan en un origen, en el que el origen está sustancialmente en la misma ubicación del centro de gravedad, en el que el eje z es sustancialmente ortogonal a la superficie de raspado principal curvada en un punto donde el eje z pasa a través de la superficie de raspado principal curvada, en el que el eje y define una dirección de movimiento de raspado, en el que el eje x y el eje z definen un plano xz, en el que la superficie de raspado principal curvada tiene un radio de curva local en el punto en el plano xz, en el que el eje y y el eje z define un plano yz, y en el que el radio de la curva es de al menos 6 milímetros y como mucho 10 milímetros.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, la superficie de raspado no incluye ningún compuesto metálico. El cabezal de raspado incluye: (i) una ranura de drenaje, para drenar el exceso de tejido raspado, situado dentro del cabezal de raspado, que tiene una abertura a través de la superficie de raspado principal curvada.

El cabezal de raspado incluye además: (ii) un canal de drenaje para drenar mejor el exceso de tejido raspado, en el que el canal de drenaje está dispuesto en la ranura de drenaje.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el raspado tiene al menos una superficie de raspado secundaria.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el mango tiene un primer extremo y la disposición de conexión es un conector, en el que el conector está dispuesto en el primer extremo del mango.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el mango tiene un eje longitudinal central virtual, en el que el ángulo entre el eje longitudinal y el eje z en el plano yz es de al menos 0 grados y como máximo 10 grados.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el mango tiene un eje longitudinal central virtual, en el que el ángulo entre el eje longitudinal y el eje z en el plano yz es de al menos 10 grados y como máximo 20 grados.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el mango tiene un eje longitudinal central virtual, en el que el ángulo entre el eje longitudinal y el eje z en el plano yz es de al menos 20 grados y como máximo 30 grados.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el mango tiene un eje longitudinal central virtual, en el que el ángulo entre el eje longitudinal y el eje z en el plano yz es de al menos 30 grados.

De acuerdo con otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el mango tiene un eje longitudinal central virtual, en el que el ángulo entre el eje longitudinal y el eje z en el plano xz es de al menos 0 grados y como máximo 10 grados. Se describe un método de raspado del epitelio corneal del ojo humano, incluyendo el método de raspado las etapas de: (a) proporcionar un instrumento de raspado que incluye: (i) un mango, que tiene una porción de agarre; (ii) un cabezal de raspado que tiene una superficie de raspado principal curvada; y (iii) una disposición de conexión para permitir la conexión del cabezal de raspado al mango y la desconexión del cabezal de raspado del mango, permitiendo así que el cabezal de raspado sirva como un componente estéril, desechable y de un único uso; (b) colocar suavemente el instrumento de raspado sobre el ojo humano, haciendo que la superficie de raspado principal curvada toque una zona del epitelio corneal, en el que el área de contacto tiene una dimensión de al menos 10 milímetros cuadrados; y (c) realizar un movimiento de raspado. El método incluye además las etapas de: (d) desconectar el cabezal de raspado del mango.

De acuerdo con otras características del método descrito, la superficie de raspado no incluye ningún compuesto metálico. El método incluye además las etapas de: (e) conectar un nuevo cabezal de raspado a dicho mango.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describe en el presente documento, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1a ilustra una sección de la parte anterior del ojo humano.
La figura 1b ilustra una sección de las capas de la córnea del ojo humano.
Las figuras 1c - 1e ilustran los radios de la curva local de una córnea.
La figura 2a es una ilustración esquemática de una vista lateral de una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.
La figura 2b es una ilustración esquemática de una vista isométrica de una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.
La figura 3a es una ilustración esquemática de una vista isométrica de una vista ampliada que muestra la conexión de un mango a un conector de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.
La figura 3b es una ilustración esquemática de una vista frontal de un conector de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.
La figura 4a es una ilustración esquemática de una vista isométrica de un detalle amplificado que muestra la conexión de un mango a un cabezal de raspado de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención que muestra el conector.
La figura 4b es una ilustración esquemática de una vista isométrica, en sección, de un detalle amplificado que muestra la conexión de un mango a un cabezal de raspado de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención que muestra el conector.
La figura 4c es una ilustración esquemática de una vista isométrica, en sección, de un aumento del cabezal de raspado de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención que muestra el conector.
La figura 4d es una ilustración esquemática de una vista isométrica de una ampliación adicional del cabezal de raspado de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención, que muestra el conector.
La figura 4e es una ilustración esquemática de una vista isométrica de un detalle del cabezal de raspado que indica un radio de curva local de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención, que muestra el conector.
Las figuras 5a y 5b son una ilustración esquemática de vistas frontal y lateral que muestran ángulos entre el cabezal de raspado y el mango de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La presente invención es un instrumento y un método para raspar el epitelio corneal del ojo humano.

Los principios y el funcionamiento del instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano, de acuerdo con la

presente invención, se pueden comprender mejor con referencia a los dibujos y la descripción adjunta.

Antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende un experto en la técnica al que pertenece esta invención. Los materiales, dimensiones, métodos y ejemplos proporcionados en el presente documento son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

La siguiente lista es una leyenda de la numeración de las ilustraciones de aplicación:

10	Córnea
11	Epitelio
12	Capa de Bowman
13	Estroma
14	Membrana de Descemet
15	Endotelio
20	Cabezal de raspado
22	Ranura de drenaje
23	Canal de drenaje
24	Aplicador conector
26	Superficie de raspado principal
27	Primera superficie de raspado secundario
28	Segunda superficie de raspado secundario
30	Mango
31	Porción de agarre
40	Conector
100	Instrumento de raspado
R	Radio de curva local (de una curva de una superficie de raspado en una sección)

Haciendo referencia ahora a los dibujos;

La figura 1a ilustra una sección de la parte anterior del ojo humano. La ilustración muestra la córnea **10.**

La córnea es una ventana anterior transparente del ojo humano que transmite y refracta la luz en el ojo.

La figura 1b ilustra una sección de las cinco capas de la córnea del ojo humano.

La capa externa, la primera, que está en contacto con el entorno, es la capa de epitelio **11**, que está entre 50 micrómetros y 70 micrómetros de espesor.

La capa de epitelio bloquea el paso de materiales extraños al ojo y proporciona una superficie lisa, y está llena de diminutos nervios. Si esta capa se daña, tiende a renovarse.

La segunda capa es la capa de Bowman **12**, que tiene un espesor de 5-7 micrómetros. La tercera capa es la capa de estroma **13**, que tiene aproximadamente 500 micrómetros de espesor. La cuarta capa es la capa de membrana de Descemet **14**, que tiene un espesor de 3-5 micrómetros. Los espesores de las cinco capas, como se ha indicado, son típicos para un adulto sano, en el punto central en el que cada capa es más gruesa.

La figura 1c es una ilustración esquemática de una vista desde arriba de una córnea, marcada con dos líneas de sección, a - a y b - b.

La figura 1d muestra el radio local R en un punto sobre la curva de la superficie corneal, en el lado anterior, una curva en el plano de la sección a - a que pasa aproximadamente por el centro de la córnea. El radio medio local de la córnea de un adulto en el centro de la córnea es de aproximadamente 7,8 milímetros.

La figura 1e muestra el radio local R en un punto sobre la curva de la superficie corneal, en el lado anterior, una

curva en el plano de la sección b - b. Este radio local puede diferir en sus dimensiones de las del radio local descrito con respecto a la sección a - a. El radio medio local de la córnea de un adulto en su periferia es de aproximadamente 8,8 milímetros.

La figura 2a es una ilustración esquemática de una vista lateral de una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano **100** de acuerdo con la presente invención. El instrumento de raspado **100** incluye el mango **30**, el conector **40** y el cabezal de raspado **20**.

El cabezal de raspado desechable **20** está montado a través de un medio de acoplamiento rígido adecuado o disposición de conexión, tal como un mecanismo de carril deslizante acoplado por fricción. La disposición de acoplamiento o conector puede tener la forma de un casquillo y un tapón que pueden separarse entre sí.

La figura 2b es una ilustración esquemática de una vista isométrica de una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano **100** de acuerdo con la presente invención. En una realización preferida, el mango **30** consiste en una porción de agarre **31** y en un extremo, y un conector **40** para conectar el mango de raspado desechable **20.** Concretamente, el conector **40** puede ser una parte integral del mango **30,** pero también puede ser una parte separada que conecta con el mango **30.**

Las figuras 3a es una ilustración esquemática de una vista isométrica de un detalle ampliado que muestra la conexión del mango **30** al conector **40,** de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.

La figura 3b es una ilustración esquemática de una vista frontal de un conector **40** de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención.

La figura 4a es una ilustración esquemática de una vista isométrica de un detalle ampliado que muestra la conexión del mango **30** al cabezal de raspado **20,** de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención. La ilustración muestra la línea de sección c - c.

La figura 4b es una ilustración esquemática de una vista isométrica a lo largo de la sección c - c de un detalle ampliado que muestra la conexión del mango **30** al cabezal de raspado **20,** de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención, que muestra el conector.

La figura 4c es una ilustración esquemática de una vista isométrica a lo largo de la sección c - c de una ampliación del cabezal de raspado **20,** de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención, que muestra el conector. La ilustración también muestra el canal de drenaje **23**, que sirve para drenar el exceso de tejido raspado, así como un aplicador conector **24**, en el que el conector **40** se inserta con fuerza y se mantiene con el conector de presión **40**, como un posible método de conexión.

La figura 4d es una ilustración esquemática de una vista isométrica de una ampliación adicional del cabezal de raspado **20**, de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención, que muestra el conector.

El raspado del epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención se realiza con el contacto físico entre el cabezal de raspado **20**, y la córnea, con movimiento de raspado. La forma geométrica del instrumento de raspado **100** tiene superficies frontales curvadas de curvas variables, concretamente con radios locales variables R a lo largo de sus líneas de sección.

La selección de las formas geométricas de las superficies frontales del cabezal de raspado **20** durante su diseño se realiza para permitir la creación de una superficie de contacto grande en comparación con el punto de contacto local hecho durante el uso de un instrumento de raspado con una superficie de contacto plana. Los cabezales de raspado **20** pueden diseñarse y fabricarse de diversas formas y tamaños de manera que el médico que realiza el raspado pueda seleccionar el más adecuado para realizar el raspado de acuerdo con el tamaño y la forma de la superficie corneal del paciente, y puede seleccionar el área de contacto del cabezal de raspado **20** de acuerdo con el área de la superficie corneal del paciente durante el procedimiento de raspado real.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el cabezal de raspado **20** incluye tres superficies de raspado: una superficie de raspado principal **26**; una primera superficie de raspado secundaria **27**; y una segunda superficie de raspado secundaria **28**. En la parte inferior del cabezal de raspado **20** se dispone una ranura de drenaje **22**, cuyo extremo está ensanchado, en forma de drenaje **23**, con el fin de drenar el exceso de tejido grabado.

Una cualidad importante adicional del instrumento de raspado **100** es el tipo de material o materiales de los que están compuestos los cabezales de raspado **20**. De acuerdo con la presente invención, el material o materiales son biocompatibles, y pueden seleccionarse de entre un grupo de materiales que incluyen también todos los materiales plásticos que son biocompatibles con la córnea, con niveles de dureza adecuados.

Los cabezales de raspado **20** pueden estar fabricados de un material, o de varios materiales con diferentes niveles de dureza, por ejemplo, en una estructura escalonada.

Los cabezales de raspado **20** pueden tener una depresión u otro mecanismo adecuado que permita la conexión y la desconexión del mango, permitiéndoles así servir como componentes estériles, desechables, de un único uso.

Naturalmente, el instrumento de raspado **100** puede estar diseñado y fabricado para ser completamente desechable y de uso único.

Además, el mango **30** se puede diseñar con diversas formas y tamaños de la porción de agarre 31 con el fin de conseguir una compatibilidad óptima con la mano del profesional.

La estructura del cabezal de raspado **20** de acuerdo con la presente invención incluye una ranura de drenaje que permite drenar eficazmente la mayor parte de las sustancias en las capas grabadas.

La figura 4e es una ilustración esquemática de una vista isométrica de un detalle del radio de curva local *R* de indicación del cabezal de raspado **20**, de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención, que muestra el conector.

Las figuras 5a y 5b son ilustraciones esquemáticas de vistas frontal y lateral que muestran ángulos entre el cabezal de raspado **20** y el mango **30**, de acuerdo con una realización preferida de un instrumento para raspar el epitelio corneal del ojo humano de acuerdo con la presente invención. El cabezal de raspado **20** está fijado a un sistema de coordenadas cartesianas XYZ tridimensional, cuyo origen puede estar en el centro de gravedad del cabezal de raspado **20** y su coordenada Z está orientada hacia arriba (cuando el lado inferior del cabezal de raspado **20** es el lado en el que se dispone la superficie de raspado principal **26**), como se muestra en ambas ilustraciones. El mango **30** tiene un eje longitudinal central marcado con L en las ilustraciones.

La figura 5a define el ángulo LXZ como un ángulo en el plano XZ medido entre el eje longitudinal L y la coordenada Z.

La figura 5b define el ángulo LXY como un ángulo en el plano XY medido entre el eje longitudinal L y la coordenada Y.

Se pueden diseñar diversos modelos del instrumento de raspado **100** de manera que los ángulos LXZ y LXY puedan seleccionarse, por ejemplo, a partir de un grupo de ángulos tales como 10, 25, 30 o 40 grados, etc.

Aunque la invención se ha descrito junto con realizaciones específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Por consiguiente, se pretende incluir todas estas alternativas, modificaciones y variaciones que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un instrumento de raspado para raspar el epitelio corneal del ojo humano, comprendiendo dicho instrumento de raspado:

(a) un mango (30), que tiene una porción de garre (31);
(b) un cabezal de raspado (20) formado a partir de un material polimérico biocompatible, teniendo la parte inferior de dicho cabezal de raspado una superficie de raspado principal curvada (26); y
(c) un medio de acoplamiento (40) que conecta dicho cabezal de raspado a dicho mango

caracterizado por que dicho cabezal de raspado comprende además una ranura de drenaje (22) situada en el interior de dicho cabezal de raspado (20), que tiene una abertura a través de dicha superficie de raspado principal curvada (26), estando un extremo de dicha ranura de drenaje ensanchado para formar un canal de drenaje (23).

2. El instrumento de raspado de la reivindicación 1, en el que dicho medio de acoplamiento (40) es una parte integral de dicho mango (30).

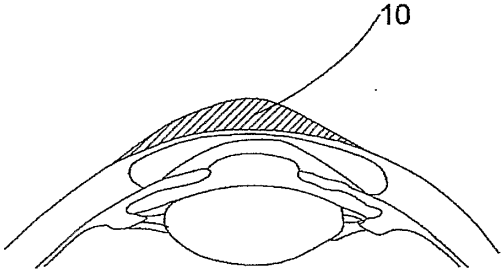

FIG.1a

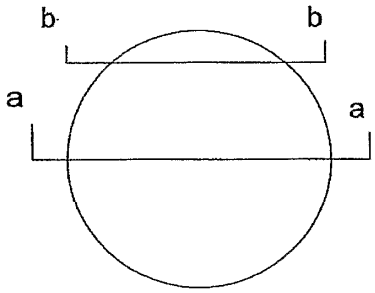

FIG.1c

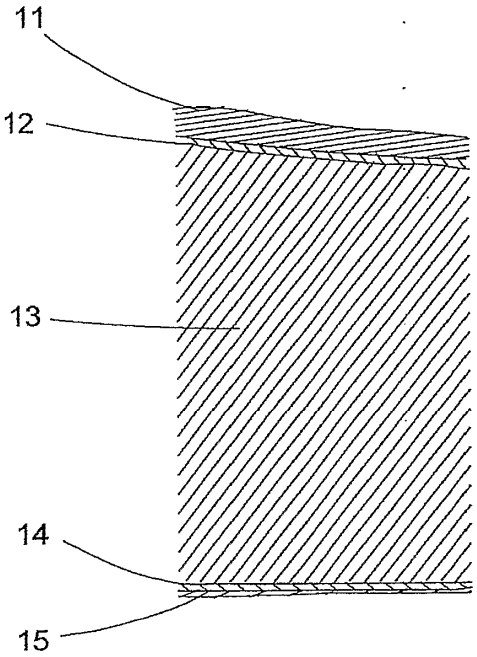

FIG.1b

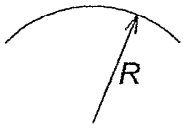

FIG.1d

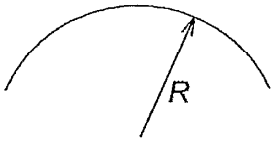

FIG.1e

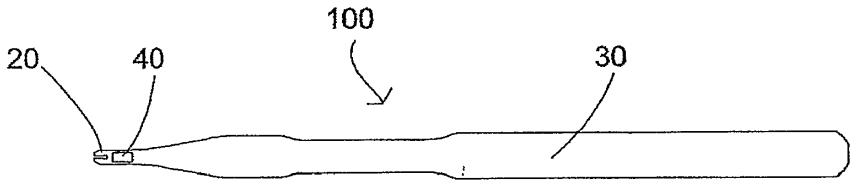

FIG. 2a

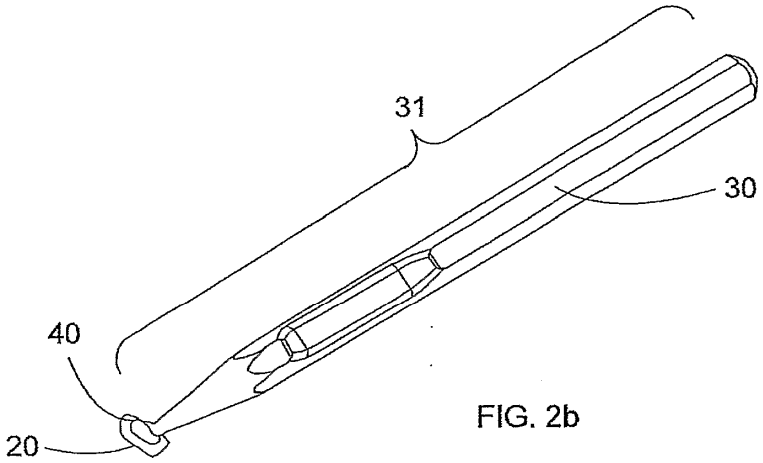

FIG. 2b

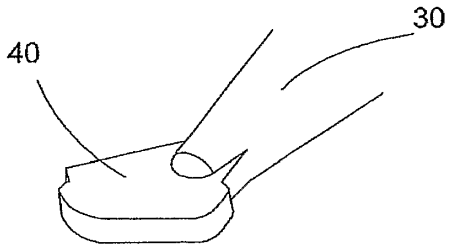

FIG. 3a

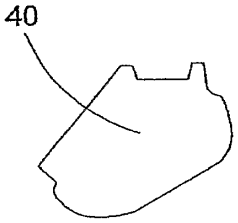

FIG. 3b

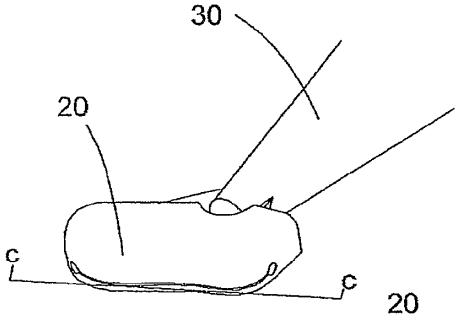

FIG. 4a

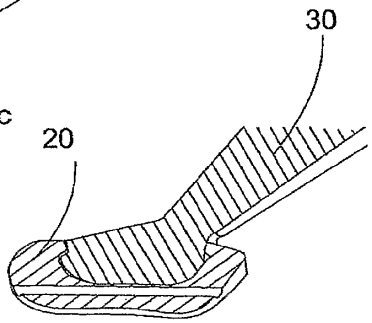

FIG. 4b

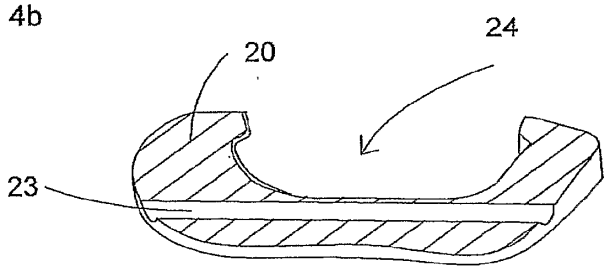

FIG. 4c

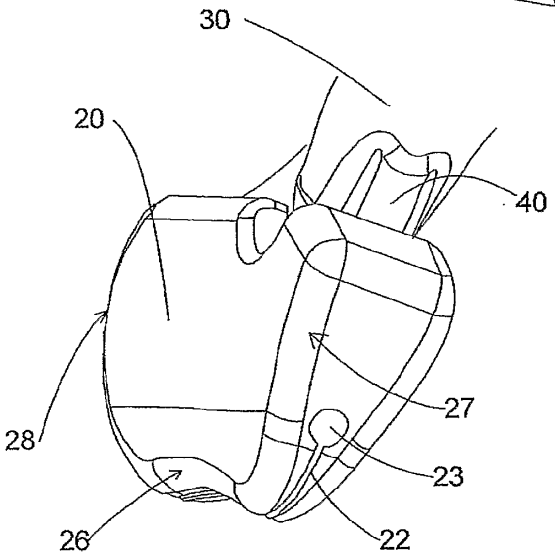

FIG. 4d

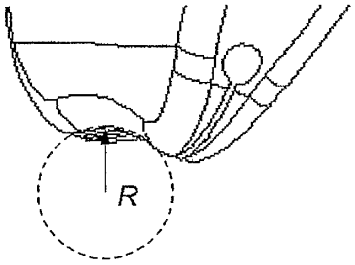

FIG. 4e

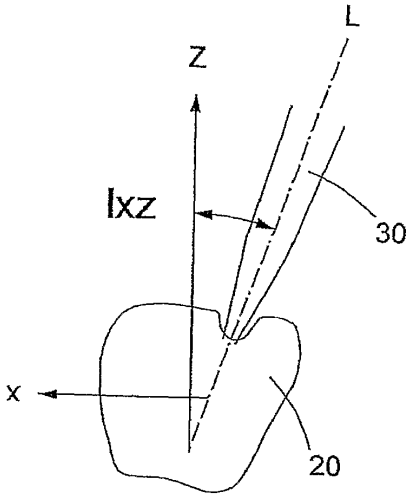

FIG. 5a

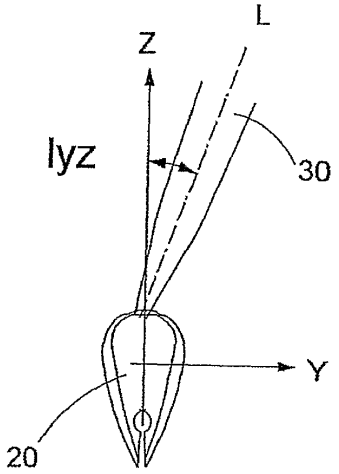

FIG. 5b