(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 681 745**

(51) Int. CI.:

A61F 2/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2011 PCT/US2011/028256**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11115860**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011 E 11749583 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2547289**

(54) Título: **Conjunto de lente intraocular acomodativa**

(30) Prioridad:

16.03.2010 US 314180 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2018

(73) Titular/es:

BETSER, NIR (50.0%)
37 Mohliver Street
56208 Yehud, IL y
MOR RESEARCH APPLICATIONS LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

BETSER, NIR y
ASSIA, EHUD

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Conjunto de lente intraocular acomodativa

La presente invención se refiere, en general, a lentes intraoculares acomodativas.

Las lentes intraoculares (IOL, por sus siglas en inglés) se han utilizado durante más de 60 años como sustituto implantado de la lente natural del ojo humano tras la cirugía de cataratas. Hasta los 40 años, la lente natural puede cambiar su forma de curvatura y, como resultado, su potencia óptica para lograr una visión nítida de los objetos lejanos y cercanos en un proceso denominado acomodación.

A pesar de que en la técnica anterior existen varias lentes intraoculares acomodativas (AIOL), actualmente solo existe una AIOL aprobada por la FDA (Food and Drug Administration, agencia del gobierno de los Estados Unidos), mientras que las otras AIOL se encuentran en diferentes fases de desarrollo. Ninguna de estas AIOL muestra una acomodación suficiente y continua (cambio de la potencia óptica para enfocar objetos lejanos y cercanos) con una gran calidad óptica.

El documento US-A-2007129798 divulga un dispositivo intraocular, para implantarlo en el ojo de un paciente y para permitir que el ojo altere su potencia de enfoque, incluye un elemento óptico, preferentemente en forma de óptica, que está diseñado para ubicarse en el ojo del paciente, en la línea de visión, de modo que el paciente vea a través de la óptica.

El documento US-A-2009264998 divulga una lente intraocular que tiene la capacidad de alterar el poder refractivo como respuesta a los cambios en la tensión del músculo ciliar o cuerpo ciliar del ojo, o a otras fuerzas acomodativas.

La presente invención busca proporcionar una AIOL novedosa que, como resultado de su diseño excepcional, pueda alcanzar un nivel de acomodación que pueda permitir que los pacientes vean de cerca, de lejos y todo lo que hay entre medias sin gafas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la AIOL incluye una estructura de interfaz de saco extracapsular, que puede servir como háptica y que puede tener forma circular, que se interconecta con la estructura ocular, externa al saco capsular, para implantar la AIOL por fuera del saco capsular, tal como en el espacio entre el iris y los músculos ciliares, conocido como surco. En una realización, la estructura de interfaz de saco extracapsular comprende un anillo tubular, al menos parcialmente relleno con un fluido (líquido o gas). La AIOL también incluye un conjunto de óptica central, que incluye un elemento hinchable, tal como una membrana, que se conecta por uno o más conductos de fluido hasta la estructura de interfaz de saco extracapsular. El movimiento del músculo ciliar aplica una fuerza de bombeo para hacer que un líquido fluya entre la estructura de interfaz de saco extracapsular y el elemento hinchable en el conjunto de óptica, para cambiar la potencia del conjunto de óptica (lente). La posición abovedada cambia la potencia óptica para dotar al paciente de una visión nítida de cerca.

La AIOL tiene un sistema de mejora visual que aprovecha el mecanismo de acomodación natural del ojo para llevar el líquido desde el área perimetral hasta el centro y para deformar la forma de la membrana y aumentar/reducir el conjunto de lente potente.

La AIOL puede implantarse por fuera del saco capsular como una lente adicional (por ejemplo, "lente de soporte") en la parte superior de una IOL artificial o de la lente natural. En la posición de descanso (de no acomodación), el elemento hinchable es plano (está desinflado) y la potencia total del dispositivo es de cero. Durante la acomodación, el elemento hinchable se hincha y aboveda para proporcionar potencia óptica adicional, determinada por la contracción del músculo ciliar. La AIOL es una AIOL de perfil reducido (grosor), especialmente en su parte central.

La AIOL de la presente invención puede implantarse en un paciente de ojos fáquicos durante la cirugía de cataratas y la implantación de una IOL no acomodativa (normalmente en el saco capsular), o en un paciente que ya presenta ojos pseudofáquicos porque se ha sometido a la sustitución de la lente refractiva (RLE, por sus siglas en inglés) y dispone de una IOL no acomodativa (normalmente en el saco capsular), o en pacientes con presbicia (normalmente de más de 40 años que han perdido la acomodación debido al anquilosamiento de la lente natural) a los que les gustaría recuperar su capacidad de acomodación.

La invención aprovecha de manera única la contracción/relajación del músculo ciliar para cambiar la potencia de una lente ubicada en frente de una IOL de potencia fija (pacientes con pseudofaquia) o en frente de la lente del cristalino natural (pacientes con ojos fáquicos). La AIOL de la presente invención permite cambiar la potencia, de aproximadamente dos dioptrías o incluso más, de una lente ubicada en la parte central de la estructura de la AIOL.

Durante el proceso de acomodación, se produce la miosis del iris y el diámetro de la pupila se reduce. En consecuencia, el diámetro de la AIOL puede ser de solo aproximadamente 2-3 mm, aunque no se limita a este tamaño.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la estructura de lente hinchable incluye una lente plana (0 dioptrías) cubierta por una membrana en la parte central. Como alternativa, la estructura de la lente puede incluir otra potencia de lente para corregir cualquier problema de visión que tenga el paciente.

La AIOL también puede presentar un mecanismo de regulación para ajustar la potencia de la lente y añadir/eliminar unas pocas dioptrías en el estado no acomodado. Este ajuste puede realizarse durante el procedimiento de implantación o en una intervención distinta. En el diseño de la lente puede incorporarse otro ajuste para cambiar la posición de la estructura de lente con respecto a los procesos ciliares, para así optimizar el efecto de la contracción del músculo en el fluido de la estructura de interfaz de saco extracapsular (por ejemplo, el anillo tubular). En el diseño de la lente puede incorporarse otro ajuste para cambiar la posición de la estructura de la lente a lo largo del eje óptico y para acercar/alejar del iris la estructura de la lente.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se comprenderá y apreciará a fondo a partir de la siguiente descripción detallada utilizada junto con los dibujos, en los que:

las figuras 1A y 1B son ilustraciones de una vista lateral y en perspectiva simplificadas, respectivamente, de una lente intraocular acomodativa (AIOL) fabricada y operativa de conformidad con una realización de la presente invención en un estado no acomodado;
las figuras 2A, 2B, 2C y 2D son ilustraciones de una vista delantera, vista trasera y vista lateral en perspectiva simplificadas, respectivamente, de la AIOL en un estado acomodado;
la figura 3 es una ilustración lateral simplificada de la AIOL, antes y después de hinchar un elemento hinchable de un conjunto de óptica de la AIOL, en donde el lado izquierdo muestra el elemento hinchable antes de hincharlo y el lado derecho lo muestra tras haberlo hinchado;
las figuras 4A, 4B, 4C, 4D y 4E son ilustraciones de una primera vista lateral, una segunda vista lateral, una vista delantera y una vista trasera en perspectiva, en corte y simplificadas, respectivamente, de la AIOL implantada en un ojo;
las figuras 5A, 5B y 5C son ilustraciones de vistas laterales en corte simplificadas de la AIOL implantada por fuera del saco capsular, en donde, respectivamente, el ojo presenta una lente natural en el saco capsular, una IOL en el saco capsular y ninguna lente en el saco capsular;
las figuras 6A, 6B, 6C y 6D son ilustraciones de una vista delantera, vista trasera y vista lateral en perspectiva simplificadas, respectivamente, de la AIOL con hápticas adicionales de acuerdo con otra realización de la presente invención, en un estado acomodado; y
la figura 7 es una vista aumentada de una porción de la figura 3, que muestra un mecanismo de ajuste que cambia una posición del conjunto de AIOL de conformidad con una realización de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones

A continuación, se hace referencia a las figuras 1A-3, que ilustran un conjunto 10 de lente intraocular acomodativa (AIOL), fabricada y operativa de conformidad con una realización de la presente invención.

El conjunto 10 de AIOL incluye un conjunto 12 de óptica, que incluye un elemento hinchable 14 que tiene una potencia óptica diferente de cero cuando se hincha. El conjunto 12 de óptica se muestra ubicado de forma central y axisimétrica en el conjunto, pero la invención no se limita a esta posición, y el conjunto 12 de óptica puede ubicarse alternativamente desviado del centro y no simétrico con respecto al eje óptico. Sin limitación, el diámetro del conjunto 10 de AIOL puede ser de aproximadamente 2-3 mm, aunque también pueden emplearse otros tamaños.

Se proporciona una estructura 16 de interfaz de saco extracapsular para interconectarse con la estructura ocular del ojo, externa al saco capsular, para implantar la AIOL 10 por fuera del saco capsular (véanse las figuras 5A-5C). La estructura 16 de interfaz de saco extracapsular incluye una porción 18 menos rígida y una porción 20 más rígida que definen un volumen entre medias que está relleno, al menos parcialmente, de un fluido 22 y que está en comunicación fluida con el elemento hinchable 14 mediante al menos un conducto 24. Tal y como se muestra en la figura 3, la porción 18 menos rígida es sensible al movimiento de la estructura ocular (indicado con las flechas) para aplicar una fuerza de bombeo en el fluido 22 y provocar que el fluido 22 fluya a través de al menos un conducto 24 hasta el elemento hinchable 14 y cambiar un nivel de hinchado del elemento hinchable 14, para así cambiar la potencia óptica del conjunto 12 de óptica.

A continuación, se hace referencia en particular a la figura 3. El elemento hinchable 14 incluye una lente plana 26 cubierta por una membrana central 28. La estructura de la lente del conjunto 12 de óptica puede incluir solo el elemento hinchable 14, o puede incluir opcionalmente otra lente 30 con una potencia óptica distinta de cero (con propiedades ópticas diferentes o con las mismas propiedades ópticas). La membrana 28 y la lente 30 adicional pueden ubicarse en diferentes caras del conjunto, por ejemplo, en las caras anterior y posterior de este, separadas entre sí por al menos un conducto 24. Se observa que el elemento hinchable 14 puede ubicarse, o bien en la porción anterior, o bien en la porción posterior del conjunto 12 de óptica.

El elemento hinchable 14 está fabricado con un material con la suficiente elasticidad para permitir que se expanda y aumente su convexidad al rellenarlo de fluido 22, y que se contraiga y reduzca su convexidad al evacuar de este el fluido 22. Sin limitación, los materiales adecuados incluyen materiales poliméricos que contienen silicio, tales como silicona hidrófila o hidrófoba, y otros. Estas lentes del conjunto 12 de óptica pueden ser esféricas, asféricas, tóricas u otro tipo de ópticas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el hinchado del elemento hinchable 14 cambia la curvatura solo en una porción secundaria de la superficie de la lente de la membrana central 28. Por ejemplo, sin limitación, la curvatura cambia en una porción secundaria de la superficie de lente con un diámetro de aproximadamente 3 mm, en lugar de en toda la extensión de la superficie de lente de aproximadamente 4-6 mm. Esto es una ventaja significativa que simplifica el diseño.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la porción 18 menos rígida y la porción 20 más rígida de la estructura 16 de interfaz de saco extracapsular forman parte de un anillo tubular al menos parcial. El término "rígido" se refiere a la cantidad de deformación elástica que soporta un material cuando se somete a una cantidad de fuerza determinada: cuanta menos deformación elástica, provocada por una fuerza determinada, soporta el material, más rígido es el material.

La porción 18 menos rígida y la porción 20 más rígida pueden unirse entre sí o pueden estar separadas la una de la otra. El cambio de rigidez puede ser brusco o gradual. En una realización de la invención, la porción 18 menos rígida y la porción 20 más rígida están hechas ambas con materiales que pertenecen a la misma clase de materiales poliméricos y se obtienen de monómeros que son compatibles entre sí, permitiendo que los materiales se curen y/o unan de manera conjunta, por ejemplo, se unan químicamente entre sí o se conecten de otra manera. Por ejemplo, estos materiales incluyen, sin limitación, materiales poliméricos acrílicos, materiales acrílicos reticulados, copolímeros de metacrilato y ésteres de acrilato reticulados con uno o más componentes de reticulación funcionales de acrilato/metacrilato, hidrogeles, (por ejemplo, polímero de hidroxietil metacrilato (HEMA) o copolímero de metil metacrilato/N-vinilpirrolidona (MMA/NVP) o similares), materiales poliméricos que contienen silicio, tal como silicona hidrófoba o hidrófila, y otros.

En otra realización, la porción 20 más rígida puede fabricarse con un material distinto a la porción 18 menos rígida, tal como, pero no limitándose a, polimetilmetacrilato (PMMA), colágeno, hidrogel, ácido hialurónico, polisulfonas, materiales termolábiles y otros materiales ópticos flexibles, biológicamente inertes, relativamente duros o relativamente blandos.

Tal y como se muestra en la figura 3, la porción 18 menos rígida es cóncava y se orienta lejos del elemento hinchable 14 durante la aplicación de la fuerza de bombeo (la porción 18 menos rígida también puede deformarse y cambiar su forma de otras maneras). La porción 20 más rígida queda plana y generalmente paralela al plano desinflado del elemento hinchable 14.

El fluido 22 puede incluir, aunque no se limita a, agua, solución salina, aceite, aceite de silicona u otros líquidos médicos aprobados, aire u otro gas, gel u otros.

El conjunto 10 de AIOL puede incluir un mecanismo de regulación 32 para ajustar la potencia óptica del conjunto 12 de óptica. Por ejemplo, el mecanismo de regulación 32 puede incluir un orificio 36 sellable para introducir más fluido 22 en, o extraer una cantidad de fluido 22 del conjunto 10 de AIOL, para así modificar cuánto se hincha el elemento hinchable 14. Puede proporcionarse otro orificio 37 para rellenar el conjunto con fluido 22.

Se hace referencia a la figura 7, que es una vista aumentada de una porción de la figura 3. El conjunto 10 de AIOL puede incluir un mecanismo de ajuste 34 para cambiar una posición del conjunto 10 de AIOL a lo largo del eje óptico del ojo, o para mover el conjunto 10 de AIOL con respecto al iris del ojo. Por ejemplo, el mecanismo de ajuste 34 puede incluir un bolsillo hinchable 40, que puede o no ser adyacente a la estructura 16 de interfaz de saco extracapsular, y un orificio 42 sellable para introducir y extraer un fluido de relleno 44 del bolsillo hinchable 40. El hecho de rellenar el bolsillo 40 con fluido hace que el conjunto 10 de AIOL se mueva a lo largo del eje óptico, o que se mueva con respecto al iris.

En el estado no acomodado, los músculos ciliares están relajados, el anillo tubular no está comprimido y la membrana es plana, al mismo tiempo que la estructura de AIOL no añade potencia óptica (excepto por cualquier corrección óptica fijada, si fuera necesario); este es el estado para la visión de lejos. En el estado acomodado, los músculos ciliares están contraídos y el anillo tubular comprimido; el fluido se envía hacia el elemento hinchable 14 para abovedar la membrana y crear una forma de cúpula que aumente la potencia óptica, tal como unas pocas dioptrías. Este es el estado para la visión de cerca. Cuando los músculos ciliares se relajan, el fluido vuelve al anillo tubular. El cambio de potencia óptica es continuo y el cerebro humano lo controla para conseguir una imagen nítida en la retina.

Las figuras 4A-4E ilustran el conjunto 10 de AIOL implantado en un ojo.

La figura 5A ilustra el conjunto 10 de AIOL implantado en el exterior del saco capsular, en un paciente que tiene una lente natural en el saco capsular.

La figura 5B (también la figura 4C) ilustra el conjunto 10 de AIOL implantado en el exterior del saco capsular, en un paciente que tiene otra IOL 45, tal como, pero no limitándose a, una IOL de saco capsular (sin embargo, la otra IOL 45 puede estar por fuera del saco). En este caso, el conjunto 12 de óptica sirve como lente adicional de la IOL 45 de saco capsular. La estructura de la AIOL 10 se muestra en frente del saco capsular, posterior al iris, y está soportada en el surco. La estructura 16 de interfaz de saco extracapsular (por ejemplo, el anillo circunferencial tubular) está sujeta contra los músculos y/o las zónulas ciliares y/o el área de saco capsular en la región del ecuador. La estructura de la AIOL puede ser muy fina en su parte central, en donde el conjunto 12 de óptica tiene un grosor de no más de 2 mm cuando el elemento hinchable 14 no se hincha al máximo (hinchado por cualquier dispositivo de bombeo, no necesariamente una porción menos rígida, por ejemplo, una bomba eléctrica en miniatura), siendo así adecuada como IOL de soporte. Como alternativa, el conjunto 12 de óptica puede tener un grosor de no más de 1,5 mm cuando el elemento hinchable 14 no se hincha al máximo. Como alternativa, el conjunto 12 de óptica puede tener un grosor de no más de 1 mm cuando el elemento hinchable 14 no se hincha al máximo.

La figura 5C ilustra el conjunto 10 de AIOL, implantado en el exterior del saco capsular, en un paciente que no tiene lente en el saco capsular.

En la realización de las figuras 6A-6D, el conjunto 10 de AIOL incluye además una o más hápticas 38.

La relajación de los músculos ciliares terminará rellenando el tubo 19 con líquido impulsado de vuelta por la membrana 12 estirada.

Aunque no es necesario llevar a cabo la invención, preferentemente debería utilizarse el mismo índice de refracción para el fluido 22 y el conjunto 12 de óptica.

Se aprecia que las diversas características de la invención, que para ser más claros, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Por el contrario, varias características de la invención, que para ser más claros, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse separadas o en cualquier combinación secundaria adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto (10) de lente intraocular acomodativa, AIOL, que comprende:

un conjunto (12) de óptica que comprende un elemento hinchable (14) que tiene una potencia óptica diferente de cero cuando se hincha; y
una estructura (16) de interfaz de saco extracapsular para interconectarse con la estructura ocular de un ojo, externa al saco capsular, para implantar la AIOL (10) por fuera del saco capsular, comprendiendo dicha estructura (16) de interfaz de saco extracapsular una porción (18) menos rígida y una porción (20) más rígida, estando dicha estructura (16) de saco extracapsular rellena al menos parcialmente de un fluido (22) y que está en comunicación fluida con dicho elemento hinchable (14) a través de al menos un conducto (24), y en donde dicha porción (18) menos rígida es sensible al movimiento de la estructura ocular para aplicar una fuerza de bombeo sobre dicho fluido (22) para provocar que dicho fluido (22) fluya a través de dicho al menos un conducto (24) hasta dicho elemento hinchable (14) y cambiar un nivel de hinchado de dicho elemento hinchable (14) para así cambiar la potencia óptica de dicho conjunto (12) de óptica;
caracterizado por que dicha porción (18) menos rígida y dicha porción (20) más rígida forman parte de un anillo al menos parcialmente tubular en donde dicha porción (18) menos rígida y dicha porción (20) más rígida definen un volumen entre medias que está parcialmente relleno de dicho fluido (22), y dicha porción (18) menos rígida se orienta alejada de dicho elemento hinchable (14) y dicha porción más rígida es plana.

2. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha porción (20) más rígida es paralela al plano desinflado de dicho elemento hinchable (14).

3. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, configurado para implantarse en un paciente que tiene otra lente intraocular, IOL (45), en donde dicho conjunto (12) de óptica sirve como lente adicional de dicha IOL (45).

4. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho elemento hinchable (14) comprende una lente plana (26) cubierta por una membrana central (28).

5. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho conjunto (12) de óptica comprende otra lente (30) con una potencia óptica distinta de cero, estando ubicada dicha otra lente en una de una cara anterior y una cara posterior de dicho conjunto de AIOL.

6. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un mecanismo de regulación (32) configurado para ajustar la potencia óptica de dicho conjunto (12) de óptica.

7. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un mecanismo de ajuste (34) configurado para uno de un cambio de posición de dicho conjunto de AIOL (10) a lo largo de un eje óptico del ojo y un cambio de una posición de dicho conjunto de AIOL (10) con respecto a un iris del ojo.

8. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha estructura (16) de interfaz de saco extracapsular tiene suficiente fluido en su interior, de modo que dicha fuerza de bombeo provoca la deformación y el cambio de una forma de dicha porción menos rígida a cóncava y el hinchado de dicho elemento hinchable (14).

9. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha porción (18) menos rígida está configurada para deformar y cambiar su forma a cóncava orientándose lejos de dicho elemento hinchable (14).

10. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho elemento hinchable (14) comprende una superficie (15) de lente que presenta un primer diámetro y el hinchado de dicho elemento hinchable (14) está configurado para cambiar una curvatura solo en una porción secundaria de dicha superficie (15) de lente, en donde dicha parte secundaria de dicha superficie de lente presenta un segundo diámetro menor que dicho primer diámetro.

11. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho mecanismo de regulación (32) comprende un orificio (36) sellable para introducir más de dicho fluido (22) en, o extraer una cantidad de dicho fluido (22) de dicho conjunto (10) de AIOL, para así modificar cuánto se hincha dicho elemento hinchable (14).

12. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho mecanismo de ajuste (34) comprende un bolsillo hinchable (40) adyacente a dicha estructura (16) de interfaz de saco extracapsular y un orificio (42) sellable para introducir y extraer un fluido de relleno (44) de dicho bolsillo hinchable (40).

13. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más orificios (36, 42) sellables en al menos uno de dicho al menos un conducto y dicha porción más rígida, para que el fluido pase entre medias.

14. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una o más hápticas (38) en dicha estructura (16) de interfaz.

15. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha porción (18) menos rígida y dicha porción (20) más rígida están hechas ambas con materiales que pertenecen a la misma clase de materiales poliméricos y se obtienen de monómeros que son compatibles entre sí.

16. El conjunto (10) de AIOL de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye además, al menos, una háptica que se extiende radialmente más allá de dicha estructura (16) de interfaz de saco extracapsular.

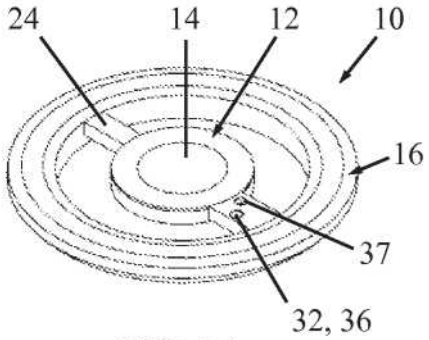

FIG. 1A

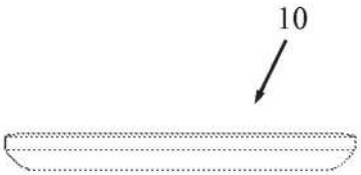

FIG. 1B

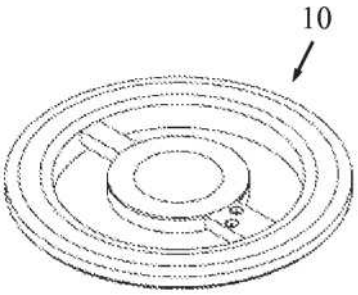

FIG. 2A

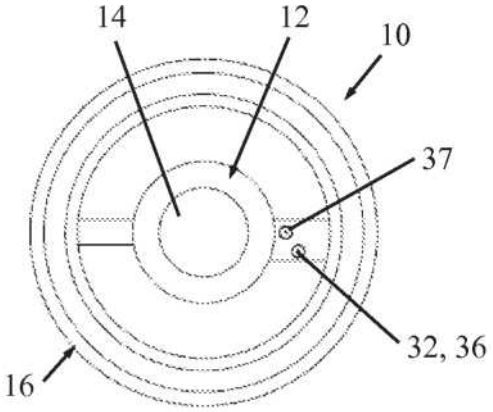

FIG. 2B

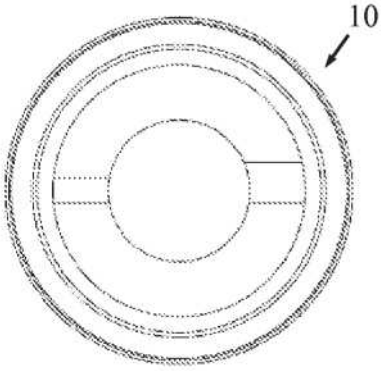

FIG. 2C

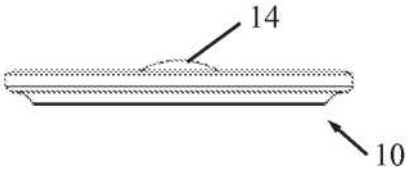

FIG. 2D

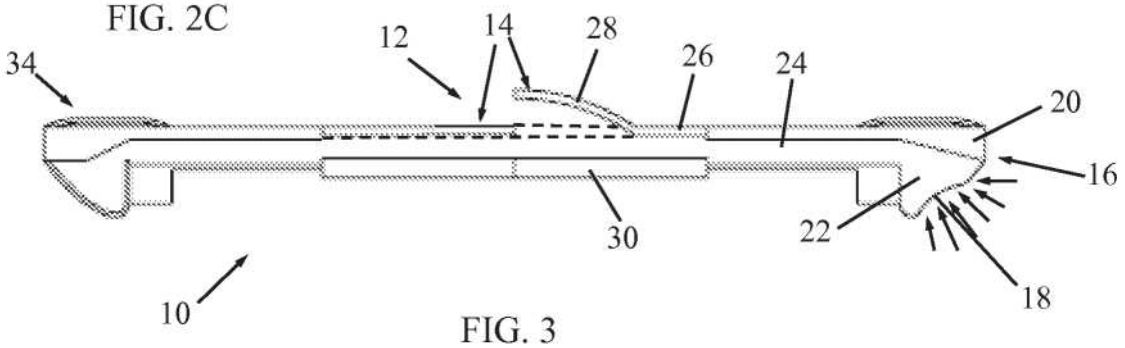

FIG. 3

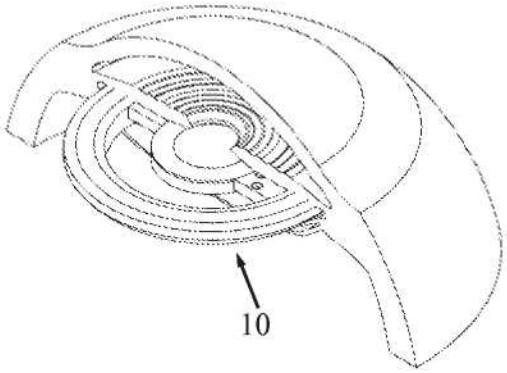

FIG. 4A

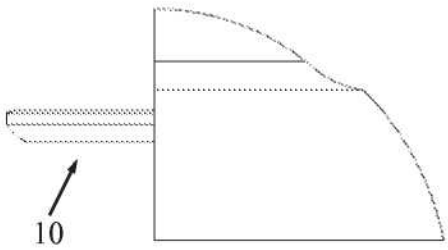

FIG. 4B

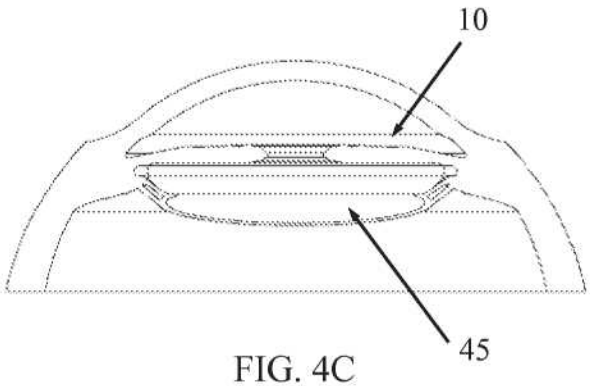

FIG. 4C

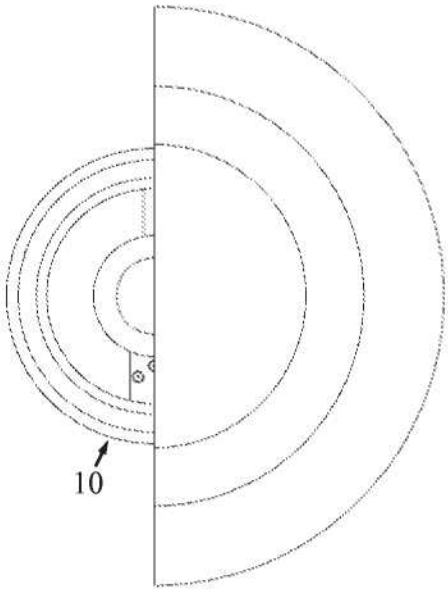

FIG. 4D

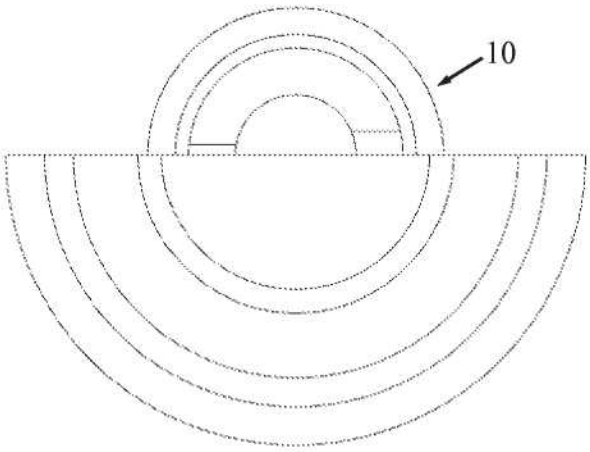

FIG. 4E

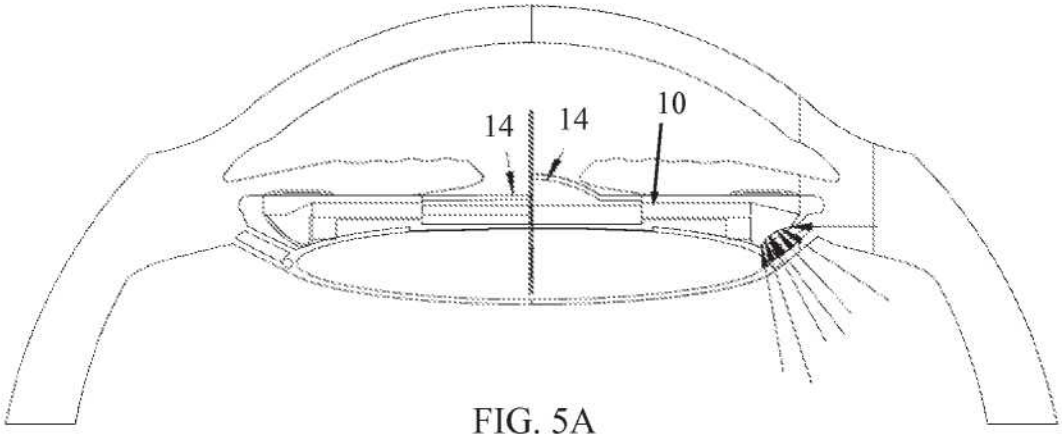

FIG. 5A

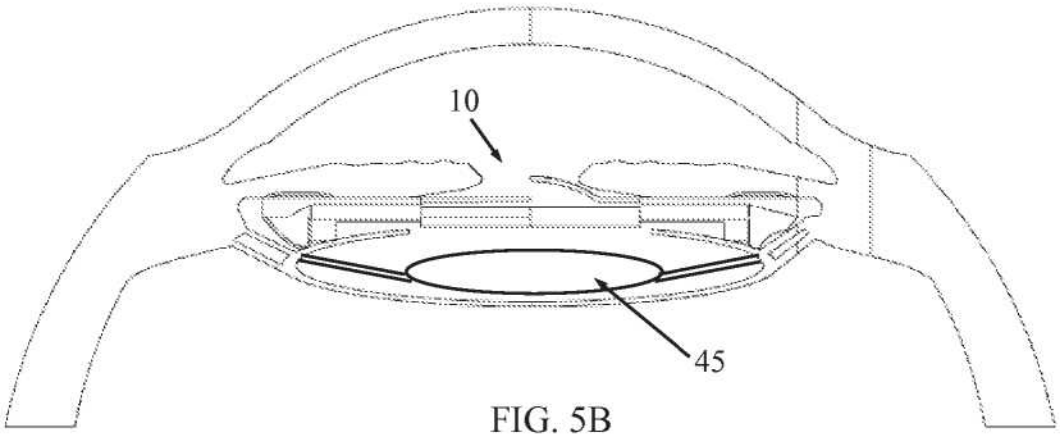

FIG. 5B

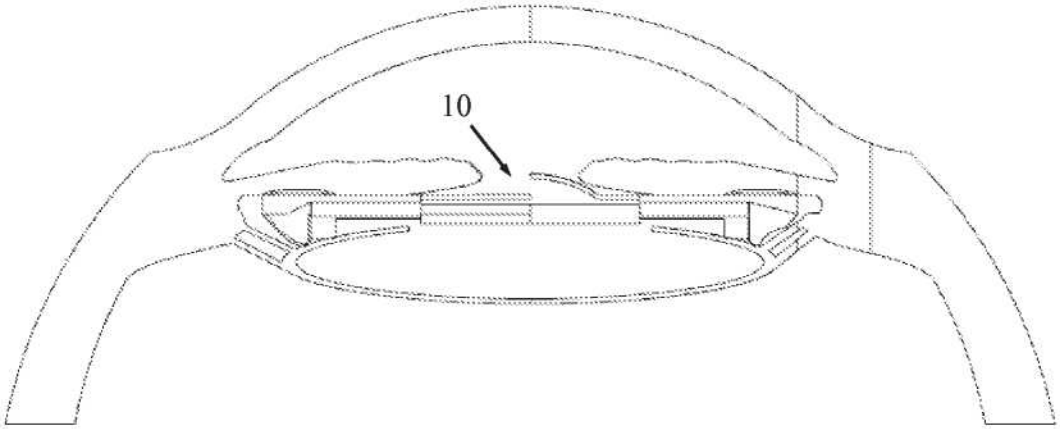

FIG. 5C

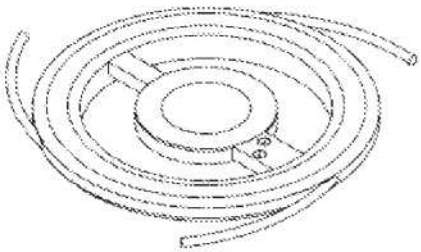

FIG. 6A

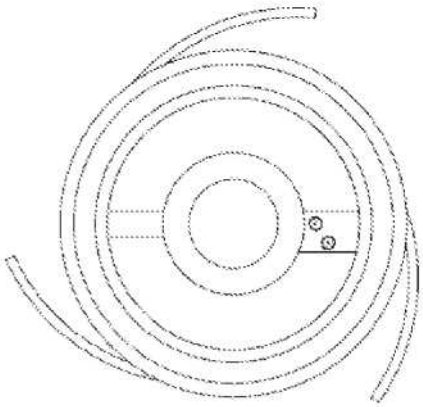

FIG. 6B

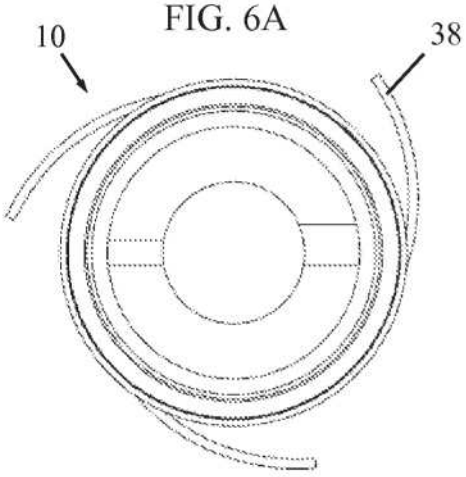

FIG. 6C

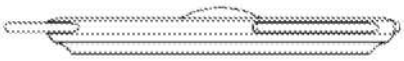

FIG. 6D

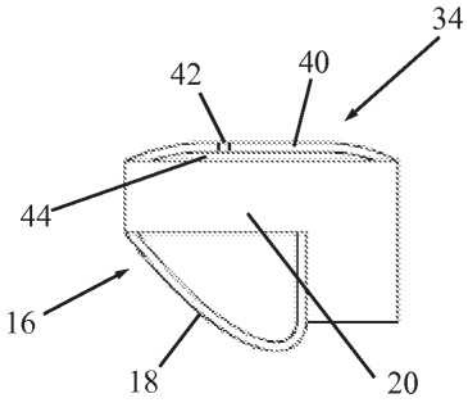

FIG. 7