

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 398**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/00** (2006.01)

**A61M 5/178** (2006.01)

**A61M 31/00** (2006.01)

**A61M 5/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2014 PCT/US2014/064407**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15094507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2014 E 14872431 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3068353**

54 Título: **Sistemas y métodos para administración sub-retiniana de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

**18.12.2013 US 201314132859**

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

**28.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KASHANI, POORIA S. y  
PAPAC, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 733 398 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**

Sistemas y métodos para administración sub-retiniana de agentes terapéuticos

Antecedentes

5 La presente descripción se refiere a un dispositivo de tratamiento retiniano para administrar agentes terapéuticos al espacio sub-retiniano durante un procedimiento quirúrgico oftálmico.

10 Los investigadores médicos son pioneros en varios tratamientos para enfermedades y afecciones. Algunas afecciones son patógenas, mientras que otras son congénitas. El avance en el conocimiento de las terapias genéticas está proporcionando esperanza a quienes padecen una amplia gama de tales afecciones, incluyendo las afecciones oftálmicas. En la búsqueda para tratar ciertos problemas oculares, se pueden inyectar genes o células madre a través de una aguja fina insertada a través de la cavidad ocular y por debajo de la retina. Se realiza una pequeña perforación en la retina para acceder al espacio sub-retiniano. Un cirujano mantiene la aguja en su lugar mientras otro cirujano o asistente inyecta un fluido que contiene agentes terapéuticos a través de la aguja.

15 Así, algunas operaciones actualmente requieren dos cirujanos para controlar la punción y la inyección de fluido que contiene agentes terapéuticos. El posicionamiento de la aguja en la retina depende completamente de la observación y experiencia del cirujano. Adicionalmente, el reflujo de fluido de nuevo a la cavidad ocular a través de la zona de la punción dificulta la aplicación de un volumen consistente, deseado del agente terapéutico.

20 El documento US 2012/0271272 A1 describe dispositivos para acceder al espacio supracoroideo o espacio sub-retiniano en un ojo mediante una aproximación trans-conjuntiva mínimamente invasiva. Los dispositivos también se pueden usar después de una disección parcial, por ejemplo después de una disección de la capa esclerótica exterior del ojo, y utilizar el dispositivo dentro de la disección para acceder al espacio supracoroideo o al espacio sub-retiniano.

El documento WO 2009/089409 A2 describe un sistema de inyección oftálmica y un método para administrar una composición farmacéutica utilizando el sistema de inyección.

25 El documento US 8 057 483 B2 describe un instrumento para implantar tejido y/o materiales delicados en el cuerpo humano, y más particularmente a un instrumento para restaurar quirúrgicamente la vista mediante implantación de tejido fetal u otros tipos de tejido retiniano al espacio sub-retiniano en la parte posterior del ojo.

El documento EP 2 111 821 A1 describe un dispositivo médico oftálmico, y un inyector para un ojo con el fin de administrar un injerto a una zona de trasplante y un sistema para el mismo.

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de sistemas mejorados para la administración sub-retiniana de agentes terapéuticos. La presente descripción está dirigida a abordar una o más de las deficiencias en la técnica anterior.

30 Resumen

35 En un aspecto ejemplar, la presente descripción se dirige a un dispositivo de tratamiento de retiniano para administrar agentes terapéuticos a una ubicación objetivo dentro de una retina. El dispositivo de tratamiento retiniano incluye un tubo exterior que tiene un lumen y que tiene una extremidad distal y una extremidad proximal, estando dimensionado el tubo exterior para penetrar en un ojo para llevar a cabo cirugías retinianas. El dispositivo de tratamiento retiniano incluye además una punta flexible fijada a la extremidad distal del tubo exterior. La punta flexible está configurada para adaptarse de manera flexible a una superficie retiniana cuando se apoya contra la superficie retiniana. El dispositivo de tratamiento retiniano también incluye un tubo interior dispuesto dentro del lumen del tubo exterior, teniendo el tubo interior una extremidad proximal y una extremidad distal. La extremidad distal del tubo interior se extiende hacia la punta flexible, estando el tubo interior configurado para extenderse desde la punta flexible y penetrar en la membrana limitativa interior de retina. Una cámara está acoplada a la extremidad proximal del tubo interior. La cámara está configurada para recibir un fluido que contiene agentes terapéuticos inyectables a través del tubo interior más allá de la membrana limitativa interior de la retina cuando el tubo interior penetra en la membrana limitativa interior de la retina.

45 En otro aspecto ejemplar, la presente descripción está dirigida a un sistema de tratamiento retiniano para administrar agentes terapéuticos a una ubicación objetivo dentro de una retina. El sistema de tratamiento retiniano incluye una consola que tiene un sistema de control y un dispositivo manual acoplado al sistema de control por una línea de comunicación. El dispositivo manual incluye un tubo interior dispuesto dentro de un tubo exterior y que se puede mover axialmente dentro del tubo exterior. El tubo interior tiene una punta perforante en una extremidad distal del mismo que está configurada para perforar una membrana limitativa interior de la retina. El dispositivo manual incluye además una cámara acoplada a una extremidad proximal del tubo interior. La cámara está configurada para recibir un fluido que contiene agentes terapéuticos inyectables desde la punta perforante. El sistema de control del sistema de tratamiento retiniano permite a un usuario mantener una posición del dispositivo manual con respecto a la retina y activar una inyección de una porción del fluido a través del tubo interior a la retina.

50 En otro aspecto ejemplar, aspecto que no forma parte de la presente invención, la presente descripción está dirigida a un método para administrar agentes terapéuticos en una retina de un ojo de un paciente. El método incluye las etapas

5 de penetrar una cámara vítrea del ojo con un dispositivo de tratamiento retiniano y posicionar el dispositivo de tratamiento retiniano en contacto con la retina de modo que forme un cierre hermético mediante medios de cierre hermético entre el dispositivo de tratamiento retiniano y la retina. El método incluye además una etapa para activar una rutina de inyección que forma una ampolla que contiene agentes terapéuticos en la retina y una etapa para retirar el dispositivo de tratamiento retiniano de la cámara vítrea.

Debe comprenderse que tanto la descripción general anterior como los siguientes dibujos y descripción detallada son de naturaleza ejemplar y explicativa y están destinados a proporcionar una comprensión de la presente descripción sin limitar el alcance de la presente descripción. A este respecto, los aspectos, características y ventajas adicionales de la presente descripción serán evidentes para un experto en la técnica a partir de lo siguiente.

10 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos ilustran realizaciones de los dispositivos y métodos descritos en este documento y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la presente descripción.

La fig. 1 es una ilustración en sección transversal de un ojo de un paciente.

La fig. 2 es una ilustración en sección transversal de una porción de la retina del ojo mostrado en la fig. 1.

15 La fig. 3 es una ilustración de un sistema de tratamiento retiniano según aspectos ejemplares de la presente descripción.

La fig. 4 es una ilustración en sección transversal de un dispositivo de administración sub-retiniana según aspectos ejemplares de la presente descripción.

20 Las figs. 5A, 5B, 5C, 5D, 5E y 5F son ilustraciones en sección transversal de extremidades distales de dispositivos de administración sub-retinianos según aspectos ejemplares de la presente descripción.

Las figs. 6A y 6B son vistas laterales de realizaciones alternativas de un dispositivo de administración sub-retiniana que proporciona un cierre hermético en una superficie retiniana según aspectos ejemplares de la presente descripción.

Las figs. 7A, 7B y 7C son ilustraciones en sección transversal de dispositivos de administración sub-retiniana que muestran mecanismos de moderación de la presión según aspectos ejemplares de la presente descripción.

25 Las figs. 8A y 8B son ilustraciones en sección transversal de un dispositivo de administración sub-retiniana con una aguja de administración en dos estados según aspectos ejemplares de la presente descripción.

La Fig. 9 es un diagrama de flujo de un método para administrar agentes terapéuticos a una retina de un ojo de un paciente según aspectos ejemplares de la presente descripción.

Estas figuras se comprenden mejor en referencia a la siguiente Descripción Detallada.

30 Descripción detallada

Para los propósitos de promover una comprensión de los principios de la presente descripción, se hará referencia a continuación a las realizaciones ilustradas en los dibujos y se usará un lenguaje específico para describirlas. No obstante, se comprenderá que no se pretende limitar el alcance de la presente descripción. Cualesquiera alteraciones y modificaciones adicionales a los dispositivos, instrumentos, métodos descritos y cualquier aplicación adicional descritos de los principios de la presente descripción se contemplan en su totalidad, como normalmente le ocurriría a un experto en la técnica a la que se refiere la presente descripción. En particular, se contempla completamente que las características, componentes y/o etapas descritos con respecto a una realización pueden combinarse con las características, componentes y/o etapas descritos con respecto a otras realizaciones de la presente descripción. Por simplicidad, en algunos casos, se usan los mismos números de referencia en todos los dibujos para referirse a partes iguales o similares.

45 La presente descripción se refiere en general a sistemas, dispositivos de administración y métodos para administrar agentes terapéuticos en el área sub-retiniana del ojo de un paciente. En algunos aspectos, un dispositivo de administración asegura una profundidad de penetración aproximadamente fija por una aguja al espacio sub-retiniano y proporciona un cierre hermético en la zona de la punción para impedir el refluo del fluido que contiene agentes terapéuticos, tales como genes o células madre, de nuevo a la cavidad ocular. En algunos aspectos, el sistema permite la activación de una rutina de inyección por parte de un cirujano, mientras que el cirujano mantiene una punta del dispositivo de administración dentro de la retina de un paciente. Así, utilizando el dispositivo de administración, un único cirujano puede aplicar un tratamiento a un paciente de una manera más controlada.

50 La fig. 1 es una ilustración en sección transversal de un ojo 100. En este documento se han ilustrado varias características del ojo 100. El ojo 100 incluye una esclerótica 102 que está acoplada a una membrana retiniana o retina 104 por una coroides (no ilustrada en la fig. 1). La coroides incluye tejido conectivo para unir la retina 104 a la pared interior de la esclerótica 102 en la parte posterior del ojo 100 y para proporcionar oxígeno y nutrientes a las capas

exteriores de la retina 104. Una córnea 108 permite que la luz entre en el ojo 100, siendo enfocada la luz mediante una lente 110 a través de una cámara vítrea 112 sobre la retina 104, que contiene células foto-activadas que transmiten señales sobre el nervio óptico 106 al cerebro.

5 Se pueden desarrollar problemas en el ojo que impiden el desarrollo y/o la función apropiados de la retina, ya que proporciona señales al cerebro para el procesamiento en imágenes reconocibles. Un tratamiento o terapia potencial para tales problemas oculares, incluyendo la administración de material genético y/o células madre a una región deseada del espacio sub-retiniano, el área entre la superficie más exterior de la retina y el epitelio pigmentario de la retina (RPE), justo por encima de la coroides, donde la respuesta inmune puede ser suficientemente moderada.

10 Un área de interés 114 se muestra en la fig. 1 en una porción inferior del ojo 100. El área de interés 114 se muestra con más detalle en la fig. 2.

15 Con referencia ahora a la fig. 2, el área de interés 114 del ojo 100 se muestra en primer plano para proporcionar un detalle esquemático mayor de las capas de la retina 104. Las capas no están dibujadas a escala. Como se muestra en la fig. 2, la retina 104 incluye varias capas, que incluyen una capa retiniana principal 202, un espacio 204 sub-retiniano y una capa 206 opaca. La capa 202 retiniana incluye una membrana limitativa interior que está en contacto con el humor vítreo que llena la cámara vítrea 112. La capa 202 retiniana incluye además una subcapa de fibra nerviosa, una subcapa de células ganglionares, una subcapa plexiforme interior, una subcapa nuclear interior, una subcapa plexiforme exterior y una subcapa nuclear exterior. La capa 202 retiniana también incluye una membrana limitativa externa y una subcapa foto-receptora. La capa 206 opaca incluye el epitelio pigmentario de la retina (RPE) y la coroides.

20 Cuando se administran agentes terapéuticos a la retina 104, el fluido que contiene los agentes terapéuticos es administrado entre la capa 202 retiniana y el epitelio pigmentario retiniano de la capa 206 opaca, es decir, en el espacio 204 sub-retiniano. Se usa una aguja fina para perforar la capa 202 retiniana para permitir que el fluido que contiene los agentes terapéuticos se introduzca en este espacio sub-retiniano. Se forma una ampolla mediante la inyección de una solución salina equilibrada (BSS), después se inyecta un fluido que contiene agentes terapéuticos en el espacio formado por la ampolla. La formación de la ampolla proporciona el espacio en el cual inyectar los agentes terapéuticos sin someterlos a las presiones de fluido necesarias para formar ese espacio. En algunas realizaciones, se puede utilizar una sola inyección para formar la ampolla e introducir los agentes terapéuticos. El fluido que contiene los agentes terapéuticos se introduce en el espacio 204 sub-retiniano entre la subcapa de foto-receptora y el epitelio pigmentario de la retina, donde las reacciones del sistema inmunitario a los agentes terapéuticos pueden ser relativamente moderadas.

30 Se debe tener cuidado para evitar la perforación del epitelio pigmentario de la retina de la capa 206 opaca en el proceso. Debido a que la retina 104 a menudo tiene menos de aproximadamente 0,5 milímetros de grosor, puede ser difícil asegurar la profundidad de penetración apropiada. Adicionalmente, el volumen de fluido que contiene los agentes terapéuticos se inyecta en el espacio 204 sub-retiniano, el flujo de retorno o el reflujo de los agentes terapéuticos desde la ampolla de nuevo a través de la punción en la capa 202 retiniana hacia la cámara vítrea 112 puede potencialmente dar como resultado la formación de tumores de células madre mal situadas o la pérdida de agentes terapéuticos, lo que puede disminuir la eficacia del tratamiento. Así, se debería controlar el volumen total de fluido inyectado.

35 Los sistemas, dispositivos y métodos de esta descripción, cuyas realizaciones se describen en este documento, pueden facilitar el posicionamiento apropiado de la punta perforante de la aguja fina en la retina 104, pueden prevenir el reflujo a la cámara vítrea y pueden permitir que un solo cirujano realice la operación.

40 La Fig. 3 ilustra un sistema de tratamiento retiniano ejemplar, generalmente designado como consola 300. La consola 300 incluye un alojamiento base 302 con una unidad 304 de computadora y una pantalla 306 de presentación asociada adaptada para mostrar datos relacionados con la operación y el rendimiento del sistema durante procedimientos quirúrgicos oftálmicos. La consola 300 también incluye un número de subsistemas que pueden utilizarse juntos para realizar un procedimiento quirúrgico de vitrectomía antes de la inyección de agentes terapéuticos con el fin de proporcionar un mejor acceso a la retina. Por ejemplo, los subsistemas incluyen un sistema de control que tiene uno o más de un subsistema 308 de pedal que incluye un pedal 310 que tiene varios controles accionados con el pie y un sistema o subsistema 312 de control de dispositivo en comunicación con un instrumento quirúrgico manual mostrado como un dispositivo 314 de administración. Se puede utilizar otro subsistema para proporcionar un seguimiento de una extremidad distal del dispositivo 314 de administración. Esto se puede hacer utilizando una tomografía de coherencia óptica (TCO), utilizando un sensor de desplazamiento u otros mecanismos apropiados. La información de seguimiento y otras informaciones pueden proporcionarse a la pantalla 306 de presentación o a un dispositivo de presentación de cabezal de microscopio quirúrgico. Algunas realizaciones de la consola 300 pueden incluir además un subsistema cortador de vitrectomía con una pieza manual de vitrectomía que también puede controlarse usando el pedal 310 y el subsistema 312 de control de dispositivo. Estos subsistemas de consola 300 pueden superponerse y cooperar para realizar diversos aspectos de un procedimiento y pueden accionarse por separado y/o independientemente entre sí durante uno o más procedimientos. Es decir, algunos procedimientos pueden utilizar uno o más subsistemas mientras que no usan otros.

Con referencia ahora a la fig. 4, se ilustra un dispositivo 400 de administración sub-retiniana en sección transversal. El dispositivo 400 de administración puede utilizarse como el dispositivo 314 de administración de consola 300 de la fig. 3. El dispositivo 400 de administración incluye un tubo exterior 402 y un tubo interior o aguja 404. En algunas realizaciones

ejemplares, el tubo exterior 402 es una aguja de calibre 23 o 25, mientras que la aguja 404 es una aguja de calibre más fino, tal como una aguja de calibre 38. Se pueden usar otros tamaños de tubos exteriores y agujas en otras realizaciones. La aguja 404 se posiciona dentro del tubo exterior 402 y se extiende más allá de su extremidad distal 406.

5 Una extremidad proximal de la aguja 404 está acoplada a una cámara 408 accionable que contiene agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, genes, células madre u otros agentes suspendidos en un fluido. Cuando se activa la cámara 408, un émbolo 409 fuerza algo o la totalidad del fluido a través de la aguja 404 y sale por una punta distal 410 perforante de la misma. El émbolo 409 de la cámara 408 puede activarse mecánica, eléctrica y/o neumáticamente, bajo el control del subsistema 312 de control del dispositivo de la consola 300 de la fig. 3. El subsistema 312 de control puede comunicar por una línea de comunicación con un activador 411 que está acoplado para accionar el émbolo 409.

10 En algunas realizaciones, hay previsto un cartucho previamente empaquetado de fluido que contiene agentes terapéuticos para su inserción en la cámara 408. El émbolo 409 puede aplicarse con el cartucho, en tales realizaciones, para expulsar de manera controlable el contenido a través de la aguja 404. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración sub-retiniana incluye una primera cámara que contiene una solución salina equilibrada para la formación de la ampolla y una segunda cámara para el fluido que contiene los agentes terapéuticos, estando ambas cámaras acopladas a la aguja 404. Adicionalmente, algunas realizaciones del cartucho previamente empaquetado pueden incluir una primera porción que contiene la solución salina equilibrada, configurada para ser inyectada primero, y una segunda porción que contiene los agentes terapéuticos, configurada para ser inyectada después de la primera porción.

20 En la realización ilustrada del dispositivo 400 de administración sub-retiniana, una estructura 412 de punta está acoplada herméticamente a la extremidad distal 406 del tubo exterior 402. La estructura 412 de punta está acoplada al tubo exterior 402 de tal manera que cualquier fluido en el lumen central del tubo exterior 402 no se escape. En la Fig. 4 se etiqueta una distancia D entre la punta distal 410 perforante de la aguja 404 y una extremidad distal de la estructura 412 de punta. Esta distancia D puede ser una profundidad de penetración deseada a la cual han de ser administrados los agentes terapéuticos en el espacio 204 sub-retiniano y, por lo tanto, puede ser aproximadamente la distancia a través de la capa 202 retiniana. La distancia D puede variar entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350 micrones o más. En algunas realizaciones, la distancia D es controlada por la consola 300 y puede ser ajustada por un cirujano usando una interfaz provista de este modo. En algunos casos, un cirujano puede determinar el grosor de la capa 202 retiniana usando una tomografía de coherencia óptica u otra técnica antes de utilizar la interfaz para seleccionar la distancia D apropiada. La consola 300 comunica con el dispositivo 400 de administración sub-retiniana para mover la aguja 404 según sea necesario. Mientras que la punta distal 410 perforante está afilada para la penetración a través de la capa 202 retiniana del ojo 100, el área de superficie más amplia de la extremidad distal de la estructura 412 de punta puede actuar para inhibir una mayor penetración del dispositivo 400 de administración en el espacio sub-retiniano, impidiendo que un cirujano perforo el RPE y equivoque el espacio sub-retiniano.

35 La realización ilustrada del dispositivo 400 de administración también incluye una cámara 414 de gel de sellado. Al igual que la cámara 408, la cámara 414 de gel de sellado puede ser accionada mecánica, eléctrica o neumáticamente por el émbolo 409 controlado por el sistema de control de la consola 300 de la fig. 3. A diferencia de la cámara 408, la cámara 414 de gel de sellado contiene un sellador de tejidos o gel de sellado en lugar de agentes terapéuticos. La cámara 414 se acciona para expulsar el gel de sellado hacia una cámara 416 formada por el tubo exterior 402, la estructura 412 de punta y una pared 418 de barrera. Como se ilustra, el gel de sellado es un hidrogel que es cohesivo y se adhiere al tejido de la retina. Una vez que se llena la cámara 416, el gel de sellado adicional introducido desde la cámara 414 se fuerza a salir de una o más aberturas a través de la extremidad distal 406 del tubo exterior. En la realización ilustrada que caracteriza la estructura 412 de punta, se representan dos de tales aberturas: la abertura 420A y la abertura 420B. Algunas realizaciones pueden incluir una abertura anular o aún incluir más de tres aberturas.

45 Bien antes o bien durante el contacto entre la extremidad distal de la estructura 412 de punta y la membrana limitativa de la capa 202 retiniana, se expulsa un volumen de gel de sellado desde la cámara 414 de gel de sellado a contacto con la capa 202 retiniana. El gel de sellado proporciona o mejora un sellado entre el dispositivo 400 de administración y la retina 104, de tal manera que cuando se activa la cámara 408, para formar una ampolla y/o para inyectar los agentes terapéuticos, el reflujo de los agentes terapéuticos a la cámara vítrea 112 es inhibido o eliminado.

50 Como se ilustra en la Fig. 4, ambas cámaras 408 y 414 están incluidas en un alojamiento 422. El alojamiento 422 puede estar conformado y dimensionado para que se ajuste en la mano de un cirujano que realiza el tratamiento retiniano. Aunque la cámara 408 se ilustra como posicionada dentro del tubo exterior 402, en algunas realizaciones, la cámara 408 puede estar situada en otro lugar en el alojamiento 422.

55 Al utilizar la consola 300 de la fig. 3, incluyendo el interruptor 308 de pie, un solo cirujano puede posicionar el dispositivo 400 de administración de tal manera que la punta distal 410 de la aguja 404 se posicione de manera deseable en el espacio sub-retiniano y, mientras que mantiene el posicionamiento del dispositivo 400 de administración, provocar la activación de la cámara 408 de fluido terapéutico y de la cámara 414 de gel de sellado para inyectar el volumen controlado, predeterminado de fluido que contiene agentes terapéuticos y para impedir el reflujo de esos agentes.

60 En algunas realizaciones, el dispositivo 400 de administración incluye además un botón 424 configurado en el alojamiento 422 del dispositivo 400 de administración. El botón 424 puede ser un botón de tipo de corredera o un botón de tipo rueda que está acoplado mecánicamente al tubo interior 404, de tal manera que al manipular el botón 424, el tubo interior 404 puede moverse con respecto al tubo exterior 402. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tubo

interior 404 puede ser hecho avanzar con respecto al tubo exterior 402 y a un espacio sub-retiniano, a través de la capa 202 retiniana. En algunas realizaciones adicionales, el botón 424 puede proporcionar una pluralidad de posiciones de detención, de tal manera que cuando el botón se mueve desde una posición de detención a otra, el tubo interior 404 se mueve con respecto al tubo exterior en una distancia conocida, tal como de 25 micras. Así, se puede seleccionar una distancia D deseada moviendo el botón 424 en un número apropiado de posiciones de detención.

Las figs. 5A-F ilustran una pluralidad de realizaciones de la extremidad distal del dispositivo 400 de administración. La fig. 5A ilustra el tubo exterior 402 que tiene una extremidad distal 406 abrupta que se apoya en la aguja 404, que sobresale más allá de la extremidad distal 406 en una distancia D como se ve en la fig. 4. La fig. 5B ilustra una extremidad distal 510 que es similar a la extremidad distal 500 de la fig. 5A. La extremidad distal 510 incluye además dos aberturas 502A y 502B. Otras realizaciones pueden incluir más o menos aberturas. Las aberturas 502A y 502B permiten que un sellador de tejido o un gel de sellado sea expulsado desde el lumen del tubo exterior 402 hacia la punta de la aguja 404, proporcionando o mejorando por tanto un cierre hermético en el lugar de punción. La fig. 5C ilustra una extremidad distal 520. La extremidad distal 520 comparte muchas de las características ilustradas en la extremidad distal 500 de la fig. 1A, pero además incluye una tapa blanda 504 fijada a la extremidad distal 406 del tubo interior 402. La tapa blanda 504 puede estar hecha de un material plástico o polímero tal como silicona, y puede proporcionar un cierre hermético cuando se aplica o se comprime contra la retina 104, adaptándose a ella, impidiendo por ello el reflujo.

Las figs. 5D-F también son ilustraciones en sección transversal de realizaciones de extremidades distales de un dispositivo 400 de administración. La fig. 5D ilustra una extremidad distal 530 que tiene una estructura 506 de punta troncocónica que se extiende desde aproximadamente la extremidad distal 406 del tubo exterior 402. La estructura 506 de punta se puede formar a partir de un material blando que se deforma algo cuando se comprime contra la retina 104 del ojo 100. La extremidad distal 540 ilustrada en la fig. 5E es similar a la de la fig. 5D, pero la extremidad distal de la estructura 508 de punta tiene una superficie terminal que está inclinada de tal manera que no es ortogonal a la aguja 404 que la atraviesa. De manera similar, la punta 410 de la aguja 404 está inclinada. Esto puede disminuir la cantidad de fuerza necesaria para perforar la capa 202 retiniana de la retina 104. La fig. 5F ilustra una extremidad distal 550 de un dispositivo 400 de administración. La extremidad distal 550 incluye una estructura 511 de punta, que es similar a la estructura 506 de punta de la fig. 5D. Sin embargo, la estructura 511 de punta incluye dos aberturas 512A y 512B ilustradas, a través de las cuales se puede inyectar un gel 514 de sellado para formar un cierre hermético o mejorar el cierre hermético formado por la estructura 511 de punta que se dobla para adaptarse a la superficie de la retina 104. Las diversas características de las extremidades distales del dispositivo 400 de administración, como se ilustra en las figs. 5A-F, se pueden combinar en realizaciones adicionales.

Se hace referencia ahora a las Figs. 6A y 6B, que son ilustraciones en vista lateral de realizaciones del dispositivo 400 de administración de la fig. 4. La extremidad distal del dispositivo 400 de administración que se muestra en la fig. 6A es similar a la extremidad distal 520 de la fig. 5C, aunque como se ve en la fig. 6A, la aguja 404 tiene una punta 410 inclinada. La fig. 6A ilustra el dispositivo 400 de administración insertado en una retina 104 como se muestra en la fig. 2. Como se ilustra, la aguja 404 se extiende más allá de una tapa blanda 504 colocada en la extremidad distal del tubo exterior 402. La aguja 404 se extiende en una distancia de tal manera que la punta 410 se encuentra en el espacio 204 sub-retiniano. Manteniendo el dispositivo de administración en contacto con la superficie de la retina 104 y aplicando una ligera presión, la tapa blanda 504 se comprime adaptándose contra la superficie de la retina 104 para formar un cierre hermético. El cierre hermético impide el flujo de retorno o el reflujo del fluido inyectado que contiene agentes terapéuticos, impidiendo por tanto que los agentes terapéuticos entren en la cámara vítrea 112.

La figura 6B ilustra otro mecanismo para proporcionar un cierre hermético que impida el reflujo. La extremidad distal 406 del dispositivo 400 de administración en la fig. 6B es una extremidad distal 510 ilustrada en la fig. 5B y se describe en este documento. La extremidad distal incluye uno o más orificios, de tal manera que un gel 602 de sellado puede ser expulsado de la misma para proporcionar el cierre hermético. En algunas realizaciones, el gel 602 de sellado es un volumen predeterminado de gel de sellado expulsado desde el dispositivo 400 de administración de una manera controlada después de ser activado por el cirujano. El gel 602 de sellado puede ser expulsado antes del contacto entre el tubo exterior 402 y la superficie de la retina 104. La tapa blanda 504 y el gel 602 de sellado pueden servir ambos para proporcionar una distancia de separación predecible entre la extremidad distal del tubo exterior 402 y la punta distal 410 de la aguja 404. Por ejemplo, la distancia de separación puede ser de aproximadamente 250 micrones o más, de tal manera que cuando los agentes terapéuticos se inyectan en el espacio 204 sub-retiniano, se inyectan en la ubicación óptima.

Con referencia ahora a las figs. 7A, 7B y 7C, estas figuras ilustran realizaciones de un dispositivo de administración de agente terapéutico sub-retiniano que tiene una estructura de moderación de la fuerza. En la fig. 7A, una parte del dispositivo 700 de administración se representa en sección transversal. El dispositivo 700 de administración incluye un tubo exterior 702 que tiene un lumen 704 en su interior. Una extremidad distal 706 del tubo exterior 702 incluye una estructura 708 de punta fijada en el mismo. A través de un orificio en el centro de la estructura 708 de punta discurre una aguja 710 que se extiende en una distancia desde allí. La aguja 710 se extiende a través del lumen 704 a una cámara 712 que contiene agentes terapéuticos suspendidos en un fluido. Un émbolo 714 está acoplado a la cámara 712 para expulsar el volumen de fluido desde la cámara 712 cuando se somete a una energía de activación o de accionamiento. Como se ilustra, el lumen 704 incluye además un elemento 716 de resorte o de carga elástica. Como se ilustra, el elemento 716 de carga está acoplado a la aguja 710 por un miembro 718 de acoplamiento en un lado y entra en contacto con un anillo 720 que sobresale hacia dentro desde la superficie interior del tubo exterior 702. Al seleccionar

una constante elástica apropiada del elemento 716 de carga elástica, una fuerza aplicada por la aguja 710 sobre los componentes de una retina puede limitarse de modo que impida que un cirujano perfora el epitelio pigmentario retiniano mientras permite que el cirujano perfora la membrana limitativa de la retina, accediendo por tanto al espacio sub-retiniano. La fuerza requerida para perforar el RPE es mayor que la fuerza requerida para perforar la membrana limitativa. De este modo, el elemento 716 de desviación sirve como una estructura de moderación de fuerza. A continuación, al accionar la cámara 710 con el émbolo 714, se puede inyectar el volumen deseado de fluido que contiene agentes terapéuticos en el espacio sub-retiniano.

La fig. 7B es una ilustración en sección transversal de un dispositivo 730 de administración, que comparte un número de características en común con un dispositivo 700 de administración como se ha descrito en este documento, pero incluye una estructura de moderación de fuerza diferente. Como se ilustra en la fig. 7B, el dispositivo 700 de administración incluye un tubo exterior 702 que tiene un lumen 704 en su interior. Una extremidad distal 706 del tubo exterior 704 está acoplada a una estructura 708 de punta. La aguja 732 se inserta a través del lumen 704 y a través de la estructura 708 de punta, de tal manera que la aguja 732 puede moverse a lo largo del eje del tubo exterior 702. A diferencia del dispositivo 700 de administración que incluía un resorte 716 como elemento de carga elástica, la aguja 732 proporciona una constante elástica incluyendo un elemento de carga elástica que es una sección 734 corrugada, que tiene una sección transversal a modo de acordeón. La sección 734 corrugada de la aguja 732 permite que la aguja 732 se comprima cuando se somete a un cierto grado de fuerza. Por ejemplo, la sección 734 corrugada se puede comprimir cuando la aguja 732 es empujada contra el epitelio pigmentario de la retina, impidiendo por tanto que la aguja 732 perfora el RPE. Por ello, la sección 734 corrugada puede proporcionar una estructura de moderación de fuerza.

La fig. 7C es una ilustración transversal de un dispositivo 750 de administración que comparte muchas de las características de los dispositivos 730 y 700 de administración, pero incluye una estructura de moderación de fuerza diferente. En el dispositivo 750 de administración, la cámara 712 y el émbolo 714 están posicionados dentro de un acoplador 752 rígido. El acoplador 752 rígido contiene la cámara 712 y acopla rígidamente la cámara 712 a la aguja 710. El acoplador 752 rígido se puede acoplar a un activador, tal como un activador mecánico o neumático, que puede mover rápidamente la aguja 710 hacia adelante en una distancia predeterminada, con el émbolo 714 capaz de moverse independientemente del acoplador 752 rígido como siendo proporcionado por un activador 715. Por ejemplo, cuando un cirujano pone en contacto el dispositivo 750 de administración con la retina, una punta de la aguja 710 puede posicionarse dentro de la estructura 708 de punta. Al disparar el activador 715, tal como pulsando un interruptor en un pedal o utilizando de otro modo un sistema de control, el cirujano puede hacer que el acoplamiento 752 rígido y la aguja 710 sean forzados hacia adelante en una distancia predeterminada mayor que el grosor de la capa 202 retiniana pero menor que la distancia desde la superficie interior de la membrana limitativa al RPE. Así, el activador mecánico o neumático acoplado al acoplador 752 rígido puede posicionar la punta de la aguja 710 de manera deseable dentro del espacio sub-retiniano.

Las figs. 8A y 8B son ilustraciones en sección transversal de una extremidad distal de un dispositivo 800 de administración, de aspecto similar al mostrado en la fig. 4. La fig. 8A ilustra el dispositivo 800 de administración en un estado retraído, mientras que la fig. 8B ilustra el dispositivo 800 de administración en un estado extendido. El dispositivo 800 de administración incluye un tubo exterior 802 que tiene un lumen 804 que se extiende a través del mismo. Una extremidad distal del tubo exterior 802 está acoplada a una estructura 806 de punta que tiene una aguja 808 insertada de forma que se puede mover en su interior. La aguja 808 está formada de un material con memoria que hace que la aguja 808 esté curvada en un estado natural. Mientras la punta 810 de la aguja 808 está posicionada dentro de la estructura 806 de punta, la punta 810 permanece sustancialmente recta como se ilustra en la fig. 8A. Cuando la punta 810 de la aguja 808 se extiende más allá de la estructura 806 de punta, la forma natural del material con memoria de la aguja 808 resulta evidente como se ve en la fig. 8B. Como se ilustra, la punta 810 en un estado natural puede tener un radio de curvatura que varía desde aproximadamente 100 micrones a aproximadamente 350 micrones o más. Otras realizaciones de la punta 810 de la aguja 808 del dispositivo 800 de administración pueden tener un radio de curvatura mayor o menor. Las realizaciones de los dispositivos de administración que tienen agujas que se curvan cuando se extienden más allá de la estructura de punta pueden evitar la perforación del epitelio pigmentario retiniano impidiendo cualquier contacto entre una punta de la aguja y el RPE. En algunas realizaciones, el material con memoria es una aleación con memoria de forma, un polímero u otro material.

Controlando la profundidad y el ángulo de entrada del fluido que contiene agentes terapéuticos en el espacio sub-retiniano, las tensiones aplicadas a los agentes terapéuticos pueden disminuir. Cuando los agentes terapéuticos fluyen desde una cámara a través de una aguja, fuera una punta de la misma, y a las capas del espacio sub-retiniano, los agentes terapéuticos son expuestos a tensiones de desviación que pueden dañarlos, disminuyendo la eficacia del tratamiento. Las tensiones de desviación pueden mitigarse conformando la punta de la aguja de inyección. Por ejemplo, la punta 810 curvada como el dispositivo 800 de administración puede disminuir las tensiones auténticas. También, tener una punta biselada o inclinada de la aguja de inyección puede disminuir las tensiones de desviación. Con el fin de disminuir las tensiones experimentadas mientras fluyen a través de la aguja de inyección, la superficie interior de la aguja puede tratarse para disminuir la fricción. Por ejemplo, las agujas de inyección como se ha descrito en este documento en los dispositivos 400, 800 de administración y otros, pueden tener sus superficies interiores recubiertas con Teflón® o un recubrimiento similar que reduce la fricción. La punta de las agujas de inyección también puede afectar a la distribución de agentes terapéuticos en el espacio sub-retiniano, proporcionando una ampolla con una huella más grande o más pequeña.

La fig. 9 es un diagrama de flujo de un método 900 de administración de agentes terapéuticos a una retina de un ojo de un paciente. Como se ilustra en la fig. 9, el método 900 incluye varias etapas enumeradas. Sin embargo, las realizaciones del método 900 pueden incluir etapas adicionales antes, después, entre y/o como parte de las etapas enumeradas. Así, el método 900 puede comenzar en la etapa 902 en la que un cirujano introduce un dispositivo de tratamiento retiniano en una cámara vítrea del ojo. El dispositivo de tratamiento retiniano puede ser un dispositivo de administración como el dispositivo 400 de administración de la fig. 4, u otro dispositivo de administración descrito en este documento, y puede ser parte de un sistema de tratamiento retiniano como la consola 300 ilustrada en la fig. 3. El cirujano puede insertar el dispositivo 400 de administración a través de la esclerótica del ojo a la cámara vítrea. Procedimientos adicionales, tales como un procedimiento de vitrectomía, pueden realizarse antes.

En la etapa 904, el cirujano posiciona el dispositivo de tratamiento retiniano en contacto con la retina de modo que forme un cierre hermético entre el dispositivo de tratamiento retiniano y la retina. Esto se puede lograr de varias maneras. Como se ilustra en la fig. 6A, una tapa blanda se puede acoplar a la extremidad distal del tubo exterior de un dispositivo de administración después de que la aguja del dispositivo de tratamiento retiniano perfora la membrana limitativa de la retina. Al aplicar una ligera presión con el dispositivo de administración, el cirujano hace que la tapa blanda se adapte a la superficie superior de la retina, formando por tanto un cierre hermético. En algunas realizaciones del método 900, el cirujano forma el cierre hermético entre el dispositivo de tratamiento retiniano y la retina expulsando un sellador de tejido o un gel de sellado desde la extremidad distal del dispositivo de administración. El gel de sellado forma un cierre hermético entre la retina y el dispositivo de tratamiento retiniano, impidiendo que el reflujó del fluido que contiene los agentes terapéuticos vuelva a la cámara vítrea. El cirujano puede emplear combinaciones de estas técnicas de sellado en algunas realizaciones.

En la etapa 906, se activa una rutina de inyección para introducir agentes terapéuticos a un espacio sub-retiniano. El cirujano puede disparar la rutina de inyección usando el pedal 310 del subsistema 308 de pedal acoplado a la consola 300. El pedal 310 envía una señal a la consola 300, que la consola interpreta como una instrucción para activar un activador, tal como el activador 408 del dispositivo 400 de administración. Así, la consola 300 puede controlar la inyección de agentes terapéuticos controlando el activador 408. La rutina de inyección puede controlar un caudal además de un volumen de fluido y/o una tensión de desviación aplicada a los agentes terapéuticos. La consola 300 puede proporcionar medios para la selección de valores predeterminados utilizando una interfaz. La rutina de inyección también puede controlar una presión de inyección. Adicionalmente, las realizaciones de la rutina de inyección como se ha incluido en el método 900 pueden activar una acción de penetración de la aguja. Por ejemplo, la consola 300 puede instruir al activador 752 del dispositivo 750 de administración como se ilustra en la figura 7C. Alternativamente, el alojamiento 422 puede incluir un botón para insertar la aguja de una manera controlada. El botón puede ser un botón de acción continua o escalonada, en cuyo caso cada paso puede mover la aguja en una cantidad constante, tal como 10 o 25 micrones. La rutina de inyección puede incluir una etapa inicial de formación de una ampolla con un fluido que no contenga agentes terapéuticos, tal como una solución salina equilibrada o una solución salina, antes de inyectar los agentes terapéuticos. Por ejemplo, se pueden inyectar 100 micro-litros de la solución salina equilibrada para formar la ampolla. Esto puede proporcionar una dispersión mejorada de los agentes terapéuticos y puede impedir el daño a los agentes terapéuticos procedente de las presiones más altas asociadas con la formación de ampollas.

En la etapa 908, el cirujano retira el dispositivo de tratamiento retiniano de la cámara vítrea. En realizaciones en las que se usa un gel de sellado, el gel de sellado puede permanecer en contacto con la retina continuando con la inhibición o impedimento del reflujó, y después puede retirarse con el tiempo por los procesos naturales del ojo. Se puede introducir un fluido de reemplazo en la cámara vítrea del ojo para reemplazar el humor vítreo eliminado como parte del tratamiento retiniano.

El método 900, en combinación con los sistemas y dispositivos de administración descritos en la presente memoria, pueden facilitar la inyección de agentes terapéuticos en el espacio sub-retiniano por un solo cirujano. Debido a que el sistema permite la activación de la inyección de fluido por parte del cirujano que sostiene el dispositivo de administración, tal como mediante la selección de un interruptor de pie que forma parte de un sistema de control, puede no ser necesario un segundo cirujano o un asistente. Las realizaciones de los dispositivos de administración descritos en este documento pueden impedir o reducir la probabilidad de perforación del epitelio pigmentario retiniano (RPE) y pueden controlar la introducción de los agentes terapéuticos en el espacio para minimizar las tensiones de desviación y mejorar la distribución, mejorando por ello la eficacia.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un dispositivo (400) de tratamiento retiniano para administrar agentes terapéuticos a una ubicación objetivo dentro de una retina, comprendiendo el dispositivo de tratamiento retiniano:
- 5 un tubo exterior (402) que tiene un lumen y que tiene una extremidad distal (406) y una extremidad proximal, estando dimensionado el tubo exterior para penetrar en un ojo para llevar a cabo cirugías retinianas;
- una punta (412) flexible acoplada herméticamente a la extremidad distal (406) del tubo exterior (402), estando configurada la punta flexible para adaptarse de manera flexible a una superficie retiniana cuando se apoya contra la superficie retiniana;
- 10 un tubo interior (404) dispuesto dentro del lumen del tubo exterior, teniendo el tubo interior una extremidad proximal y una extremidad distal, extendiéndose la extremidad distal del tubo interior a la punta flexible, estando configurado el tubo interior para extenderse desde la punta flexible y penetrar a través de una porción de la retina a un espacio sub-retiniano; caracterizado por que el dispositivo está provisto de
- al menos un canal de sellado en la punta flexible; una cámara que comprende un gel de sellado configurado para formar un cierre hermético entre el dispositivo de tratamiento retiniano y la retina para impedir el reflujo de los agentes terapéuticos cuando el gel de sellado es expulsado desde la punta flexible; y
- 15 una cámara (408) acoplada a la extremidad proximal del tubo interior (404), estando la cámara configurada para recibir un fluido que contiene agentes terapéuticos inyectables a través del tubo interior al espacio sub-retiniano.
- 2.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde el tubo interior (404) está configurado para moverse con relación al tubo exterior y a la punta flexible cuando se inserta una punta perforante del tubo interior en la retina.
- 20 3.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, que comprende además una estructura de moderación de fuerza que modera una fuerza aplicada por una punta perforante del tubo interior.
4. El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 3, en donde la estructura de moderación de la fuerza es un resorte, en donde preferiblemente el resorte está configurado para impedir que una fuerza aplicada exceda de una fuerza requerida para perforar una capa de epitelio pigmentario retiniano del ojo.
- 25 5.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde el tubo interior está acoplado a un mecanismo de accionamiento que acciona una punta perforante del tubo interior a la retina.
- 6.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 5, en donde el mecanismo de accionamiento es un mecanismo de accionamiento neumático o eléctrico o un mecanismo de accionamiento de corredera dispuesto en un controlador manual.
- 30 7.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde la cámara define un volumen que contiene el agente terapéutico que se define además por un émbolo (409), siendo el émbolo accionable para inyectar una parte del agente terapéutico desde el volumen a través del tubo interior (404) al espacio sub-retiniano.
- 8.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 7, en donde el émbolo (409) está configurado para ser activado electrónica, neumática o mecánicamente; o en donde el émbolo es activado por control manual o por control por ordenador.
- 35 9.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde el tubo interior (404) se extiende a través de un canal central de la punta flexible, comprendiendo la punta flexible al menos dos canales de sellado que permiten que se expulse el gel de sellado desde la punta flexible.
- 40 10.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 9, en donde el gel de sellado forma un cierre hermético entre el dispositivo de tratamiento retiniano y la retina para impedir el reflujo de agentes terapéuticos.
- 11.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 9, en donde un volumen del gel de sellado está dispuesto en un espacio entre el tubo interior y el tubo exterior.
- 45 12.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde el tubo interior comprende una superficie interior tratada químicamente.
- 13.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde una porción distal del tubo interior comprende una sección curvada que se curva cuando se extiende más allá de la punta flexible para inyectar fluido horizontalmente al espacio sub-retiniano.
- 50 14.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, en donde la cámara está configurada para recibir un cartucho que contiene un volumen predeterminado del fluido que contiene agentes terapéuticos.

- 15.- El dispositivo de tratamiento retiniano de la reivindicación 1, que comprende además una solución inyectada a través del tubo interior para formar una ampolla en el espacio sub-retiniano antes de inyectar el fluido que contiene agentes terapéuticos desde la cámara.
- 5 16.- Un sistema de tratamiento retiniano para administrar agentes terapéuticos a una ubicación objetivo dentro de una retina, comprendiendo el sistema de tratamiento retiniano:
- una consola (300) que tiene un sistema de control;
- un dispositivo (314, 400) manual, según la reivindicación 1, acoplado al sistema de control por una línea de comunicación, comprendiendo el dispositivo manual:
- 10 un tubo interior (404) dispuesto dentro de un tubo exterior (402) y que se puede mover axialmente dentro del tubo exterior, teniendo el tubo interior una punta (410) perforante en una extremidad distal del mismo configurada para perforar una membrana limitativa interior de la retina;
- una estructura de moderación de fuerza acoplada a la punta perforante que modera una fuerza aplicada por la punta perforante del tubo interior, en donde la estructura de moderación de fuerza está configurada para impedir que una fuerza aplicada exceda de una fuerza requerida para perforar una capa de epitelio pigmentario retiniano de un ojo; y
- 15 una cámara acoplada a una extremidad proximal del tubo interior, estando la cámara configurada para recibir un fluido que contiene agentes terapéuticos inyectables desde la punta perforante; y
- en donde el sistema de control permite a un usuario mantener una posición del dispositivo manual con relación a la retina y activar una inyección de una parte del fluido a través del tubo interior a la retina.
- 20 17.- El sistema de tratamiento retiniano de la reivindicación 16, en donde el sistema de control comprende un interruptor (308) de pie que tiene un pedal (310), comunicando una posición del pedal un parámetro de inyección deseado a la consola a través de un enlace de comunicación entre el sistema de control y el interruptor de pie.
- 18.- El sistema de tratamiento retiniano de la reivindicación 16, en donde el parámetro de inyección deseado es un caudal, una presión o una tensión de desviación.
- 25 19.- El sistema de tratamiento retiniano de la reivindicación 17, en donde una activación del interruptor (308) de pie hace que se inyecte un volumen predeterminado del fluido a la retina.
- 20.- El Sistema de tratamiento retiniano según la reivindicación 19, en donde el volumen predeterminado se establece usando una interfaz proporcionada por la consola.
- 21.- El sistema de tratamiento retiniano de la reivindicación 16, que comprende además un sistema de tomografía de coherencia óptica (TCO) para medir un grosor de la retina.

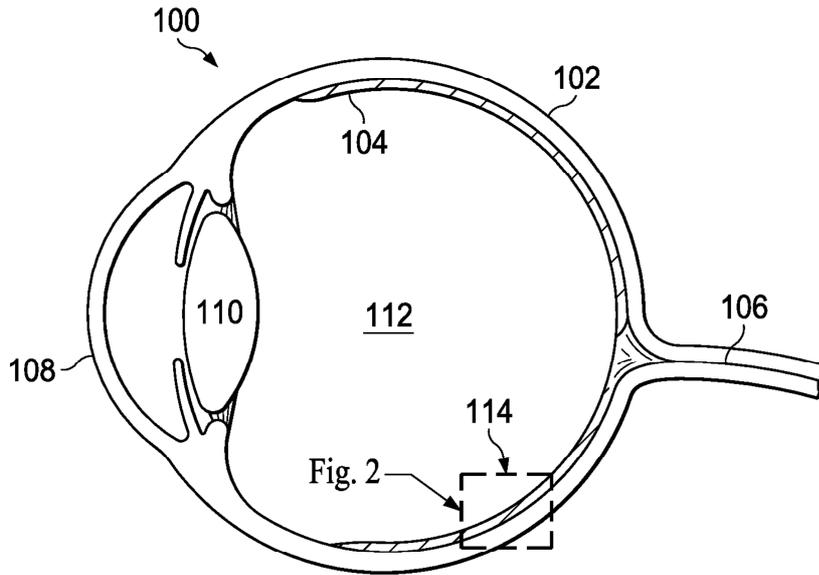


Fig. 1

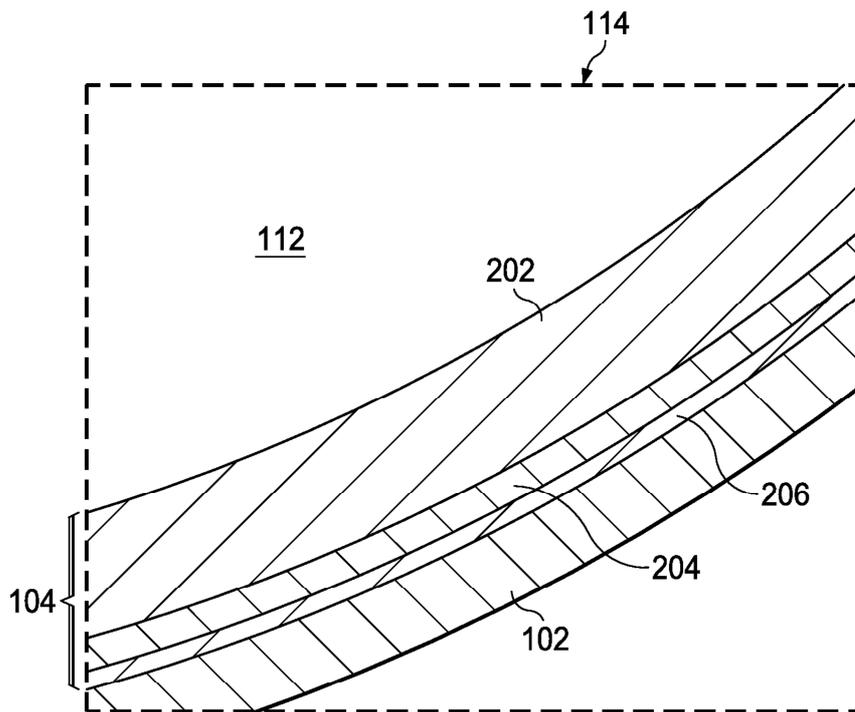
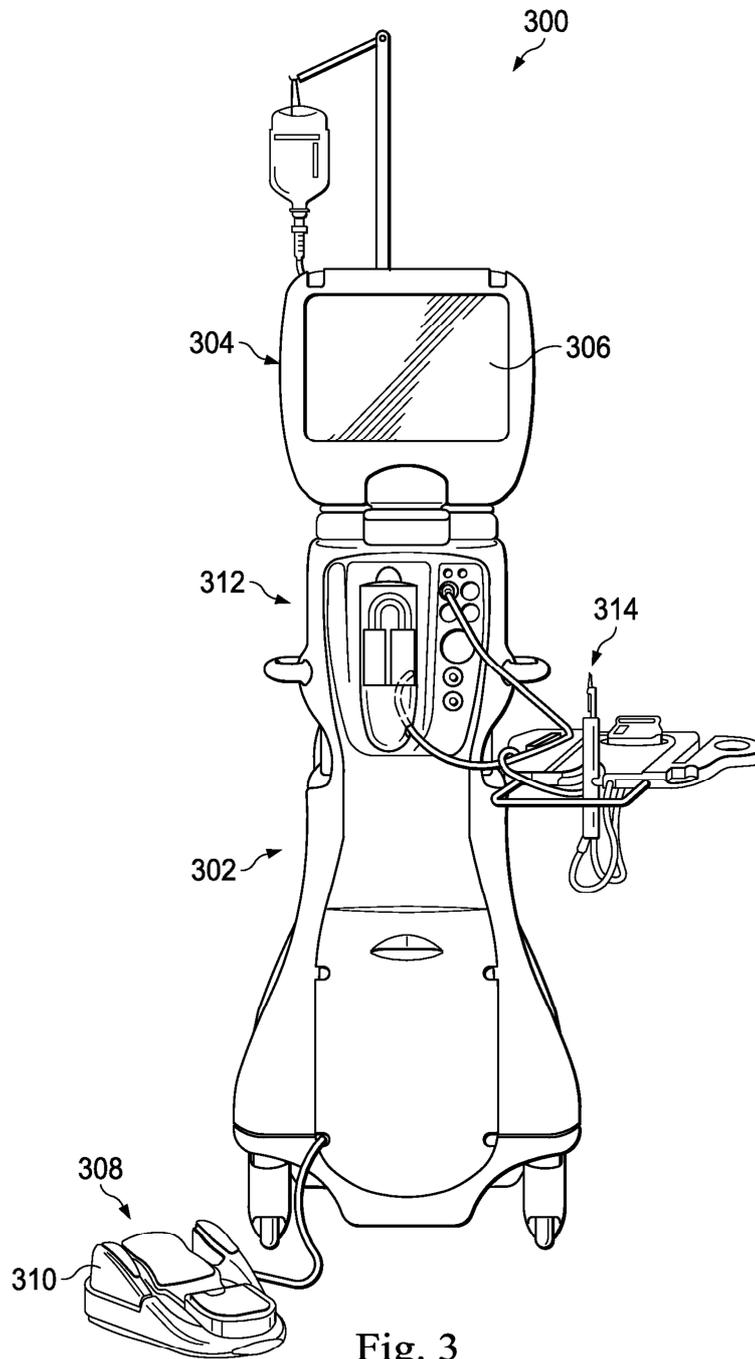


Fig. 2



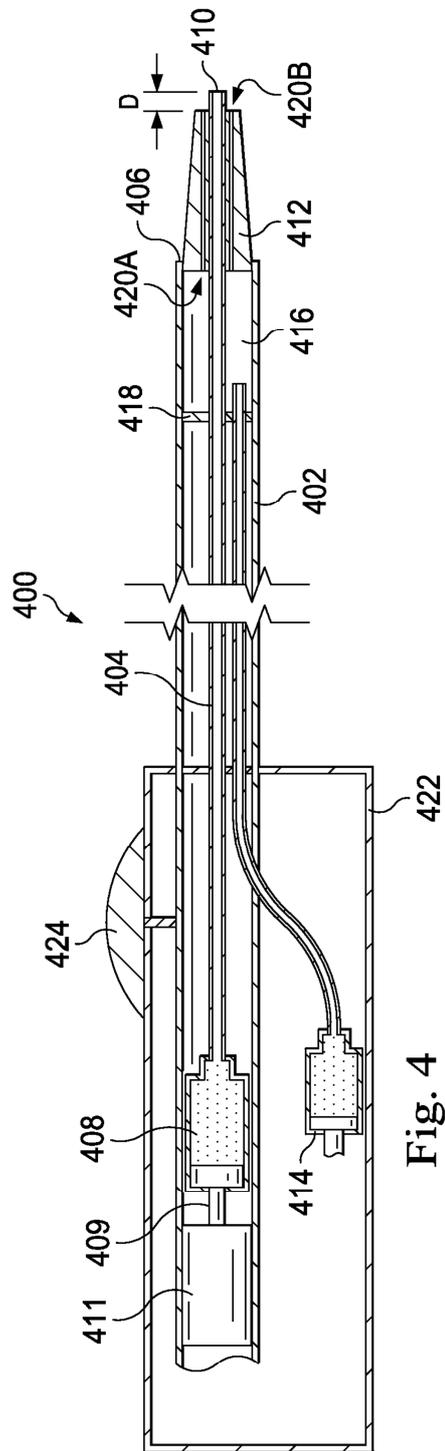


Fig. 4

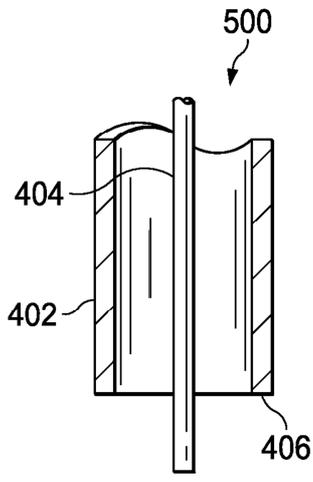


Fig. 5A

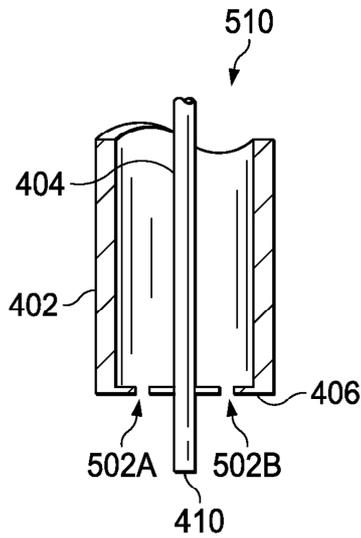


Fig. 5B

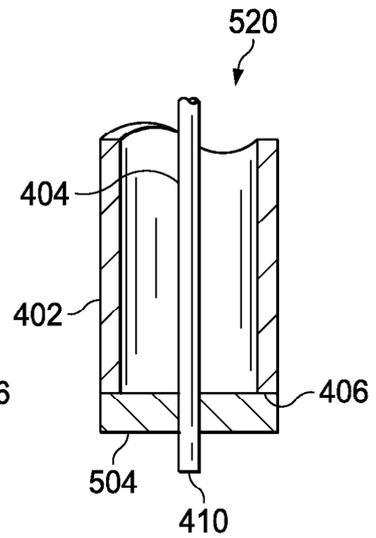


Fig. 5C

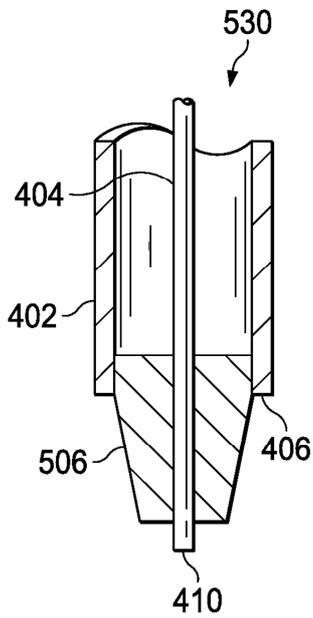


Fig. 5D

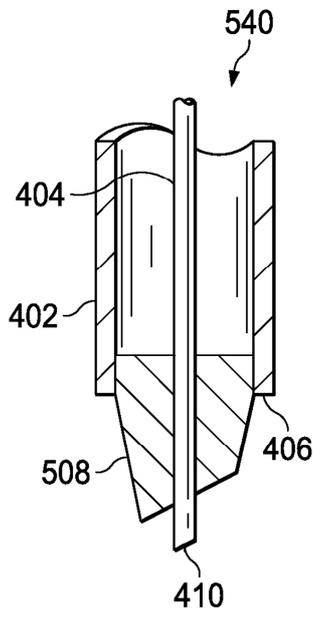


Fig. 5E

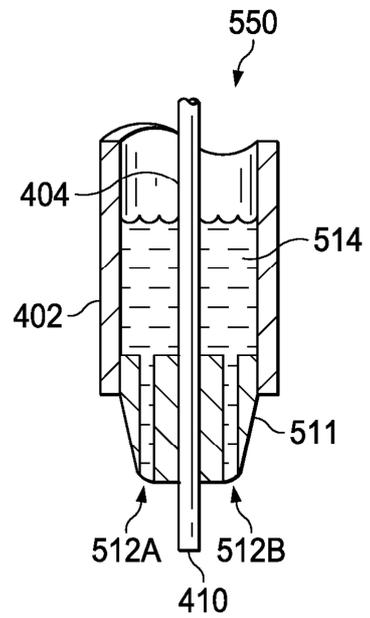
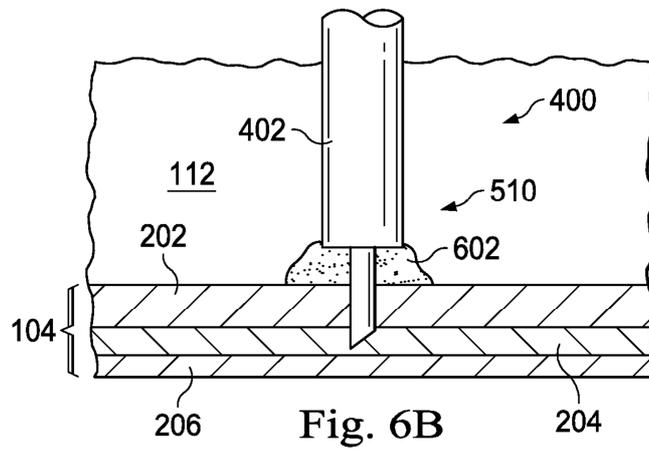
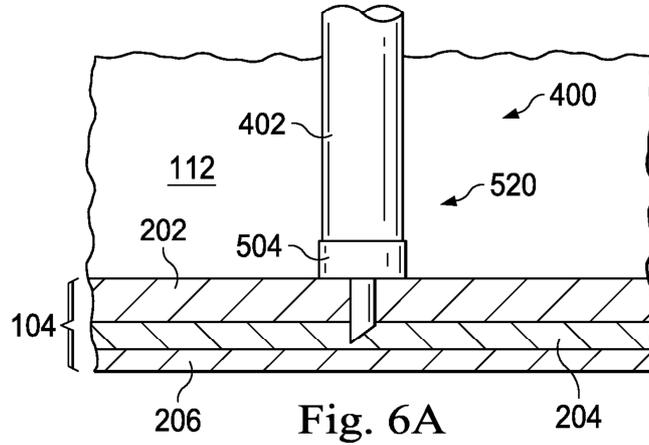
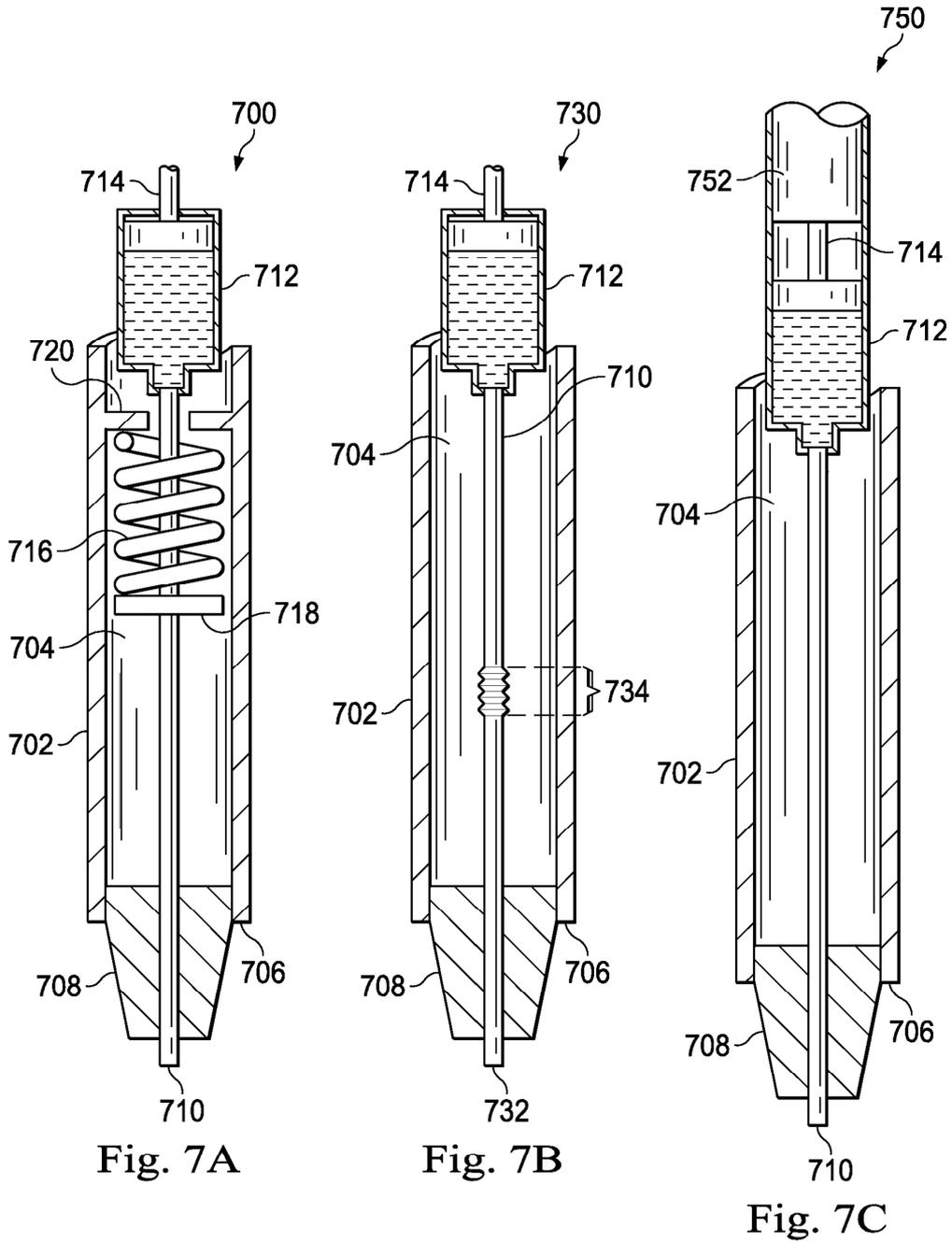


Fig. 5F





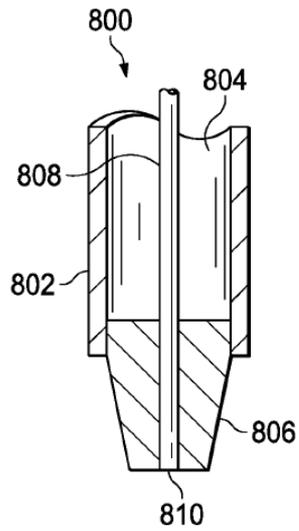


Fig. 8A

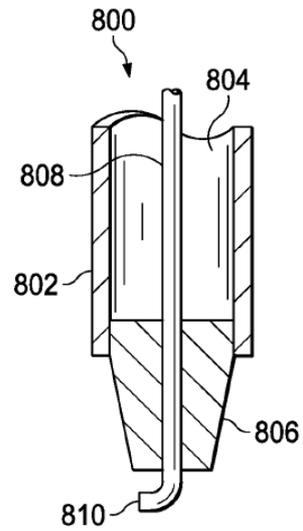


Fig. 8B

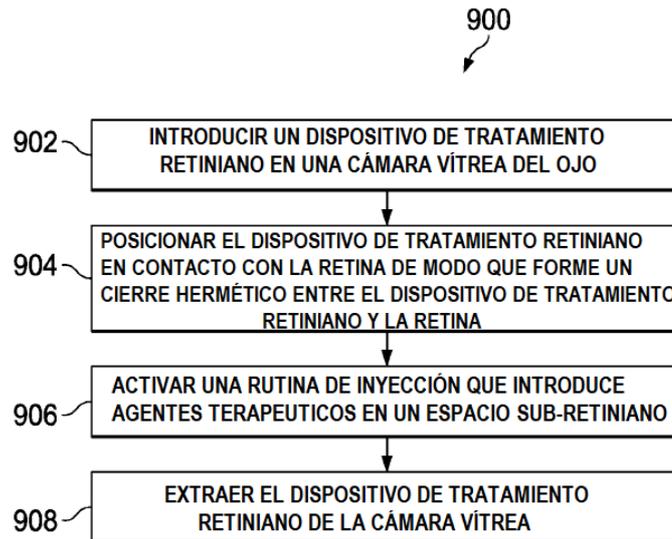


Fig. 9