



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 972 168**

⑮ Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61F 9/008 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2014 PCT/US2014/032056**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160884**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014 E 14720436 (6)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023 EP 2978393**

⑮ Título: **Implante oftálmico para administración de sustancias terapéuticas**

⑩ Prioridad:

28.03.2013 US 201361806267 P

⑯5 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2024

⑯3 Titular/es:

**FORSIGHT VISION4, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US**

⑯2 Inventor/es:

**ERICKSON, SIGNE;
CAMPBELL, RANDOLPH, E. y
DOUD, DARREN**

⑯4 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 972 168 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

Implante oftálmico para administración de sustancias terapéuticas

5 ANTECEDENTES

[0001] Las enfermedades que afectan la visión se pueden tratar con una variedad de agentes terapéuticos, pero la administración de fármacos al ojo sigue siendo un desafío. Las inyecciones terapéuticas a través del ojo pueden ser dolorosas, implicar algún riesgo de infección, hemorragia y desprendimiento de retina. Dependiendo de la 10 frecuencia, las inyecciones intraoculares pueden llevar mucho tiempo tanto para el paciente como para el médico. En consecuencia, al menos en algunos casos, el fármaco puede administrarse con menos frecuencia que la prescrita, lo que da como resultado un beneficio del tratamiento subóptimo. Además, las inyecciones intraoculares en bolo pueden no proporcionar la farmacocinética y farmacodinámica ideales. Una inyección en bolo de fármaco en el humor vítreo de un paciente puede dar como resultado una concentración máxima de fármaco varias veces mayor que la cantidad 15 terapéutica deseada y luego antes de que el paciente pueda obtener la siguiente inyección caer a una concentración de fármaco que está muy por debajo de la eficacia terapéutica. El documento WO-A2-2012/019136 describe dispositivos que pueden implantarse en un ojo para proporcionar fluido terapéutico al ojo.

RESUMEN

[0002] La invención se establece en la reivindicación independiente y las características preferibles se establecen en las reivindicaciones dependientes. En un aspecto, se describe un dispositivo terapéutico implantable para tratar a un paciente. El dispositivo incluye una carcasa rellenable hueca para su implantación dentro del segmento posterior de un ojo a través de una penetración en la esclerótica del ojo. La carcasa tiene una región de extremo 20 proximal. Una estructura de retención proximal sobresale hacia afuera desde la región de extremo proximal y tiene una abertura de la porción de acceso. Una barrera penetrable está colocada al menos en parte dentro de la abertura de la porción de acceso y está configurada para ser penetrada repetidamente. Una estructura porosa rígida se coloca dentro de una región de la carcasa lejos de la abertura de la porción de acceso. Una cámara de depósito se extiende a lo largo de un eje entre la barrera penetrable y la estructura porosa. La cámara de depósito incluye un volumen 25 dimensionado para administrar cantidades terapéuticas de un agente terapéutico al ojo durante un periodo de tiempo prolongado. La abertura de la porción de acceso se abre a la cámara del depósito. Una cubierta está acoplada a al menos una superficie superior de la estructura de retención proximal.

[0003] Además, según la presente invención, la barrera penetrable se premoldea con material blando de alta 30 resistencia y tiene una región superior que tiene un primer diámetro y una región distal que tiene un segundo diámetro, la abertura de la porción de acceso de la carcasa dentro de la cual se coloca la barrera penetrable tiene un tercer diámetro, donde cada uno del primer diámetro y el segundo diámetro es mayor que el tercer diámetro.

[0004] En algunas variaciones, uno o más de los siguientes pueden incluirse opcionalmente en cualquier 40 combinación factible en los procedimientos, aparatos, dispositivos y sistemas anteriores.

[0005] La abertura de la porción de acceso puede ser sobremoldeada por la cubierta. La cubierta puede encapsular y unir la estructura de retención proximal y una superficie superior de la barrera penetrable puede posicionarse dentro de la abertura de la porción de acceso. La cubierta puede encapsular y unirse a al menos una 45 superficie superior de la estructura de retención proximal. La cubierta puede encapsular y unirse a una superficie inferior de la estructura de retención proximal. La cubierta puede mantener un sello del volumen de la cámara del depósito. La cubierta y la estructura de retención proximal pueden tener el mismo perfil de forma. La cubierta y la barrera penetrable pueden configurarse para volver a sellarse después de la penetración de la cámara del depósito. La estructura de 50 retención proximal puede incluir uno o más orificios pasantes. El dispositivo puede incluir además un anclaje colocado dentro de la abertura de la porción de acceso y en contacto con al menos una porción de la barrera penetrable.

[0006] Más detalles de los dispositivos, sistemas y procedimientos se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. Otras características y ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0007] Estos y otros aspectos se describirán ahora en detalle con referencia a los siguientes dibujos. En términos generales, las figuras no están a escala en términos absolutos o comparativamente, sino que tienen fines 60 ilustrativos. Además, la ubicación relativa de las características y los elementos se puede modificar con el fin de lograr una claridad ilustrativa.

La Figura 1 es una vista esquemática en sección transversal de una porción del ojo humano, útil para comprender la invención reivindicada;

65 La Figura 2 es una vista esquemática en sección transversal de una porción del ojo humano que tiene una

- implementación de un dispositivo terapéutico implantado en la misma, útil para comprender la invención reivindicada;
- La Figura 3A es una vista en perspectiva explosionada de una implementación de un dispositivo terapéutico;
- Las Figuras 3B-3C son vistas laterales en despiece ordenado del dispositivo terapéutico de la Figura 3A;
- 5 Las Figuras 3D-3E son vistas superior e inferior, respectivamente, del dispositivo terapéutico de la Figura 3A;
- La Figura 3F es una vista lateral en sección transversal del dispositivo terapéutico de la Figura 3A;
- Las Figuras 4A-4B son vistas en perspectiva y en sección transversal parcial, respectivamente, de una implementación de un dispositivo terapéutico;
- 10 La Figura 5 es una vista parcial en sección transversal lateral de una implementación de un dispositivo terapéutico;
- La Figura 6 es una vista parcial en sección transversal lateral de una implementación de un dispositivo terapéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] En esta invención se describen dispositivos implantables, sistemas y procedimientos de uso para la 15 administración de uno o más productos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades. Los dispositivos y sistemas descritos en esta invención pueden administrar agentes terapéuticos a regiones y estructuras seleccionadas del cuerpo durante una variedad de períodos de tiempo.

[0009] Los dispositivos descritos en esta invención tienen porciones de acceso penetrables mejoradas para la 20 inyección repetida y el tratamiento e implantación a largo plazo del dispositivo.

ANATOMÍA DEL OJO

[0010] La Figura 1 es una vista esquemática en sección transversal de una porción del ojo humano que muestra 25 la cámara anterior, la cámara posterior y el cuerpo vítreo del ojo. El ojo 10 es generalmente esférico y está cubierto en el exterior por la esclerótica 24. La retina 26 reviste el segmento posterior interior del ojo 10 e incluye la mácula 32. La retina 26 registra la luz y envía señales al cerebro a través del nervio óptico. La mayor parte del ojo 10 está llena y 30 sostenida por el cuerpo vítreo (humor vítreo) 30, una sustancia transparente, gelatinosa, dispuesta entre el cristalino 22 y la retina 26. El cristalino elástico 22 está ubicado cerca de la parte frontal del ojo 10. El cristalino 22 proporciona un ajuste del enfoque y está suspendido dentro de una bolsa capsular del cuerpo ciliar 20, que contiene los músculos que 35 cambian la longitud focal del cristalino 22. Un volumen delante del cristalino 22 es dividido en dos por el iris 18, que controla la abertura del cristalino 22 y la cantidad de luz que golpea la retina 26. La pupila es un orificio en el centro del iris 18 a través del cual pasa la luz que entra anteriormente. El volumen entre el iris 18 y el cristalino 22 es la cámara posterior. El volumen entre el iris 18 y la córnea 12 es la cámara anterior. Ambas cámaras están llenas de un líquido transparente conocido como humor acuoso.

[0011] La córnea 12 se extiende y se conecta con la esclerótica 24 en una ubicación llamada limbo 14 del ojo. La conjuntiva 16 del ojo está dispuesta sobre la esclerótica 24 y la cápsula de Tenon (no mostrada) se extiende entre la conjuntiva 16 y la esclerótica 24. El ojo 10 también incluye una capa de tejido vascular llamada coroides 28 que está 40 dispuesta entre una porción de la esclerótica 24 y la retina 26. El cuerpo ciliar 20 es continuo con la base del iris 18 y se divide anatómicamente en pars plica y pars plana, un área plana posterior de aproximadamente 4 mm de largo. La región pars plana 25 es un ejemplo de una región del ojo adecuada para la colocación y retención de los dispositivos descritos en esta invención. El ojo 10 puede comprender una inserción del tendón del músculo recto superior para 45 acoplar la esclerótica 24 del ojo al músculo recto superior. Los dispositivos descritos en esta invención se pueden colocar en muchas ubicaciones de la región pars plana 25, por ejemplo, lejos del tendón del músculo recto superior y una o más posterior al tendón, anterior al tendón, debajo del tendón, o con colocación nasal temporal del dispositivo terapéutico.

[0012] La Figura 2 muestra una implementación del dispositivo terapéutico 100 implantado en la región pars 50 plana 25. El dispositivo 100 puede colocarse para extenderse desde la región pars plana 25 a través de la esclerótica 24 hacia el segmento posterior del ojo, incluido el cuerpo vítreo 30, para liberar el agente terapéutico en el cuerpo vítreo 30. El dispositivo terapéutico 100 puede incluir una estructura de retención proximal 120, tal como una protuberancia lisa en una región de extremo proximal del dispositivo 100, configurada para su colocación a lo largo de la esclerótica 24. En algunas implementaciones, la estructura de retención 120 puede colocarse debajo de la 55 conjuntiva 16 de modo que la conjuntiva 16 pueda cubrir el dispositivo terapéutico y proteger el dispositivo terapéutico 100. Cuando el agente terapéutico se inserta o inyecta en el dispositivo 100, la conjuntiva 16 se puede levantar, sufrir una incisión o perforación con una aguja para acceder al dispositivo terapéutico 100.

IMPLANTES

[0013] En una primera implementación y como se muestra en las Figuras 3A-3F, el dispositivo 100 incluye una 60 carcasa 130, una barrera penetrable 140 y una estructura porosa 150. La carcasa 130 es una carcasa rellenable rígida y hueca para su implantación dentro de una cámara interior del ojo, tal como el segmento posterior de un ojo a través de una penetración en la esclerótica del ojo. La carcasa 130 tiene una región de extremo proximal y una región de extremo distal. La carcasa 130 tiene una superficie interior que define, al menos en parte, una cámara de depósito 160

para contener un material o agente(s) terapéutico(s) (véase la Figura 3F). La barrera penetrable 140 se coloca dentro de una región de extremo proximal de la carcasa 130, tal como dentro de una abertura 180 en una porción de acceso del dispositivo que conduce a una cámara de depósito 160 del dispositivo. La estructura porosa 150 se coloca dentro de otra región de la carcasa 130 a una distancia de la barrera penetrable 140, tal como dentro de una abertura 152 que sale de la cámara de depósito 160 del dispositivo. La estructura porosa 150 se coloca cerca de una región de extremo distal de la carcasa 130 opuesta a la ubicación de la barrera penetrable más proximal 140. La cámara de depósito 160 puede tener un volumen dimensionado para suministrar cantidades terapéuticas de agente terapéutico al ojo durante un periodo de tiempo prolongado y la estructura porosa 150 puede configurarse para liberar el agente terapéutico contenido dentro de la cámara de depósito 160 durante el periodo de tiempo prolongado. La carcasa 130 incluye una estructura de retención 120 que sobresale hacia afuera desde la región de extremo proximal de la carcasa 130. La abertura de la porción de acceso 180 es una abertura en el dispositivo 100 que se extiende dentro de la cámara del depósito 160. La barrera penetrable 140 se coloca, al menos en parte, dentro de la abertura de la porción de acceso 180 de modo que forme un sello con la región del extremo proximal de la carcasa 130. Como se describirá con más detalle a continuación, los dispositivos descritos en esta invención también pueden incluir una cubierta 110 acoplada a al menos una región del dispositivo, tal como la estructura de retención 120. La cubierta 110 puede cubrir, recubrir, tapar, encapsular, unir o acoplar de otro modo al menos la barrera penetrable 140 del dispositivo. La cubierta 110 puede configurarse para mejorar la integridad de la barrera penetrable 140 y su acoplamiento de sellado dentro de la abertura de la porción de acceso 180 para la inyección repetida y la implantación a largo plazo.

20 **[0014]** De nuevo con respecto a las Figuras 3A-3F y como se mencionó anteriormente, una región de extremo distal de la carcasa 130 puede incluir otra abertura 152, por ejemplo, opuesta a la abertura de la porción de acceso proximal 180 en la cámara de depósito 160, que se extiende entre el interior de la cámara de depósito 160 fuera de la carcasa 130. La estructura porosa 150 puede acoplarse o colocarse, al menos en parte, dentro de la abertura 152. Debe apreciarse que la estructura porosa 150 puede acoplarse o colocarse dentro de otras regiones además de la 25 región de extremo distal de la carcasa 130. La estructura porosa 150 puede fijarse dentro de una abertura 152 en el extremo distal de la carcasa 130, por ejemplo, con pegamento u otro(s) material(es). Alternativamente o en combinación, el extremo distal de la carcasa 130 puede incluir un diámetro interior dimensionado para recibir la estructura porosa 150, y la carcasa 130 puede incluir un tope para colocar la estructura porosa 150 en una ubicación predeterminada en el extremo distal para definir un tamaño predeterminado de la cámara de depósito 160.

30 **[0015]** Todavía con respecto a las Figuras 3A-3F, la cámara de depósito 160 dentro de la carcasa 130 del dispositivo 100 puede extenderse a lo largo del eje 100A entre la barrera penetrable 140 colocada proximalmente dentro de la abertura de la porción de acceso 180 hasta la ubicación de la estructura porosa 150. Formulaciones terapéuticas inyectadas en el dispositivo 100 pueden liberarse desde la cámara de depósito 160 de acuerdo con el 35 volumen de la cámara de depósito 160 y una característica de liberación o índice de velocidad de liberación de la estructura porosa 150. El volumen de la cámara de depósito 160 puede dimensionarse para suministrar cantidades terapéuticas de un agente terapéutico al ojo durante un periodo de tiempo prolongado. El volumen de la cámara de depósito 160 puede determinarse sustancialmente por un área de sección transversal interior de la carcasa 130, tal como la distancia entre la barrera penetrable proximal 140 y la estructura porosa 150. El índice de velocidad de 40 liberación (RRI - *release rate index*) se puede usar para determinar la liberación del agente terapéutico del dispositivo 100. RRI abarca (PA/FL) donde P comprende la porosidad, A comprende un área efectiva, F comprende un parámetro de ajuste de curva correspondiente a una longitud efectiva y L comprende una longitud o espesor de la estructura porosa 150. Se pueden encontrar detalles adicionales con respecto a las características de liberación de la estructura porosa 150 que se pueden utilizar en los diversos dispositivos descritos en esta invención, por ejemplo, en 45 la publicación PCT N.º WO 2012/065006.

[0016] La carcasa 130 puede tener una dimensión tal que su longitud generalmente exceda su ancho o diámetro. La carcasa 130 puede tener un diámetro dimensionado dentro de un intervalo, por ejemplo, de al menos 50 aproximadamente 0,5 mm a al menos aproximadamente 4 mm, de al menos aproximadamente 1 mm a al menos aproximadamente 3 mm. En algunas implementaciones, el diámetro de la carcasa 130 en su punto más ancho puede ser de aproximadamente 2 mm, por ejemplo. La carcasa 130 puede tener una longitud dimensionada para extenderse desde la conjuntiva 16 hasta el cuerpo vítreo 30 a lo largo del eje 100A para liberar el agente terapéutico en el cuerpo vítreo 30. La carcasa 130 puede tener una longitud dimensionada dentro de un intervalo, por ejemplo, de al menos 55 aproximadamente 2 mm a al menos aproximadamente 14 mm, de al menos aproximadamente 4 mm a al menos aproximadamente 10 mm. En algunas implementaciones, la longitud de la carcasa 130 puede ser de aproximadamente 7 mm, por ejemplo. Las dimensiones anteriores se proporcionan como dimensiones de ejemplo y no pretenden ser limitantes. Debe apreciarse que debe considerarse una variedad y combinación de dimensiones en esta invención.

[0017] La carcasa 130 y la cámara de depósito 160 pueden tener cada una (aunque no necesariamente ambas) 60 una forma de sección transversal elíptica u ovalada, por ejemplo. Esta elongación del dispositivo a lo largo de una dirección puede permitir un aumento del fármaco en la cámara de depósito 160 con una disminución de la interferencia en la visión, por ejemplo, ya que el eje mayor de la elipse puede alinearse sustancialmente con la circunferencia de la región pars plana 25 del ojo que se extiende sustancialmente alrededor de la córnea 12 del ojo, y el eje menor de la elipse puede alinearse radialmente con el ojo para disminuir la interferencia con la visión a medida que el eje corto de 65 la elipse se extiende hacia el eje óptico del ojo correspondiente a la línea de visión del paciente a través de la pupila.

Aunque se hace referencia a una sección transversal elíptica u ovalada, se pueden utilizar muchos tamaños y formas de sección transversal, tales como rectangular con una dimensión corta que se extiende hacia la pupila del ojo y la dimensión larga que se extiende a lo largo de la pars plana del ojo.

5 **[0018]** Una o más regiones de la carcasa 130 de los dispositivos descritos en esta invención pueden estar formadas por un material biocompatible sustancialmente rígido. En algunas implementaciones, las paredes de la carcasa 130 que incluyen al menos la estructura de retención proximal 120 hasta e incluyendo la estructura porosa 150 son sustancialmente rígidas, de modo que la cámara de depósito 160 tiene un volumen sustancialmente constante cuando el agente terapéutico se libera desde el dispositivo para mantener un perfil de velocidad de liberación estable, 10 por ejemplo, cuando el paciente se mueve. La cámara de depósito 160 puede permanecer sustancialmente rígida y tener un volumen sustancialmente constante incluso durante la inyección del agente terapéutico en el dispositivo, por ejemplo, un dispositivo ya implantado en el ojo.

15 **[0019]** Una o más regiones de la carcasa 130, una o más regiones de la estructura de retención 120, así como otras porciones de los dispositivos descritos en esta invención, solos o en combinación, pueden estar formados por uno o más de muchos materiales biocompatibles que incluyen, entre otros, materiales tales como acrilatos, polimetilmetacrilato, siloxanos, metales, acero inoxidable de titanio, policarbonato, poliéster éter cetona (PEEK), polietileno, tereftalato de polietileno (PET), poliimida, poliamida-imida, polipropileno, polisulfona, poliuretano, fluoruro de polivinilideno, polifenileno polifenilsulfona o PT-FE, y otros. Alternativamente o en combinación, una o más 20 porciones de los dispositivos descritos en esta invención, tal como la carcasa 130, se pueden formar al menos en parte a partir de un material ópticamente transmisible de tal manera que la carcasa 130 puede ser translúcida o transparente, de tal manera que cuando el dispositivo 100 se carga con agente terapéutico la cámara de depósito 160 se puede visualizar fuera del paciente antes de la implantación, por ejemplo, cuando se inyecta con una formulación de agente terapéutico antes de la implantación en el consultorio del médico. Esta visualización del depósito 160 puede ser útil 25 para asegurar que el médico o asistente tratante llene adecuadamente el depósito 160 con agente terapéutico antes de la implantación. Por ejemplo, la transparencia puede permitir la visualización, por ejemplo, usando un oftalmoscopio indirecto, del contenido de la cámara de depósito 160 de un dispositivo implantado, lo que permite confirmar que no hay aire atrapado en el dispositivo y/o verificar la claridad del contenido del dispositivo. Una apariencia turbia, por ejemplo, puede indicar que se ha producido algún grado de contaminación, microbiana o de otro tipo. Los materiales 30 biocompatibles y ópticamente transmisivos pueden incluir uno o más de acrilato, poliacrilato, metacrilato de metilo, polimetacrilato de metilo (PMMA), poliacarbonato, vidrio o siloxano.

35 **[0020]** La estructura porosa 150 puede comprender uno o más de un elemento de control de liberación, un mecanismo de control de liberación, una membrana permeable, una membrana semipermeable, un material que tiene al menos un orificio dispuesto en el mismo, canales formados en un material rígido, canales rectos, nanocanales, nanocanales grabados en un material rígido, orificios perforados con láser, nanocanales grabados con láser, un canal capilar, una pluralidad de canales capilares, uno o más canales tortuosos, material sinterizado, material rígido sinterizado, vidrio sinterizado, cerámica sinterizada, metal sinterizado, microcanales tortuosos, nanopartículas sinterizadas, una espuma de celda abierta o un hidrogel tal como un hidrogel de celda abierta. Las estructuras porosas 40 consideradas en esta invención se describen en las Patentes de EE. UU. N.º 8.399.006; Patente de EE. UU. N.º 8.623.395; Publicación PCT N.º WO2012/019136; Publicación PCT N.º WO2012/019047; y la Publicación PCT N.º WO 2012/065006.

45 **[0021]** De nuevo con respecto a las Figuras 3A-3F y como se mencionó anteriormente, la estructura de retención 120 sobresale hacia afuera desde la región del extremo proximal de la carcasa 130. Al menos una primera superficie de la estructura de retención 120 puede configurarse para entrar en contacto con la esclerótica 24 y, en algunas implementaciones, puede configurarse para entrar en contacto con la conjuntiva 16 en al menos una segunda superficie de la estructura de retención 120. Por ejemplo, al menos una porción de la parte inferior de la estructura de 50 retención 120 puede entrar en contacto con la esclerótica 24 y al menos una porción de la parte superior de la estructura de retención 120 puede entrar en contacto con la conjuntiva 16. En algunas implementaciones, la estructura de retención 120 puede configurarse para entrar en contacto con la esclerótica 24 de modo que la estructura de retención 120 esté al menos parcialmente incrustada dentro del espesor de la esclerótica 24 y no necesariamente se asiente sobre una superficie superior de la esclerótica o la conjuntiva.

55 **[0022]** La estructura de retención 120 puede incluir una porción estrechada 121 y una porción embrizada más ancha 122 que se extiende proximalmente desde la porción estrechada 121. La porción estrechada 121 puede tener una sección transversal dimensionada para encajar en una incisión alargada o una punción a través de la región pars plana 25 sin causar la separación del tejido cerca de cada extremo de la incisión. Por ejemplo, se puede hacer una incisión con un dispositivo que tiene una cuchilla recta y plana, por ejemplo, una cuchilla de 3,2 mm. La penetración 60 de la esclerótica con dicha cuchilla puede resultar en tejido escleral expuesto que puede necesitar ser sellado (por ejemplo, 6,4 mm o 2 x 3,2 mm). Una región transversal de un implante posicionado dentro de la región cortada de la esclerótica, por ejemplo, que tiene un perímetro de 6,4 mm y un diámetro de aproximadamente 2 mm, podría abrir la herida de tal manera que habría vacíos relativamente grandes a cada lado del dispositivo, por ejemplo, aproximadamente 2,2 mm entre cada lado del dispositivo y los aspectos más alejados de la esclerótica expuesta. 65 Estos vacíos pueden provocar que porciones cortadas de la esclerótica permanezcan expuestas y sin sellar. La

geometría de la porción estrechada 121 de los dispositivos descritos en esta invención puede diseñarse para minimizar la longitud del tejido escleral cortado que permanece expuesto y/o no sellado.

[0023] La porción estrechada 121 puede tener una primera distancia en sección transversal, o un primer ancho dimensional, y una segunda distancia en sección transversal, o un segundo ancho dimensional, donde la primera distancia en sección transversal es mayor que la segunda distancia en sección transversal proporcionando a la porción estrechada 121 un perfil de sección transversal alargado. La sección transversal alargada de la porción estrechada 121 puede dimensionarse de muchas maneras para ajustarse a la incisión. La sección transversal alargada puede tener una primera dimensión más larga que una segunda dimensión y puede tener una o más de muchas formas tales como 5 hendidura dilatada, ranura dilatada, lentoide, ovalada, ovoide o elíptica. También debe apreciarse que la porción estrechada 121 puede tener otras formas de sección transversal, por ejemplo, una forma circular, si se desea. La forma de hendidura dilatada y la forma de hendidura dilatada pueden corresponder a la forma que asume el tejido escleral cuando se corta y dilata. La forma lentoide puede corresponder a una forma de lente biconvexa. La sección transversal alargada de la porción estrechada 121 puede incluir una primera curva a lo largo de un primer eje y una 10 segunda curva a lo largo de un segundo eje que es diferente de la primera curva. La porción estrechada 121 puede dimensionarse y configurarse para recibir la esclerótica 24 tras la implantación en el ojo 10 cuando la porción embrizada 122 se coloca entre la esclerótica 24 y la conjuntiva 16 y el extremo distal de la carcasa 130 se extiende 15 hacia el cuerpo vítreo 30.

20 **[0024]** La porción embrizada 122 de la estructura de retención 120 puede incluir una primera distancia transversal y una segunda distancia transversal. La primera distancia a través puede ser mayor que la segunda distancia a través (véanse las Figuras 3B y 3C, por ejemplo). La primera distancia transversal puede dar como resultado que la porción embrizada 122 tenga un diámetro mayor que el diámetro más grande de la carcasa 130 (véase, por ejemplo, la Figura 3B), mientras que la segunda distancia transversal puede dar como resultado que la 25 porción embrizada 122 tenga un diámetro igual o menor que el diámetro más grande de la carcasa 130 (véase, por ejemplo, la Figura 3C). La porción embrizada 122 puede tener una variedad de formas, tales como rectangular, cuadrada, ovalada, elíptica, circular, de lágrima, poligonal u otra forma. La porción embrizada 122 puede formarse como una protuberancia lisa configurada para su colocación a lo largo de una porción de la esclerótica 24. En algunas implementaciones, la porción embrizada 122 se coloca debajo de la conjuntiva 16, de modo que la conjuntiva 16 cubra 30 y proteja el dispositivo 100. La porción embrizada 122 puede comprender un material translúcido de modo que el médico pueda visualizar el tejido debajo de la porción embrizada 122 para evaluar al paciente y disminuir la apariencia del dispositivo 100 cuando se implanta.

35 **[0025]** Como se mencionó anteriormente, la barrera penetrable 140 se coloca, al menos en parte, dentro de la abertura de la porción de acceso 180 que sella la cámara de depósito 160 en una región de extremo proximal del dispositivo 100. La barrera penetrable 140 puede ser un tabique configurado para recibir y ser penetrado repetidamente por un objeto afilado, tal como una aguja para la inyección del agente terapéutico en la cámara de depósito 160. La barrera penetrable 140 puede configurarse para resellarse cuando se retira el objeto afilado. La barrera penetrable 140 es un material blando premoldeado de alta resistencia. En algunas implementaciones, la barrera penetrable 140 puede 40 formarse a partir de uno o más materiales elásticos como siloxano, caucho u otro elastómero de silicona de moldeo por inyección de líquido como NUSIL MED-4810 (NuSil Silicone Technology, Carpinteria, CA). En algunas implementaciones, la barrera penetrable 140 puede incluir un material opaco y/o un material coloreado de modo que pueda ser visualizado por el médico tratante.

45 **[0026]** La inyección repetida, así como la implantación a largo plazo del dispositivo 100, pueden afectar la integridad de la barrera penetrable 140. Por ejemplo, la inyección repetida a través de la barrera penetrable 140 puede dañar al menos parcialmente el dispositivo y afectar negativamente el sellado entre las superficies interiores de la carcasa 130, la estructura de retención 120 y las superficies externas de la barrera penetrable 140. Además, con el tiempo después de la implantación, la barrera penetrable 140 puede aflojarse con respecto a la carcasa 130. En esta 50 invención se describen características para mejorar la integridad de la barrera penetrable 140, su acoplamiento de sellado con la abertura de la porción de acceso 180 de la carcasa 130 y/o la estructura de retención 120, y la efectividad de la región de acceso para la inyección repetida y la implantación a largo plazo de los dispositivos rellenable descriptos en esta invención.

55 **[0027]** En una implementación y como se muestra mejor en las Figuras 3A-3F, la barrera penetrable 140 se coloca dentro de una región de extremo proximal de la carcasa 130 al menos en parte dentro de una abertura de la porción de acceso 180. Como tal, la forma general de la superficie externa de la barrera penetrable 140 puede corresponder generalmente a la forma de la(s) superficie(s) cerca de la abertura de la porción de acceso 180 contra la cual la barrera penetrable 140 entra en contacto para acoplarse y sellarse. Debe apreciarse que los puntos de 60 contacto entre la barrera penetrable 140 y la carcasa 130 pueden variar. La barrera penetrable 140 puede hacer contacto, por ejemplo, contacto de sellado, con al menos una o más superficies o regiones del extremo superior de la cámara de depósito, la carcasa 130, la estructura de retención 120, la porción estrechada 121, la porción embrizada 122, la abertura de la porción de acceso 180 y/o una combinación de las mismas.

65 **[0028]** Como se muestra mejor en las Figuras 3B-3C, la barrera penetrable 140 tiene una región superior 144,

una región media 141 y una región distal 142. Según la invención establecida en la reivindicación 1, la barrera penetrable 140 tiene una región superior 144 que tiene un primer diámetro y una región distal 142 que tiene un segundo diámetro, y la abertura de la porción de acceso 180 de la carcasa 130 dentro de la cual se coloca la barrera penetrable 140 tiene un tercer diámetro, donde cada uno del primer diámetro y el segundo diámetro es mayor que el tercero. La región superior 144 puede dimensionarse para residir dentro y acoplarse con al menos una porción de la porción embrizada 122. La región superior 144 puede formar una superficie superior de la barrera penetrable 140 disponible a través de la abertura de la región de acceso 180 del dispositivo. En algunas implementaciones, la superficie externa de la región superior 144 puede estar biselada para corresponder con la forma y proporcionar un acoplamiento de correspondencia óptima con una superficie interior de la estructura de retención 120 que también puede estar biselada (véase la Figura 3F). El acoplamiento entre la región superior 144 y la abertura de la porción de acceso 180 ayuda a formar un sello y a retener la barrera penetrable 140 dentro de la abertura de la porción de acceso 180. La región media 141 puede estar dimensionada para residir dentro y acoplarse con una superficie interior de la porción estrechada 121 de la estructura de retención 120. Como tal, la región media 141 puede ser una región de diámetro reducido o formar una "cintura" en la barrera penetrable 140. Alternativamente, la región media 141 puede ser relativamente anular y tener una superficie externa generalmente plana configurada para entrar en contacto con una superficie plana correspondiente que forma la abertura de la región de acceso 180.

[0029] En algunas implementaciones, la región distal 142 puede tener un diámetro que es igual o mayor que la porción estrechada 121 de la estructura de retención 120, de modo que la región distal 142 ayuda a evitar la retirada de la barrera penetrable 140 fuera de la región de acceso 180. Según la invención de la reivindicación 1, la región distal 142 tiene un segundo diámetro, y la abertura de la porción de acceso 180 de la carcasa 130 dentro de la cual se coloca la barrera penetrable 140 tiene un tercer diámetro, y el segundo diámetro es mayor que el tercero. Por ejemplo, la región distal 142 puede tener una o más pestañas, un faldón acampanado, brida, nervadura u otra característica de diámetro ampliado en comparación con las regiones media y/o superior 141, 144 y dimensionada para residir dentro y acoplarse con al menos una porción de la estructura de retención 120 ubicada distal a la porción estrechada 121 y/o una región superior de la cámara de depósito 160, tal como con una pared interior de la carcasa 130. En algunas implementaciones, la brida puede tener una superficie superior configurada para entrar en contacto con una superficie de pared interior cerca del extremo superior de la cámara de depósito 160 que rodea la abertura 180 de la porción de acceso. Las características de la región distal 142 que tienen un diámetro ampliado en comparación con las regiones medias o superiores 144, 141, como la una o más pestañas, también pueden ayudar a formar un sello y retener la barrera penetrable 140 dentro de la abertura de la porción de acceso 180. Por ejemplo, como se muestra mejor en la Figura 3C, la región distal 142 de la barrera penetrable 140 puede incluir una primera pestaña 142a colocada en una primera región de la barrera penetrable 140 y una segunda pestaña 142b colocada en una segunda región de la barrera penetrable 140, tal como un lado opuesto o a una distancia de la primera región. Las pestañas 142a, 142b pueden sobresalir del eje longitudinal 100A proporcionando un diámetro transversal de la barrera penetrable 140 en al menos una dirección que es mayor que el diámetro transversal de la región media 141. El diámetro transversal de la barrera penetrable 140 distal a la región media 141 en al menos una primera dirección puede ser igual a, más o menos que el diámetro transversal de la región superior 144. Debe apreciarse que la región distal 142 puede tener una, dos, tres, cuatro o más pestañas espaciadas alrededor de la pared de la barrera penetrable 140. También debe apreciarse que toda la región distal 142 de la barrera penetrable 140 puede abocinarse lejos del eje longitudinal 100A de la barrera penetrable 140 como se muestra en la Figura 4B para acoplarse mejor a una región superior de la carcasa 130 cerca de la región de acceso 180. En implementaciones adicionales, la región distal 142 de la barrera penetrable 140 puede incluir una brida de un diámetro ampliado. Debe apreciarse que la región distal 142, así como toda la barrera penetrable 140 en sí misma, pueden tener una variedad de formas y características que actúan para mejorar la retención dentro del extremo superior de la cámara de depósito 160. Las características de una implementación de la barrera penetrable 140 se pueden usar en combinación o como alternativa con una o más implementaciones de los dispositivos descritos en esta invención.

[0030] La barrera penetrable 140 se puede adherir dentro del dispositivo 100, por ejemplo, en al menos una porción de la abertura de la porción de acceso 180 de la estructura de retención 120. Alternativamente, la barrera penetrable 140 puede colocarse en una región proximal del dispositivo 100 de manera libre de adhesión y depender de las características de acoplamiento entre la superficie externa de la barrera penetrable 140 con las superficies correspondientes de la abertura de la porción de acceso 180 contra la cual la barrera penetrable 140 se apoya y sella.

[0031] Como se mencionó anteriormente, los dispositivos descritos en esta invención pueden acoplarse a una cubierta 110 que puede configurarse para mejorar la integridad de la barrera penetrable 140 y su acoplamiento de sellado con la abertura de la porción de acceso 180 para la inyección repetida y la implantación a largo plazo. Esto proporciona un beneficio a un dispositivo destinado a implantarse a largo plazo y rellenarse mientras se implanta, tal como los descritos en esta invención. La cubierta 110 puede tapar, recubrir, unir, encapsular, cubrir o acoplarse de otro modo a uno o más componentes de los dispositivos descritos en esta invención. Por ejemplo, al menos una porción de una región de extremo proximal del dispositivo 100, que incluye una o más combinaciones de la superficie superior de la barrera penetrable 140 colocada dentro de la abertura de la porción de acceso 180, una superficie superior de la estructura de retención proximal 120 que incluye la porción embrizada 122, una superficie inferior de la estructura de retención proximal 120 que incluye la porción embrizada 122, la porción estrechada 121 de la estructura de retención 120 y al menos una porción de una superficie externa de la carcasa 130 cerca de la región de extremo

proximal.

[0032] Las Figuras 4A-4B muestran una implementación de un dispositivo donde la abertura de la porción de acceso 180, la barrera penetrable 140 y la estructura de retención 120 pueden ser sobremoldeadas por la cubierta 110 de tal manera que la cubierta 110 puede encapsular y unir la abertura de la porción de acceso 180 y la superficie superior de la barrera penetrable 140 colocada dentro de la abertura de la porción de acceso 180. La cubierta 110 puede encapsular y unirse a al menos una superficie superior de la estructura de retención proximal 120, así como a la superficie inferior de la estructura de retención proximal 120 (véase, por ejemplo, la Figura 4B). La cubierta 110 también puede encapsular la porción embrizada 122 de modo que la cubierta 110 se una a al menos la superficie superior y también a la superficie inferior de la porción embrizada 122. La barrera penetrable 140 puede estar expuesta o ser accesible en una región de extremo proximal. La cubierta 110 puede extenderse a través de toda la región del extremo proximal del dispositivo 100 de modo que se una a la porción embrizada 122 y a la región del extremo proximal de la barrera penetrable 140 colocada en ella. Como tal, la cubierta 110 puede complementar la unión entre la barrera penetrable 140 y las superficies interiores del dispositivo cerca de la abertura de la porción de acceso 180, como dentro de la región embrizada 120 y las superficies interiores de la región del extremo proximal de la carcasa 130. La cubierta 110 puede mantener o ayudar a mantener un sello del volumen de la cámara del depósito. En algunas implementaciones, la cubierta 110 mantiene el sello de la barrera penetrable 140 dentro de la abertura de la porción de acceso 180 de modo que el sello de la cámara de depósito 160 no necesita depender de la unión entre las superficies de la carcasa 130 y las superficies de la barrera penetrable 140. En algunas implementaciones, la cubierta 110 elimina cualquier necesidad de una unión entre la carcasa 130 y la barrera penetrable 140. También se pueden usar ciertos tratamientos de superficie durante la fabricación de los dispositivos descritos en esta invención para mejorar la unión entre varios componentes, que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, agentes de imprimación de unión tales como NUSIL MED 161 u otras técnicas de activación de superficie tales como tratamiento con plasma de las superficies que se van a unir.

[0033] La cubierta 110 y la estructura de retención proximal 120 (o cualquier otra región acoplada a la cubierta 110 tal como la porción embrizada 122), pueden tener perfiles de forma correspondientes. El espesor de la cubierta sobremoldeada 110 puede variar de aproximadamente 0,007" a aproximadamente 0,025". La cubierta 110 puede extenderse más allá del diámetro exterior de la porción embrizada 122 como se muestra mejor en las Figuras 4A y 4B. La cubierta 110 también puede extenderse hacia arriba desde la superficie superior de la porción embrizada 122 y proporcionar un perfil ligeramente más grueso y ligeramente más alto a la porción de acceso debajo de la conjuntiva. Durante la inyección del agente terapéutico en la cámara de depósito 160, la aguja puede extenderse a través de la cubierta 110 a medida que penetra en la barrera 140. La cubierta 110, al igual que la barrera penetrable 140, puede configurarse para volver a sellarse cuando se retira la aguja u otro objeto afilado.

[0034] La estructura de retención proximal 120 puede incluir uno o más orificios pasantes, aberturas, muescas u otras características. De nuevo con respecto a las Figuras 4A-4B, la porción embrizada 122 puede incluir una o más aberturas 125 que se extienden a través de esta. Tras la aplicación de la cubierta 110, las aberturas 125 pueden crear puntales mecánicos del material de cubierta sobremoldeado que se extienden a través de una o más regiones de la porción embrizada 122. Los puntales mecánicos de material de cubierta sobremoldeado pueden proporcionar algún soporte de anclaje, así como facilitar un buen llenado del sobremoldeo. Las aberturas 125 también pueden permitir que se forme una capa delgada y uniforme de material de sobremoldeo en el lado inferior de la porción embrizada 122 u otra región de la estructura de retención durante el sobremoldeo. Debería apreciarse, sin embargo, que los puntales mecánicos del material sobremoldeado pueden formarse por material sobremoldeado que se extiende solo parcialmente a través de las aberturas en la porción embrizada 122. Además, en lugar de las aberturas 125, la porción embrizada 122 puede incluir solo orificios o hendiduras de espesor parcial en la porción embrizada 122. Las hendiduras pueden estar en una superficie externa de la porción embrizada 122, como en las superficies superior y/o inferior de la porción embrizada 122. Las superficies externas de la porción embrizada 122 también pueden texturizarse de manera que el material sobremoldeado de la cubierta 110 pueda penetrar y llenar regiones dentadas adicionales de la porción embrizada 122 para proporcionar un mejor acoplamiento entre la porción embrizada 122 y el material de la cubierta 110.

[0035] La cubierta 110 puede ser un material sobremoldeado de alta dureza tal como una goma de silicona líquida translúcida como MED-4880 o MED-4860 (NuSil Silicone Technology, Carpinteria, CA). La barrera penetrable 140 colocada dentro de la región del extremo proximal de la carcasa 130 puede ser un material blando premoldeado de alta resistencia tal como un elastómero de silicona de moldeo por inyección de líquido tal como MED-4810 (NuSil Silicone Technology, Carpinteria, CA).

[0036] La Figura 5 ilustra otra implementación de un dispositivo que puede incluir, alternativamente o en combinación con la cubierta 110, un anclaje 250 para asegurar la estructura de tabique dentro de la porción de acceso de la carcasa 130. El anclaje 250 puede proporcionar soporte adicional a la barrera penetrable 140, así como proporcionar un sello perimetral y una integridad física adicional útil durante la penetración repetida de la barrera 140 para llenar el dispositivo. En algunas implementaciones, el anclaje 250 puede ser un elemento anular que rodea al menos una porción de la barrera penetrable 140. Una superficie interior del anclaje 250 puede entrar en contacto y rodear al menos una porción de la superficie externa de la barrera penetrable 140. En algunas implementaciones, el

anclaje 250 rodea la región superior 144, la región media 141, la región distal 142 o una combinación de una o más de las regiones superior, media y distal de la barrera penetrable 140. La región superior 144 de la barrera penetrable 140 puede estar biselada de modo que el diámetro externo de la región superior 144 sea más grande que el diámetro externo de la región media 141 de la barrera penetrable 140. De manera similar, la forma de la superficie 5 interior del anclaje 250 puede estar biselada para que se corresponda con la forma de la superficie externa de la barrera penetrable 140. De manera similar, la superficie interior del anclaje 250 puede estar conformada para coincidir con la superficie externa de la región distal 142 de la barrera penetrable 140, que puede ser recta o acampanada o tener una o más pestañas o regiones embriddadas como se describió anteriormente. Además, la superficie externa del anclaje 250 puede tener una geometría que se corresponda con al menos una porción de la geometría de la 10 carcasa 130 en la porción de acceso. Por ejemplo, la superficie externa del anclaje 250 puede acoplarse con una característica de rebaje 252 en el extremo proximal de la carcasa 130. Debe apreciarse que el anclaje 250 puede ser, pero no necesariamente, anular o en forma de anillo. El anclaje 250 puede tener cualquiera de una variedad de formas y puede incluir una o más características que se pueden unir a al menos una región de la barrera penetrable. La 15 superficie exterior del anclaje 250 puede tener cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, pero no se limitan a la forma redondeada como se muestra en la Figura 5, curvilínea tal como ovalada, circular o elíptica, además de tener una forma angular tal como triangular, rectangular u otro número de ángulos. El anclaje 250 puede tener suficiente robustez física para traducirse en una interferencia mecánica segura con los aspectos interiores del dispositivo corporal rígido en el área de la barrera penetrable.

20 **[0037]** La barrera penetrable 140 se puede moldear previamente con un material blando de alta resistencia tal como un elastómero de silicona de moldeo por inyección de líquido tal como MED-4810 (NuSil Silicone Technology, Carpinteria, CA). El anclaje 250 puede estar formado por un material de mayor dureza tal como un caucho de silicona líquido translúcido como MED-4880 (NuSil Silicone Technology, Carpinteria, CA). La barrera penetrable premoldeada 140 puede unirse al anclaje anular 250 creando una única estructura de tabique para su inserción dentro 25 del extremo proximal de la carcasa 130. La barrera penetrable premoldeada 140 y el anclaje 250 pueden unirse entre sí dentro de la carcasa 130 o pueden limitarse fuera del dispositivo y cargarse en posición una vez que se forma una única estructura de tabique. El durómetro más alto del anclaje 250 puede resistir la deformación y crear un bloqueo mecánico que fija la ubicación del tabique en la carcasa 130. La barrera penetrable premoldeada 140 puede aplicar compresión radial al anclaje externo 250 y la carcasa 130 para mantener el rendimiento del sello del tabique. La 30 compresión radial de la barrera penetrable 140 puede fomentar el resellado después de la penetración después del llenado o rellenado de la cámara de depósito, por ejemplo, el resellado de una pista de aguja al retirar la aguja. La compresión radial de la barrera penetrable 140 puede proporcionarse porque la barrera penetrable premoldeada 140 es mayor en dimensión con respecto a la porción de acceso de la carcasa 130 donde está colocada y la porción de acceso de la carcasa 130 está formada por un material más rígido que la barrera penetrable premoldeada 140 más 35 blanda.

[0038] La Figura 6 ilustra una implementación interrelacionada de un dispositivo que puede incluir, alternativamente o en combinación con la cubierta 110, un anclaje 250. Como se describió anteriormente, el anclaje 250 puede asegurar la estructura de tabique dentro de la abertura de la porción de acceso 180 de la carcasa 40 130. El anclaje 250 puede proporcionar un soporte adicional a la barrera penetrable 140, así como proporcionar un sello perimetral y una integridad física adicional. Al igual que con otras implementaciones descritas en esta invención, el anclaje 250 puede ser un elemento anular que rodea al menos una porción de la barrera penetrable 140. Una superficie interior del anclaje 250 puede entrar en contacto y rodear al menos una porción de la superficie externa de la barrera penetrable 140. La superficie interior del anclaje 250 puede tener una forma que corresponda a la superficie 45 externa de la barrera penetrable 140 y la superficie externa del anclaje 250 puede tener una forma que corresponda a la superficie interior de la abertura de la porción de acceso 180 de la carcasa 130, por ejemplo, de modo que se acople a una característica rebajada 252 en el extremo proximal de la carcasa 130. El anclaje 250 puede estar formado por un material de alta dureza para proporcionar un soporte adicional a la barrera penetrable 140, así como proporcionar un sello perimetral y una integridad física adicional como se describió anteriormente. La barrera penetrable 140 puede 50 ser un material premoldeado de baja dureza también como se describió anteriormente. Además, la barrera penetrable 140 puede sobredimensionarse de modo que la barrera penetrable 140 proporcione compresión radial al anclaje 250 para proporcionar un sellado mejorado de la pista de la aguja como se describió anteriormente.

[0039] Como se describió anteriormente, la barrera penetrable 140 puede incluir una región distal 142 que tiene 55 un diámetro acampanado, embriddado o agrandado de otro modo en comparación con la región media 141 y/o la región superior 144 de la barrera penetrable 140. La región distal agrandada 142 puede posicionarse dentro de la abertura de la porción de acceso 180, por ejemplo, donde la abertura de la porción de acceso 180 se abre hacia la cámara de depósito 160 en una región del extremo proximal de la cámara de depósito 160. Como se muestra en la Figura 6, la barrera penetrable 140 también puede incluir un elemento de sellado 254 cerca de su región de extremo distal que 60 está acampanada y/o crea una "falda" dentro de una región de extremo proximal de la cámara de depósito 160. El elemento de sellado 254 puede colocarse en un extremo proximal de la cámara de depósito 160 de la carcasa 130 para proporcionar un sello secundario y para evitar la retirada de la barrera penetrable 140 en una dirección proximal. Debe apreciarse que el elemento de sellado 254 puede ser un elemento separado acoplado a la barrera penetrable 140, por ejemplo, a la región distal 142 de la barrera penetrable 140. Alternativamente, el elemento de 65 sellado 254 puede ser integral con la barrera penetrable 140, como la región de extremo distal acampanada 142 que

se muestra en la Figura 4B. Como tal, el elemento de sellado 254 puede ser un material de baja dureza que sea igual o diferente del material de la barrera penetrable 140. También debe apreciarse que las variaciones descritas anteriormente, como la cubierta 110, también pueden incorporarse con la implementación mostrada en la Figura 6. Debe apreciarse que el uno o más de los componentes descritos en esta invención pueden incluirse opcionalmente 5 en cualquier combinación factible con las diversas implementaciones descritas en esta invención.

[0040] La carcasa 130 puede mecanizarse a partir de una pieza de material, o moldearse por inyección, para formar la estructura de retención 120 que comprende la brida 122 y la porción estrecha alargada 121. Como se describió anteriormente, la barrera penetrable 140 se puede moldear previamente y la cubierta 110 se puede 10 sobremoldear. De manera alternativa, la cubierta 110 se puede premoldear y unir a la barrera penetrable premoldeada 140. La barrera penetrable 140 y la cubierta 110 pueden ser del mismo material y sobremoldearse alrededor de la brida 122 usando un procedimiento de moldeo por inyección de una sola etapa. De manera alternativa, la barrera penetrable 140 o cubierta 110 puede ser de dos materiales diferentes y sobremoldearse alrededor de la brida y curarse en dos etapas independientes. Además, el anclaje 250 y/o el elemento de sellado 254 pueden 15 premoldearse y unirse a la barrera penetrable premoldeada 140. El anclaje 250 y/o el elemento de sellado 254 se pueden moldear en la carcasa y la barrera prepenetrable 140 se puede comprimir en la carcasa y unirse al anclaje 250 y/o el elemento de sellado 254. Alternativamente, el elemento de sellado 254 puede estar formado por una porción acampanada distal de la barrera penetrable premoldeada 140.

20 TERAPÉUTICA

[0041] El llenado inicial del dispositivo 100 con uno o más agentes terapéuticos puede ocurrir antes de la inserción o después de la inserción en el ojo de un paciente. La barrera penetrable 140 así como la cubierta 110, si 25 está presente, se pueden penetrar con una aguja o dispositivo de acceso unido a una jeringa o dispositivo de inyección que contiene agente terapéutico. La cubierta 110 y la barrera penetrable 140 se pueden penetrar durante el llenado y/o recarga de la cámara de depósito 160. La aguja o dispositivo de acceso puede insertarse a través de la barrera penetrable 140 hasta que una abertura distal de la aguja entre en la cámara de depósito 160. El contenido de la jeringa o dispositivo de inyección puede inyectarse en la cámara de depósito 160 y la aguja o dispositivo de acceso puede retirarse de la barrera penetrable 140. La cubierta 110 y la barrera penetrable 140 pueden configurarse para volver a 30 sellarse después de la penetración durante el llenado y/o recarga de la cámara de depósito 160. La barrera penetrable 140 puede volver a sellarse alrededor de la trayectoria creada por la aguja o el dispositivo de acceso al retirarla. El dispositivo 100 también se puede llenar periódicamente con agente terapéutico después de la colocación quirúrgica según sea necesario accediendo al dispositivo implantado 100 y sin necesidad de retirar el dispositivo. La conjuntiva 35 16 puede levantarse o cortarse. Alternativamente, la conjuntiva puede perforarse con la aguja o el dispositivo de acceso utilizado para llenar el dispositivo 100 de tal manera que se realice una sola penetración a través de cada una de la conjuntiva, la cubierta 110 (si está presente) y la barrera penetrable 140. Una vez que la aguja o el dispositivo de acceso se inserta y se ubica a la profundidad adecuada dentro de la cámara del depósito 160, puede tener lugar la inyección de solución terapéutica fresca o el intercambio del contenido del depósito preexistente con solución terapéutica fresca.

40 **[0042]** Los dispositivos terapéuticos descritos en esta invención se pueden implantar en el ojo para tratar el ojo durante el tiempo que sea útil y beneficioso para el paciente. Por ejemplo, el dispositivo puede implantarse durante al menos aproximadamente 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años y hasta de forma permanente durante la vida del paciente. Como alternativa, o en combinación, el dispositivo puede extraerse cuando ya no sea útil o beneficioso para 45 el tratamiento del paciente. En otras implementaciones, el dispositivo puede implantarse durante al menos aproximadamente 4 años a 10 años, por ejemplo, una duración del período de tratamiento para una enfermedad crónica como el edema macular diabético o la degeneración macular relacionada con la edad. El dispositivo puede rellenarse periódicamente en el consultorio del médico con un nuevo agente terapéutico según lo indique la progresión de la enfermedad. Para enfermedades como la degeneración macular relacionada con la edad, el dispositivo se puede 50 llenar con una frecuencia de una vez por semana, quincenal, mensual, bimensual, cada 3 meses, cada 4 a 6 meses, cada 3 a 9 meses, cada 12 meses o cualquier otro período según se indique para tratar una enfermedad.

[0043] Debe apreciarse que una variedad de enfermedades y/o afecciones pueden tratarse con los dispositivos y sistemas descritos en esta invención, por ejemplo: glaucoma, degeneración macular, enfermedad de la retina, 55 vitreoretinopatía proliferativa, retinopatía diabética, uveítis, queratitis, retinitis por citomegalovirus, edema macular cistoide, infecciones virales y adenovirales por herpes simple y otras enfermedades oculares, infecciones oculares (incluyendo, pero no limitado a, infecciones de la piel, párpados, conjuntivas, y/o sistema excretor lagrimal), celulitis orbitaria, dacrioadenitis, hordeolum, blefaritis, conjuntivitis, queratitis, infiltrados corneales, úlceras, endoftalmitis, panoftalmitis, queratitis viral, queratitis fúngica herpes zóster oftálmico, conjuntivitis viral, retinitis viral, uveítis, 60 estrabismo, necrosis retiniana, enfermedad de la retina, vitreoretinopatía, retinopatía diabética, retinitis por citomegalovirus, edema macular cistoide, inyecciones virales y adenovirales de herpes simple, escleritis, mucormicosis, canaliculitis, queratitis por acanthamoeba, toxoplasmosis, giardiasis, leishmaniasis, malaria, infección por helmintos, etc. También debe apreciarse que las afecciones médicas además de las afecciones oculares pueden 65 tratarse con los dispositivos y sistemas descritos en esta invención. Por ejemplo, los dispositivos pueden administrar fármacos para el tratamiento de inflamación, infección, crecimiento canceroso. También debe apreciarse que se puede

administrar cualquier número de combinaciones de fármacos utilizando cualquiera de los dispositivos y sistemas descritos en esta invención.

[0044] Los dispositivos descritos en esta invención se pueden usar para administrar esencialmente cualquier sustancia. Como se usa en esta invención, "sustancia", "fármaco" o "terapéutico" es un agente o agentes que mejoran los síntomas de una enfermedad o trastorno o mejoran la enfermedad o trastorno incluyendo, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña, proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y productos biológicos o combinación de los mismos. Agente terapéutico, compuesto terapéutico, régimen terapéutico o quimioterapéutico incluyen fármacos convencionales y terapias farmacológicas, incluidas vacunas, que son conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, restos que inhiben el crecimiento celular o promueven la muerte celular, que pueden activarse para inhibir el crecimiento celular o promover la muerte celular, o que activan otro agente para inhibir el crecimiento celular o promover la muerte celular. Opcionalmente, el agente terapéutico puede exhibir o manifestar propiedades adicionales, tales como propiedades que permiten su uso como agente de formación de imágenes, como se describe en otra parte en esta invención. Agentes terapéuticos ejemplares incluyen, por ejemplo, 10 citocinas, factores de crecimiento, proteínas, péptidos o peptidomiméticos, agentes bioactivos, agentes fotosensibilizantes, radionúclidos, toxinas, antimetabolitos, moduladores de la señalización, antibióticos anticancerosos, anticuerpos anticancerosos, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia, compuestos quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. El fármaco puede ser cualquier agente capaz de proporcionar 15 un beneficio terapéutico. En una realización, el fármaco es un fármaco conocido, o combinación de fármacos, eficaz para tratar enfermedades y trastornos del ojo. En modalidades ejemplares no taxativas, el fármaco es un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un agente antibiótico o antifúngico), un agente anestésico, un agente anti-VEGF, un agente antiinflamatorio, un agente biológico (tal como ARN), un agente reductor de la presión intraocular (es decir, un fármaco 20 para el glaucoma) o una combinación de los mismos. A continuación, se proporcionan ejemplos no limitantes de fármacos.

[0045] El agente terapéutico puede incluir una macromolécula, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. La macromolécula terapéutica puede incluir un inhibidor de VEGF, por ejemplo, Lucentis™ disponible comercialmente. El inhibidor del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* - Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) puede causar la regresión de los vasos sanguíneos anormales y la mejora de la visión cuando se libera en el humor vítreo del ojo. Ejemplos de inhibidores de VEGF incluyen Lucentis™ Avastin™, Macugen™ y Trampa de VEGF. El agente terapéutico puede comprender moléculas pequeñas tales como de un corticosteroide y análogos de este. Por ejemplo, el corticosteroide terapéutico puede incluir uno o más de trimacinalona, acetónido de trimacinalona, dexametasona, acetato de dexametasona, fluocinolona, acetato de fluocinolona o análogos de los mismos. De manera alternativa o en combinación, las moléculas pequeñas del agente terapéutico pueden comprender un inhibidor de 30 tirosina cinasa que comprende uno o más de axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sunitinib, toceranib, vandetanib o vatalanib, por ejemplo. El agente terapéutico puede comprender un agente terapéutico anti-VEGF. Las terapias y agentes anti-VEGF se pueden usar en el tratamiento de ciertos cánceres y en la degeneración macular relacionada con la edad. Ejemplos de agentes terapéuticos anti-VEGF adecuados para su uso de acuerdo con las realizaciones descritas en esta invención incluyen 35 uno o más de anticuerpos monoclonales tales como bevacizumab (Avastin™) o derivados de anticuerpos tales como ranibizumab (Lucentis™), o moléculas pequeñas que inhiben las tirosinas quinasas estimuladas por VEGF tales como lapatinib (Tykerb™), sunitinib (Sutent™), sorafenib (Nexavar™), axitinib o pazopanib. El agente terapéutico puede incluir un agente terapéutico adecuado para el tratamiento de la DMAE seca tal como uno o más de Sirolimus™ (Rapamicina), Copaxone™ (Acetato de Glatiramer), Othera™, Bloqueador del Complemento C5aR, Factor Neurotrófico Ciliar, 40 Fenretinida o Reoférésis. El agente terapéutico puede comprender un agente terapéutico adecuado para el tratamiento de DMAE húmeda tal como uno o más de REDD14NP (Quark), Sirolimus™ (Rapamicina), ATG003; Regeneron™ (Trampa de VEGF) o inhibidor del complemento (POT-4). El agente terapéutico puede comprender un inhibidor de quinasa tal como uno o más de bevacizumab (anticuerpo monoclonal), BIBW 2992 (molécula pequeña que se dirige a EGFR/Erb2), cetuximab (anticuerpo monoclonal), imatinib (molécula pequeña), trastuzumab (anticuerpo 45 monoclonal), gefitinib (molécula pequeña), ranibizumab (anticuerpo monoclonal), pegaptanib (molécula pequeña), sorafenib (molécula pequeña), dasatinib (molécula pequeña), sunitinib (molécula pequeña), erlotinib (molécula pequeña), nilotinib (molécula pequeña), lapatinib (molécula pequeña), panitumumab (anticuerpo monoclonal), vandetanib (molécula pequeña) o E7080 (que se dirige a VEGFR2/VEGFR2, molécula pequeña disponible 50 comercialmente de Esai, Co.).

[0046] Se puede administrar una variedad de agentes terapéuticos usando los implantes de administración de fármacos descritos en esta invención, que incluyen: anestésicos, analgésicos, agentes que impiden el transporte/movilidad celular tales como colchicina, vincristina, citocalasina B y compuestos relacionados; fármacos antiglaucoma que incluyen betabloqueadores tales como timolol, betaxolol, atenolol y prostaglandinas, agonistas de 55 receptores lipídicos o análogos de prostaglandinas tales como bimatoprost, travoprost, latanoprost, unoprostone, etc.; agonistas alfa-adrenérgicos, brimonidina o dipivefrina, inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida, diamox; y neuroprotectores tales como nimodipina y compuestos relacionados;

[0047] Ejemplos adicionales incluyen antibióticos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina,

neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol; agentes antifúngicos tales como fluconazol, nitrofurazona, anfotericina B, ketoconazol y compuestos relacionados; agentes antivirales tales como trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI, AZT, foscamet, vidarabina, trifluorouridina, idoxuridina, ribavirina, inhibidores de proteasa y agentes 5 anti-citomegalovirus; antialergénicos como la metapirilina; clorfeniramina, pirlamina y profenpiridamina; antiinflamatorios como hidrocortisona, dexametasona, fluocinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, fluorometolona, betametasona y triamcinolona; descongestionantes tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; mióticos, muscarínicos y anticolinesteras tales como pilocarpina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, fosfolina yodada y bromuro de demecario; midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, 10 homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina; simpaticomiméticos tales como epinefrina y vasoconstrictores y vasodilatadores; Ranibizumab, Bevacizumab y Triamcinolona.

[0048] También se pueden administrar antiinflamatorios, tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como inhibidores de la ciclooxygenasa-1 (COX-1) (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, por ejemplo, ASPIRINA de 15 Bayer AG, Leverkusen, Alemania; ibuprofeno, por ejemplo, ADVIL de Wyeth, Collegeville, Pa.; indometacina; ácido mefenámico), inhibidores de COX-2 (CELEBREX de Pharmacia Corp., Peapack, NJ; Inhibidores de COX-1), incluido un profármaco NEPAFENACO; agentes inmunosupresores, por ejemplo, sirolimus (RAPAMUNE, de Wyeth, Collegeville, Pa.), o inhibidores de la metaloproteinasa de matriz (MMP) (por ejemplo, tetraciclina y derivados de tetraciclina) que actúan temprano dentro de las vías de una respuesta inflamatoria. También se pueden administrar 20 agentes anticoagulantes tales como heparina, antifibrinógeno, fibrinolisina, activasa anticoagulante, etc.

[0049] Agentes antidiabéticos que pueden administrarse utilizando los implantes descritos incluyen acetohexamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida, insulina, inhibidores de la aldosa reductasa, etc. Algunos ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen 5-fluorouracilo, adriamicina, asparaginasa, 25 azacitidina, azatioprina, bleomicina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorrubicina, estramustina, etopósido, etretinato, filgrastina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, goserelina, hidroxiurea, ifosfamida, leuprolida, levamisol, lomustina, mostaza nitrogenada, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazina, sargamostina, estreptozocina, tamoxifeno, taxol, 30 tenipósido, tioguanina, mostaza de uracilo, vinblastina, vincristina y vindesina.

[0050] Hormonas, péptidos, esteroides, ácidos nucleicos, sacáridos, lípidos, glicolípidos, glicoproteínas y otras macromoléculas se pueden administrar utilizando los presentes implantes. Ejemplos incluyen: hormonas endocrinas como la hipófisis, la insulina, el factor de crecimiento relacionado con la insulina, la tiroides y las hormonas de crecimiento; proteínas de choque térmico; modificadores de la respuesta inmunológica tales como muramil dipéptido, ciclosporinas, interferones (incluidos los interferones α , β y γ), interleucina-2, citocinas, FK506 (una epoxi-pirido-oxazociclotricosina-tetrona, también conocida como Tacrolimus), factor de necrosis tumoral, pentostatina, timopentina, factor transformante beta2, eritropoyetina; proteínas antineogénicas (p. ej., anti-VEGF, interferones), entre otros y agentes anticoagulantes, incluida la activasa anticoagulante. Otros ejemplos de macromoléculas que se pueden 40 administrar incluyen anticuerpos monoclonales, factor de crecimiento del nervio cerebral (BNGF - *brain nerve growth factor*), factor de crecimiento del nervio ciliar (CNGF - *ciliary nerve growth factor*), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) y anticuerpos monoclonales dirigidos contra dichos factores de crecimiento. Ejemplos adicionales de inmunomoduladores incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral tales como talidomida.

[0051] Además, también se pueden administrar ácidos nucleicos donde el ácido nucleico se puede expresar para producir una proteína que puede tener una variedad de actividades farmacológicas, fisiológicas o inmunológicas. Por lo tanto, la lista anterior de medicamentos no pretende ser exhaustiva. Se puede usar una amplia variedad de fármacos o agentes en esta invención, sin restricción en el peso molecular, etc.

[0052] Otros agentes incluyen anticoagulantes, un agente antiproliferativo, imidazol antiproliferativo, una quinoxalina, un análogo de nucleótido de fosfonilmetoxialquilo, un bloqueador de canales de potasio y/o un oligonucleótido sintético, 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxy)etilamino] etil]-2-metilbencenosulfonamida, un inhibidor de guanilato ciclasa, tal como azul de metileno, hidroxianisol butilado y/o N-metilhidroxiamina, 2-(4-metilaminobutoxi) difenilmetano, apraclonidina, un análogo de cloprostenol o un análogo de fluprostenol, un polímero reticulado que contiene carboxi, un azúcar y agua, un inhibidor de serina-treonina quinasa no corneotóxico, un antagonista de glucocorticoides no esteroideos, mióticos (por ejemplo, pilocarpina, carbacol e inhibidores de acetilcolinesterasa), simpaticomiméticos (por ejemplo, epinefrina y difivalilepinefrina), betabloqueadores (por ejemplo, betaxol, levobunol y timolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, metoxazolamida y etoxazolamida) y 60 prostaglandinas (por ejemplo, derivados de metabolitos del ácido araquidónico o cualquier combinación de los mismos).

[0053] Se describen ejemplos adicionales de fármacos beneficiosos que pueden emplearse y las afecciones específicas que deben tratarse o prevenirse en Remington, *supra*; The Pharmacological Basis of Therapeutics, por Goodman y Gilman, 19.^a edición, publicado por MacMillan Company, Londres; y The Merck Index, 13.^a edición, 1998, 65 publicado por Merck & Co., Rahway, N.J..

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo terapéutico implantable para tratar a un paciente, que comprende:
 - 5 una carcasa hueca rellenable (130) para su implantación dentro del segmento posterior de un ojo a través de una penetración en la esclerótica del ojo, la carcasa tiene una región del extremo proximal;
 - 10 una estructura de retención proximal (120) que sobresale hacia afuera desde la región del extremo proximal y que comprende una abertura de la porción de acceso (180);
 - 15 una barrera penetrable (140) colocada al menos en parte dentro de la abertura de la porción de acceso (180), la barrera penetrable (140) configurada para ser penetrada repetidamente;
 - 20 una estructura porosa rígida (150) posicionada dentro de una región de la carcasa (130) lejos de la abertura de la porción de acceso (180); y
 - 25 una cámara de depósito (160) que se extiende a lo largo de un eje entre la barrera penetrable (140) y la estructura porosa (150), donde la cámara de depósito (160) comprende un volumen dimensionado para administrar cantidades terapéuticas de un agente terapéutico al ojo durante un período de tiempo prolongado, donde la abertura de la porción de acceso (180) se abre hacia la cámara de depósito (160);
 - 30 donde la barrera penetrable (140) está premoldeada con material blando de alta resistencia y **caracterizada porque** la barrera penetrable (140) tiene una región superior (144) que tiene un primer diámetro y una región distal (142) que tiene un segundo diámetro, y donde la abertura de la porción de acceso (180) de la carcasa (130) dentro de la cual se coloca la barrera penetrable (140) tiene un tercer diámetro, donde cada uno del primer diámetro y el segundo diámetro es mayor que el tercer diámetro.
2. El dispositivo según la reivindicación 1, donde la abertura de la porción de acceso (180) de la carcasa (130) está formada de un material más rígido que un material de la barrera penetrable (140) de tal manera que proporcione compresión radial de la barrera penetrable (140).
3. El dispositivo según la reivindicación 2, donde la compresión radial fomenta el resellado después de la penetración y al retirar una aguja de la barrera penetrable (140).
4. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un anclaje (250) colocado dentro de la abertura de la porción de acceso (180) y en contacto con al menos una porción de la barrera penetrable (140).
- 35 5. El dispositivo según la reivindicación 4, donde la al menos una porción de la barrera penetrable (140) en contacto con el anclaje (250) aplica compresión radial al anclaje (250).
6. El dispositivo según la reivindicación 5, donde la compresión radial fomenta el resellado de la barrera penetrable (140) al retirar una aguja de la barrera penetrable (140).
- 40 7. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde el anclaje (250) tiene forma anular y rodea la al menos una porción de la barrera penetrable (140).
8. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 4-7, donde la barrera penetrable (140) está acoplada al dispositivo mediante características de acoplamiento entre una superficie externa de la barrera penetrable (140) y las superficies correspondientes de la abertura de la porción de acceso (180) contra la cual la barrera penetrable (140) se apoya y sella.
- 45 9. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 4-8, donde una superficie externa del anclaje (250) se acopla a una característica rebajada en el extremo proximal de la carcasa (130).
10. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 4-9, donde la barrera penetrable (140) está unida al anclaje (250) creando una estructura de tabique único.
- 55 11. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 4-10, donde la región superior (144) de la barrera penetrable (140) está dimensionada para residir dentro y acoplarse con al menos una porción de una porción embridada (122) de la estructura de retención (120), donde la barrera penetrable (140) tiene una región media (141) dimensionada para residir dentro y acoplarse con una superficie interior de una porción estrechada de la estructura de retención (120), y donde la región distal (142) de la barrera penetrable (140) está dimensionada para residir dentro y acoplarse con una región de extremo proximal de la cámara de depósito (160), donde la región distal tiene un diámetro que es mayor que la región media.
- 60 12. El dispositivo según la reivindicación 11, donde la región distal (142) comprende una o más pestañas, un faldón acampanado, una brida, una nervadura u otra característica de diámetro ampliado en comparación con las regiones media y/o superior (141, 144).

13. El dispositivo según la reivindicación 11 o 12, donde la región superior (144) de la barrera penetrable (140) está biselada de modo que un diámetro exterior de la región superior es mayor que un diámetro exterior de la región media de la barrera penetrable (140).

5

14. El dispositivo según la reivindicación 13, donde una superficie interior del anclaje (250) está biselada para coincidir con la barrera penetrable biselada (140) alrededor de la cual se ubica el anclaje (250).

15. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un elemento 10 de sellado colocado dentro de una región de extremo proximal de la cámara de depósito (160) y acoplado a la barrera penetrable (140).

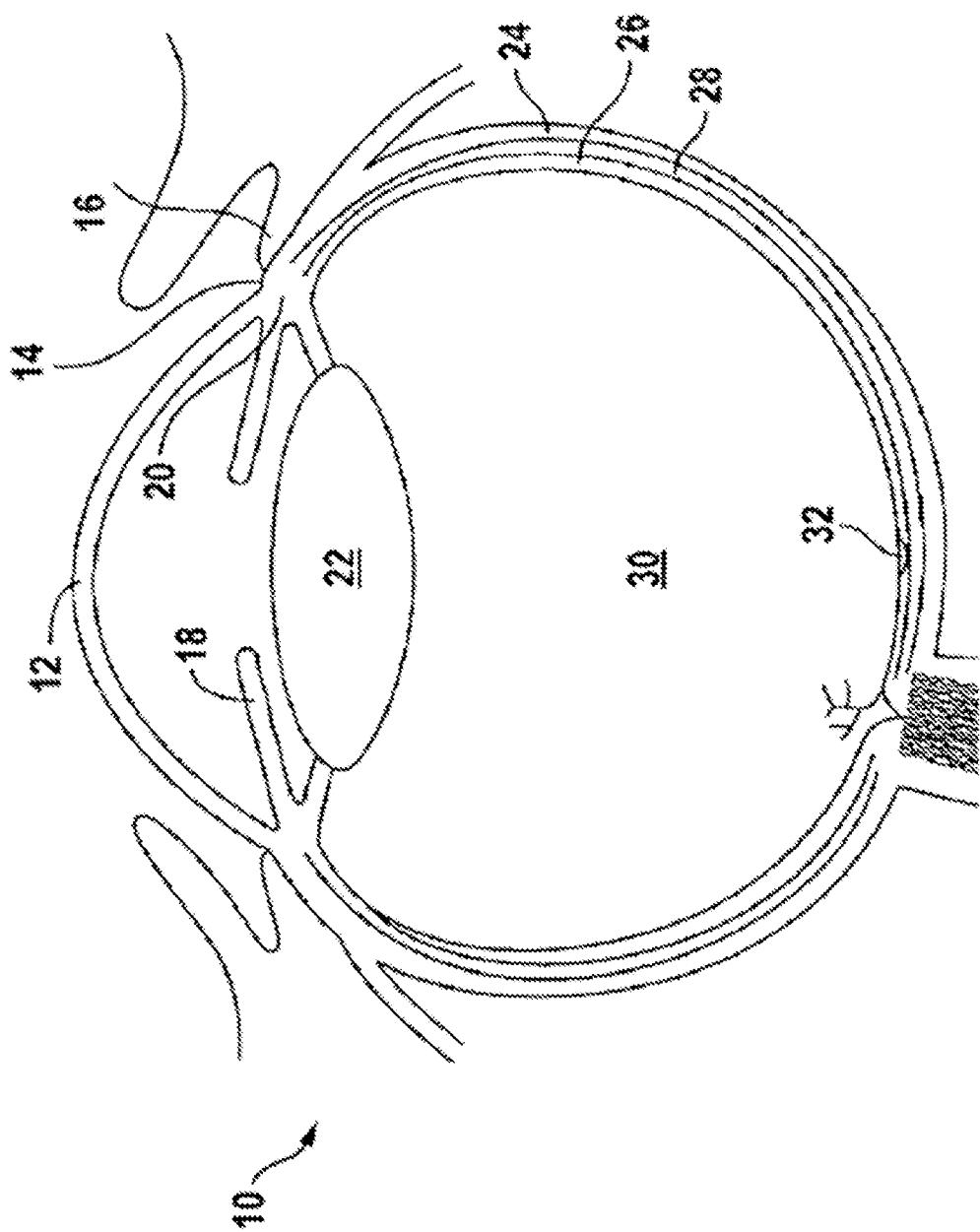


FIG. 1

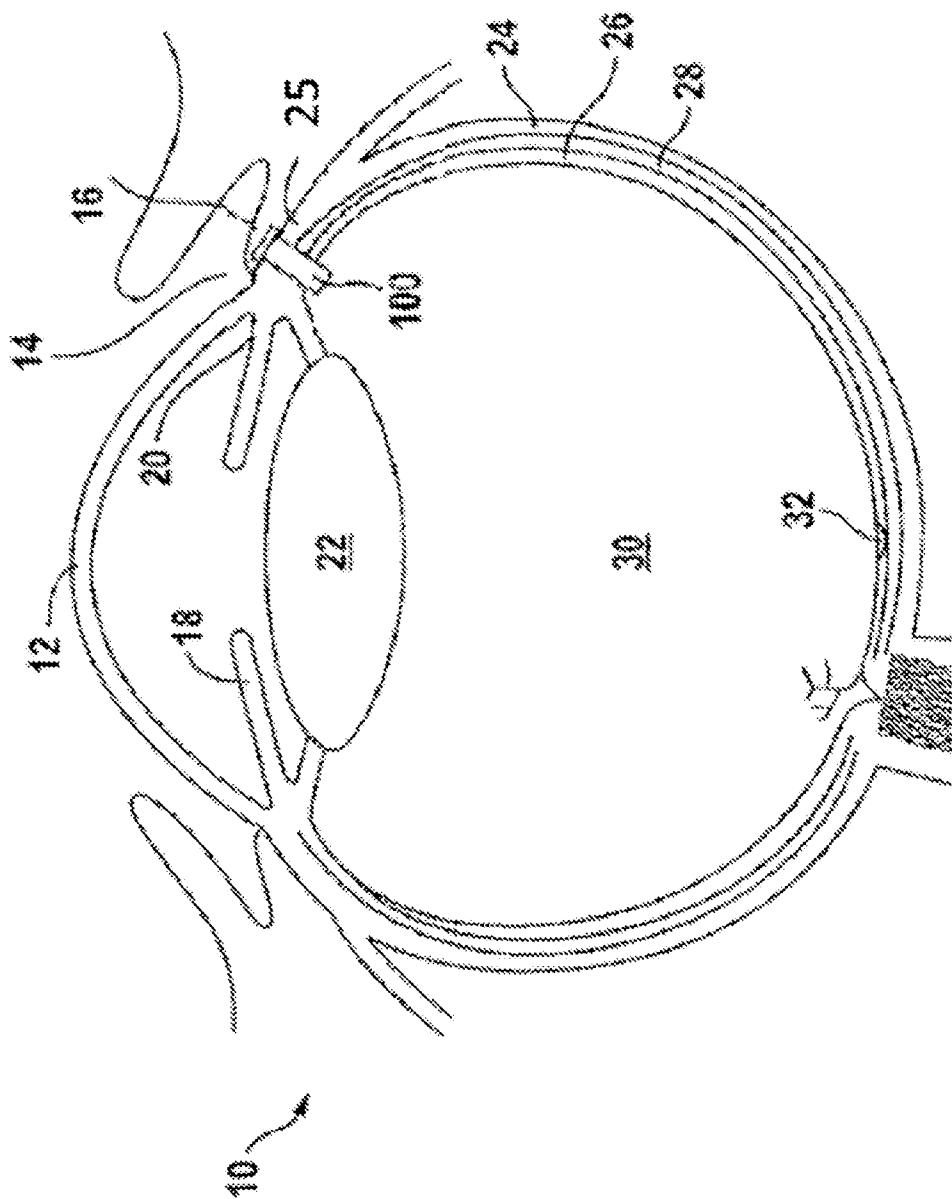


FIG. 2

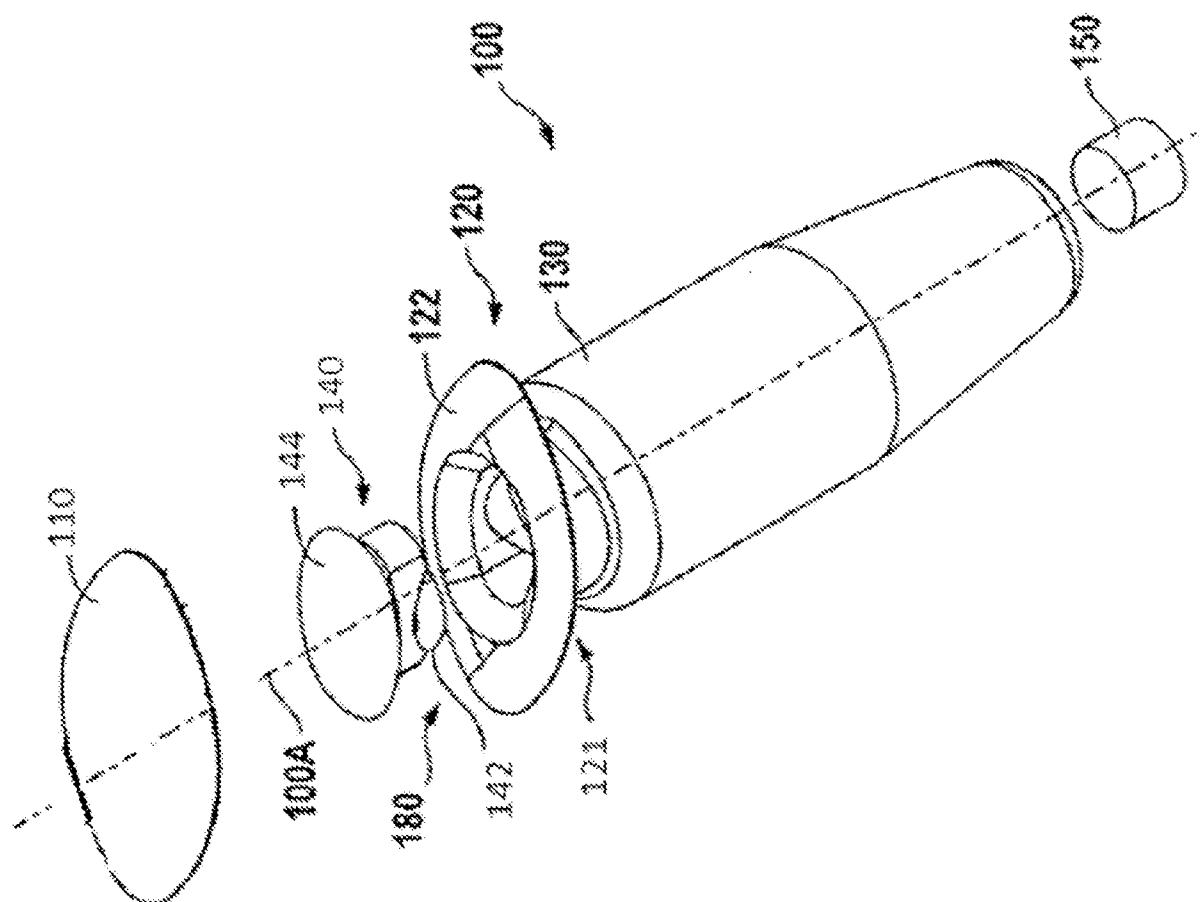
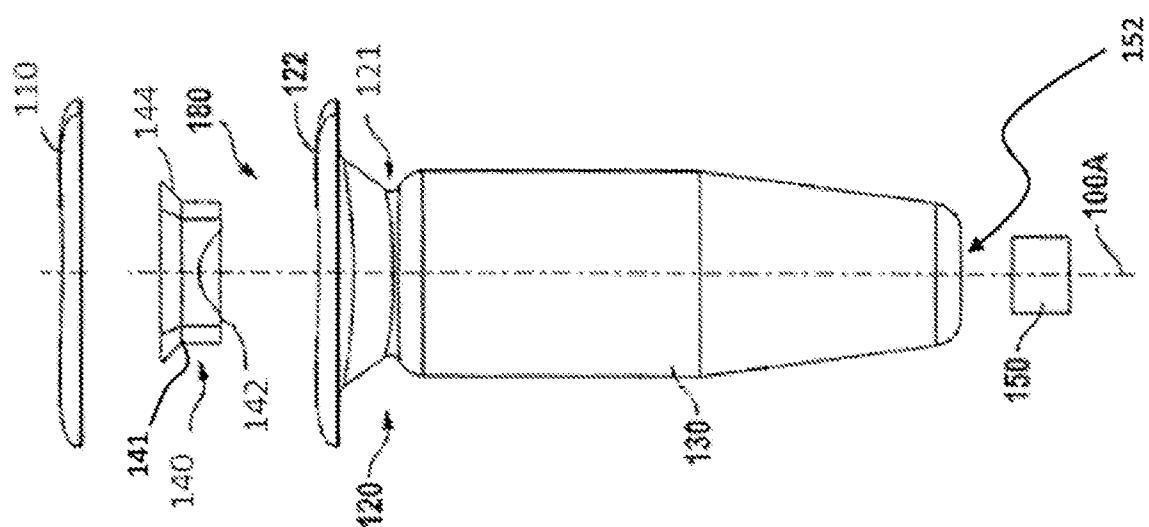
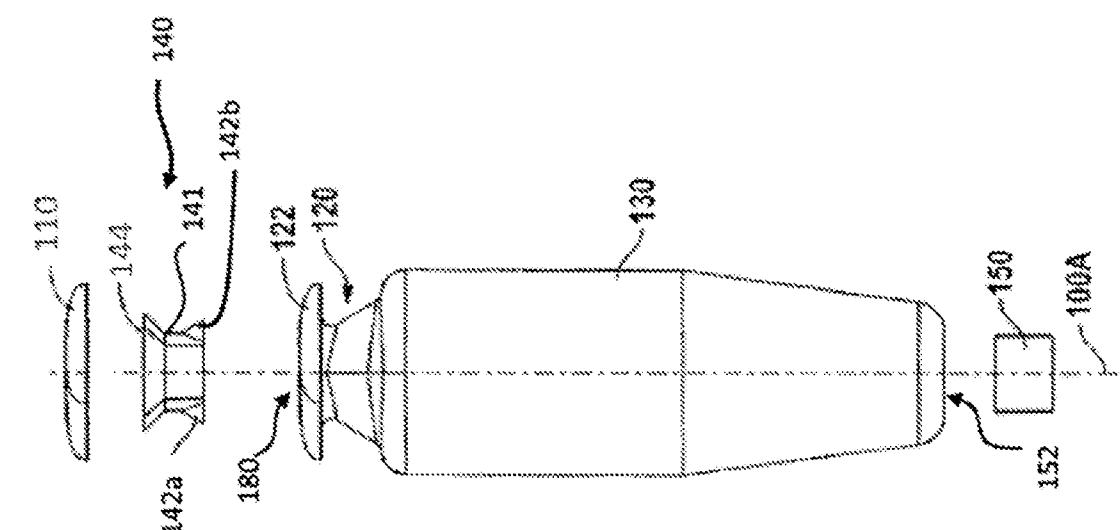


FIG. 3A



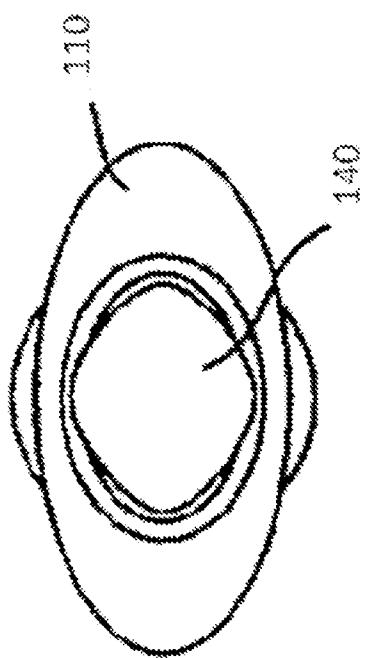


FIG. 3D

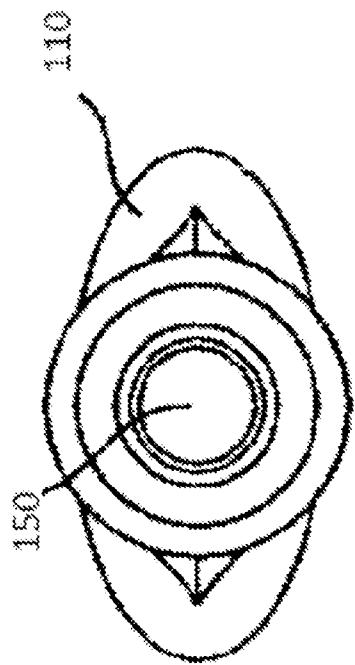


FIG. 3E

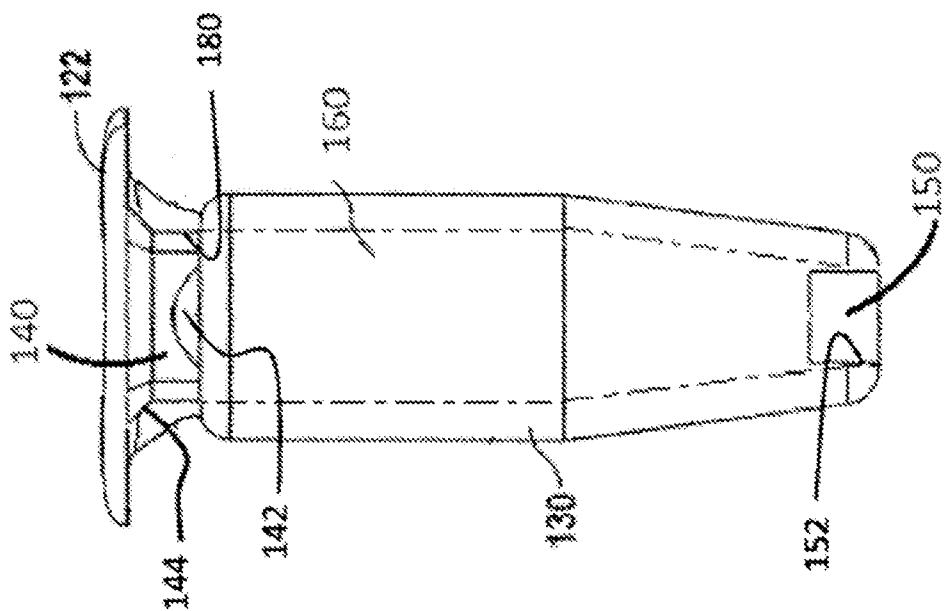


FIG. 3F

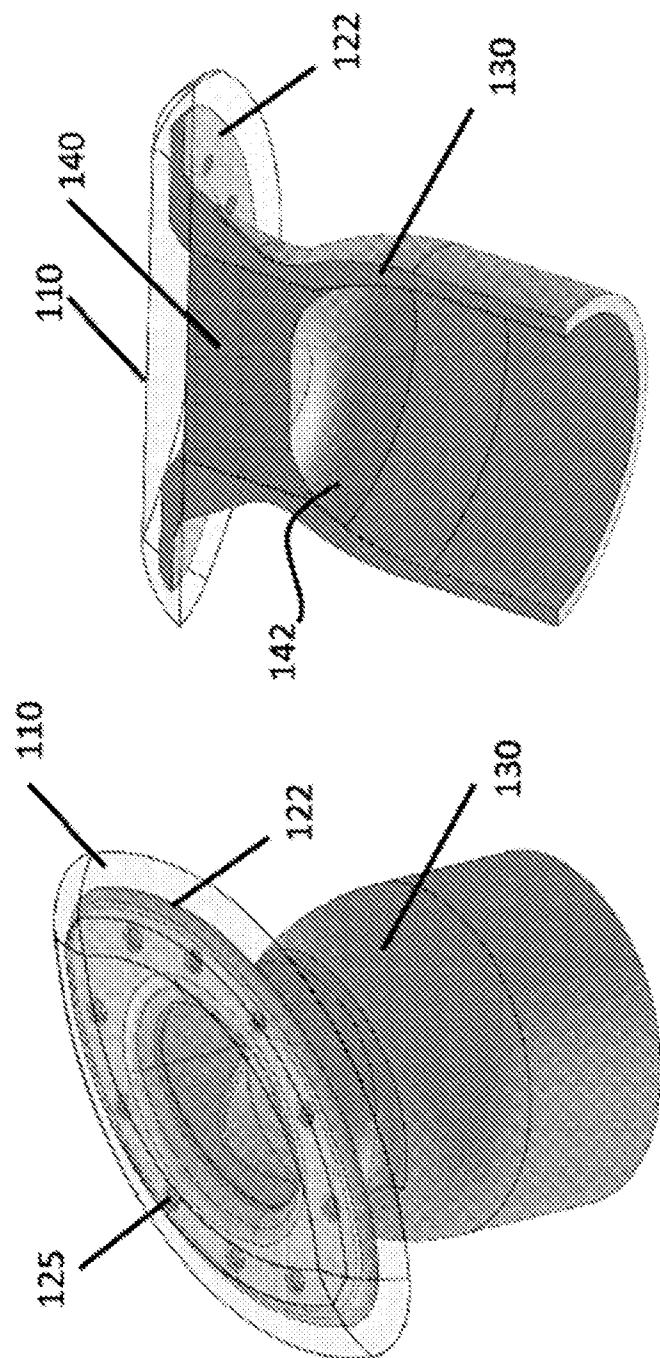


FIG. 4B

FIG. 4A

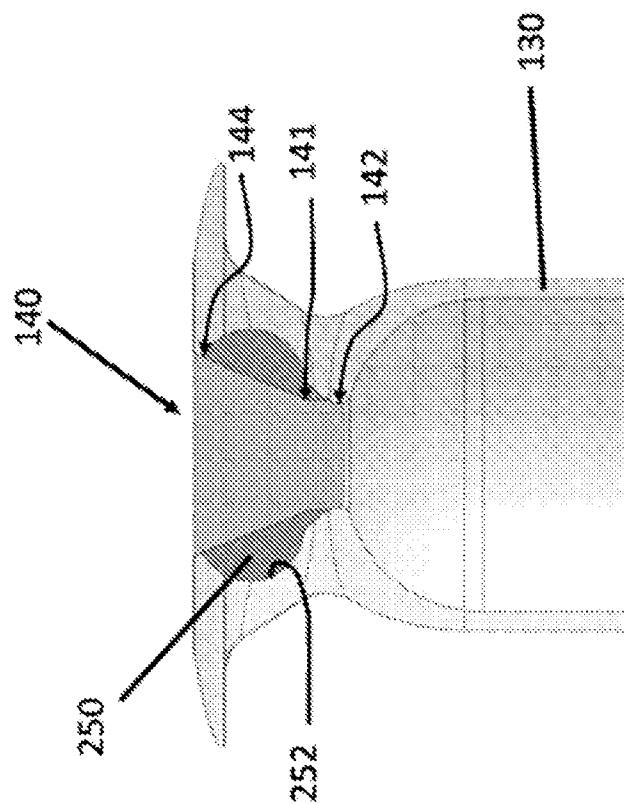


FIG. 5

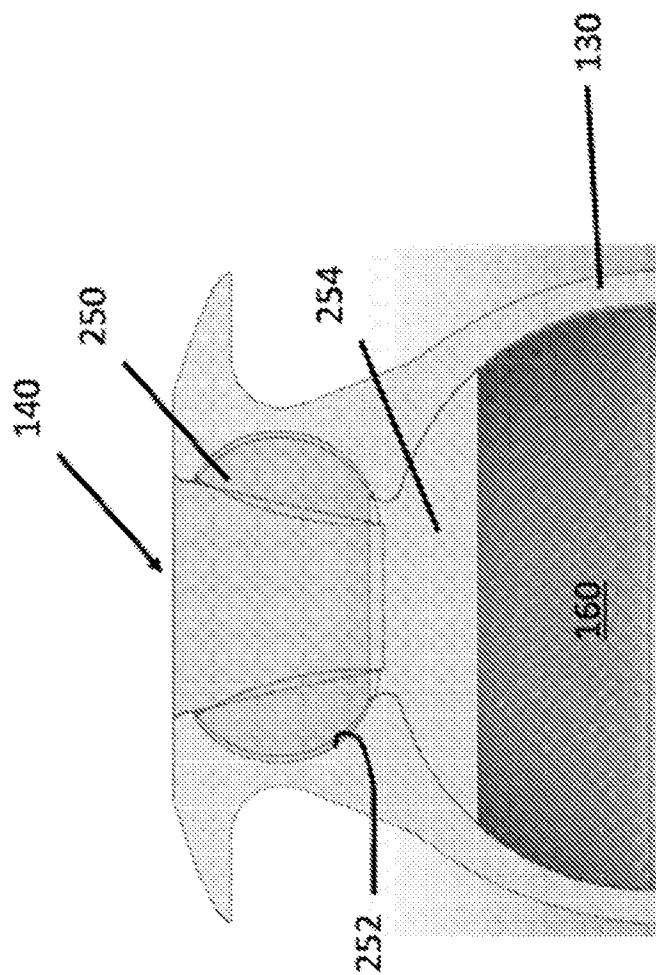


FIG. 6