

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 961 233**

(51) Int. Cl.:

A61F 9/00

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2015 PCT/US2015/049432**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040636**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2015 E 15770715 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2023 EP 3191031**

(54) Título: **Dispositivo de administración de agente terapéutico con cánula y aguja que pueden avanzar**

(30) Prioridad:

**11.09.2014 US 201462049135 P
31.08.2015 US 201514840676**

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

11.03.2024

(73) Titular/es:

**GYROSCOPE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Rolling Stock Yard, 188 York Way
London N7 9AS, GB**

(72) Inventor/es:

**KO, BENJAMIN L.;
ROTH, ROBERT H.;
MEYER, THOMAS E.;
GORDON, PAUL D.;
KHAN, ISAAC J.;
PRICE, DANIEL W.;
OBERKIRCHER, BRENDAN J. y
KEANE, MICHAEL F.**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 961 233 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

Dispositivo de administración de agente terapéutico con cánula y aguja que pueden avanzar

5 DECLARACIÓN DE INVESTIGACIÓN CONJUNTA

La materia divulgada en esta solicitud fue desarrollada y la invención reivindicada fue realizada por, o en nombre de, una o más partes de un acuerdo de investigación conjunta que estaba en vigor en o antes de la fecha de presentación efectiva de la invención reivindicada. La invención reivindicada se realizó como resultado de actividades emprendidas en el ámbito del acuerdo de investigación conjunta. Las partes del acuerdo de investigación conjunta incluyen a Ethicon Endo-Surgery, Inc. y a Janssen Research & Development, LLC.

10 ANTECEDENTES

15 El ojo humano comprende varias capas. La capa blanca externa es la esclerótica, que rodea a la capa coroidea. La retina se encuentra en el interior de la capa coroidea. La esclerótica contiene colágeno y fibras elásticas que proporcionan protección a la coroides y a la retina. La capa coroidea incluye vasculatura que proporciona oxígeno y nutrientes a la retina. La retina comprende tejido sensible a la luz, que incluye bastones y conos. La mácula está localizada en el centro de la retina, en la parte posterior del ojo, generalmente centrada en un eje que pasa por los centros del cristalino y la córnea del ojo (es decir, el eje óptico). La mácula proporciona la visión central, particularmente a través de las células cónicas.

20 La degeneración macular es una afección médica que afecta a la mácula, de tal manera que las personas que padecen degeneración macular pueden experimentar una pérdida o degradación de la visión central, aunque conservan cierto grado de visión periférica. La degeneración macular puede estar provocada por varios factores, como la edad (también conocida como "AMD") y la genética. La degeneración macular puede presentarse en forma "seca" (no exudativa), en la que los restos celulares conocidos como drusas se acumulan entre la retina y la coroides, dando como resultado una zona de atrofia geográfica. La degeneración macular también puede presentarse en forma "húmeda" (exudativa), en la que los vasos sanguíneos crecen desde la coroides por detrás de la retina. Aunque las personas con degeneración macular pueden conservar cierto grado de visión periférica, la pérdida de visión central puede tener un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida. Además, la calidad de la visión periférica restante puede degradarse y, en algunos casos, también desaparecer. Por lo tanto, puede ser deseable proporcionar tratamiento para la degeneración macular para prevenir o revertir la pérdida de visión provocada por la degeneración macular. En algunos casos, puede ser deseable proporcionar dicho tratamiento de manera muy localizada, como administrando una sustancia terapéutica en la capa subretiniana (bajo la capa neurosensorial de la retina y sobre el epitelio de pigmento retiniano) directamente adyacente a la zona de atrofia geográfica, cerca de la mácula. Sin embargo, como la mácula se encuentra en la parte posterior del ojo y por debajo de la delicada capa de la retina, puede ser difícil acceder a la mácula de forma práctica.

40 Aunque se han elaborado y usado una variedad de métodos e instrumentos quirúrgicos para tratar un ojo, se cree que nadie antes de los inventores ha elaborado o usado la invención descrita en las reivindicaciones adjuntas. La US20120197175A1 se refiere de manera general a derivaciones en las que por lo menos una parte del cuerpo incluye un fármaco. En particular, divulga una derivación para drenar fluido de una cámara anterior de un ojo, la derivación comprendiendo: un cuerpo hueco que define una trayectoria de flujo y que tiene una entrada configurada para recibir fluido de una cámara anterior de un ojo y una salida configurada para dirigir el fluido a una localización de menor presión con respecto a la cámara anterior, en donde por lo menos una parte del cuerpo comprende un fármaco. También divulga un aparato de la implantación que se proporcione como un montaje de agujas que incluye una aguja hueca que define una cámara interior y que termina en una punta afilada. Colocado dentro de la cámara interna de la aguja hueca hay un tubo interior cilíndrico o émbolo que es coaxial con la aguja. En la condición cargada y lista para su uso, la derivación también está colocada o dispuesta de otro modo dentro de la cámara hueca de la aguja y está situada distalmente con respecto al émbolo. Mediante el movimiento relativo de la aguja, el émbolo y el alambre guía, la derivación puede implantarse en el ojo.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que definen el alcance de esta invención, se cree que esta invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción de ciertos ejemplos tomados junto con los dibujos acompañantes, en los que números de referencia similares identifican los mismos elementos y en los que:

60 La FIG. 1 representa una vista en perspectiva de un instrumento ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo;
 La FIG. 2 representa una vista en alzado lateral del instrumento de la FIG. 1;
 La FIG. 3 representa otra vista en alzado lateral del instrumento de la FIG. 1, con un miembro de bloqueo retirado;
 La FIG. 4 representa otra vista en alzado lateral del instrumento de la FIG. 1, con un miembro de accionamiento avanzado distalmente para extender la aguja distalmente desde la cánula;

- La FIG. 5 representa una vista en perspectiva del extremo distal de una cánula ejemplar que puede incorporarse al instrumento de la FIG. 1;
- La FIG. 6 representa una vista en sección transversal de la cánula de la FIG. 5, con la sección transversal tomada a lo largo de la línea 6-6 de la FIG. 5;
- 5 La FIG. 7 representa una vista en perspectiva de otro instrumento alternativo ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo;
- La FIG. 8 representa una vista en perspectiva de una plantilla de medición de sutura ejemplar para su uso en un método ejemplar para la administración de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo;
- 10 La FIG. 9A representa una vista en planta superior de un ojo de un paciente, con las estructuras circundantes del ojo inmovilizadas y una sonda de iluminación chandelier instalada;
- La FIG. 9B representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con la plantilla de la FIG. 8 dispuesta sobre el ojo;
- La FIG. 9C representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con una pluralidad de marcadores dispuestos en el ojo;
- 15 La FIG. 9D representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con un lazo de sutura unido al ojo;
- La FIG. 9E representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, realizándose una esclerotomía;
- La FIG. 9F representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con el instrumento de la FIG. 1 siendo insertado a través de la abertura de la esclerotomía y entre la esclerótica y la coroides del ojo;
- 20 La FIG. 9G representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con el instrumento de la FIG. 1 bajo visualización directa en la parte posterior del ojo, entre la esclerótica y la coroides;
- La FIG. 9H representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con la aguja del instrumento de la FIG. 1 haciéndose avanzar bajo visualización directa en la parte posterior del ojo, presionando contra la superficie externa de la coroides provocando que ésta "adote forma de tienda de campaña";
- 25 La FIG. 9I representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con la aguja dispensando una ampolla delantera bajo visualización directa en la parte posterior del ojo, la aguja entre la esclerótica y la coroides, y la ampolla delantera en el espacio subretiniano entre la coroides y la retina;
- La FIG. 9J representa una vista en planta superior del ojo de la FIG. 9A, con la aguja dispensando un agente terapéutico en la parte posterior del ojo, entre la esclerótica y la coroides;
- 30 La FIG. 10A representa una vista transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10A-10A de la FIG. 9A;
- La FIG. 10B representa una vista en sección transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10B-10B de la FIG. 9E;
- La FIG. 10C representa una vista en sección transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10C-10C de la FIG. 9F;
- 35 La FIG. 10D representa una vista en sección transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10D-10D de la FIG. 9G;
- La FIG. 10E representa una vista en sección transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10E-10E de la FIG. 9H;
- La FIG. 10F representa una vista en sección transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10F-10F de la FIG. 9I;
- 40 La FIG. 10G representa una vista en sección transversal del ojo de la FIG. 9A, con la sección transversal tomada alrededor de la línea 10G-10G de la FIG. 9J;
- La FIG. 11A representa una vista en sección transversal detallada del ojo de la FIG. 9A representado en el estado mostrado en la FIG. 10E;
- 45 La FIG. 11B representa una vista en sección transversal detallada del ojo de la FIG. 9A representado en el estado mostrado en la FIG. 10F;
- La FIG. 11C representa una vista en sección transversal detallada del ojo de la FIG. 9A representado en el estado mostrado en la FIG. 10G;
- 50 La FIG. 12 representa una vista en perspectiva de un instrumento alternativo ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo;
- La FIG. 13 representa otra vista en perspectiva del instrumento de la FIG. 12, con una parte del cuerpo retirada;
- La FIG. 14 representa una vista en perspectiva en despiece del instrumento de la FIG. 12;
- 55 La FIG. 15 representa una vista en perspectiva de una corredera de cánula del instrumento de la FIG. 12;
- La FIG. 16 representa una vista en sección transversal lateral de la corredera de la cánula del instrumento de la FIG. 12, la sección transversal tomada a lo largo de la línea 16-16 de la FIG. 15;
- La FIG. 17 representa una vista frontal en sección transversal de la corredera de la cánula del instrumento de la FIG. 12, la sección transversal tomada a lo largo de la línea 17-17 de la FIG. 15;
- 60 La FIG. 18 representa una vista en perspectiva de un miembro de avance de aguja del instrumento de FIG. 12;
- La FIG. 19 representa otra vista en perspectiva del miembro de avance de aguja de la FIG. 18;
- La FIG. 20 representa una vista en perspectiva de un bloqueo de leva del instrumento de la FIG. 12;
- La FIG. 21 representa una vista en alzado frontal del bloqueo de leva de la FIG. 20;
- La FIG. 22 representa una vista en sección transversal frontal del bloqueo de leva de la FIG. 20 dispuesto sobre la corredera de la cánula de la FIG. 15;
- 65 La FIG. 23A representa otra vista en perspectiva del instrumento de la FIG. 12, con una cánula y una aguja en posición retraída;

- La FIG. 23B representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con la cánula parcialmente avanzada y la aguja bloqueada y retraída;
- La FIG. 23C representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con la cánula totalmente avanzada y la aguja bloqueada y retraída;
- 5 La FIG. 23D representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con la cánula totalmente avanzada y la aguja desbloqueada pero retraída;
- La FIG. 23E representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con la cánula y la aguja en posición avanzada;
- 10 La FIG. 24A representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con una carcasa del instrumento retirada y la cánula y la aguja en una posición retraída;
- La FIG. 24B representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con una carcasa del instrumento retirada y la cánula parcialmente avanzada y la aguja bloqueada y retraída;
- 15 La FIG. 24C representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con una carcasa del instrumento retirada y la cánula totalmente avanzada y la aguja bloqueada y retraída;
- La FIG. 24D representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con una carcasa del instrumento retirada y la cánula totalmente avanzada y la aguja desbloqueada pero retraída;
- 20 La FIG. 24E representa otra vista en perspectiva más del instrumento de la FIG. 12, con una carcasa del instrumento retirada y la cánula y la aguja en una posición avanzada;
- La FIG. 25A representa una vista en sección transversal frontal del instrumento de la FIG. 12, con el bloqueo de leva en una posición cerrada;
- La FIG. 25B representa otra vista en sección transversal frontal del instrumento de la FIG. 12, con el miembro de avance de la aguja en una posición desbloqueada;
- 25 La FIG. 26A representa una vista en planta inferior parcial de la corredera de la cánula y el miembro de avance de la aguja, con el miembro de avance de la aguja en una posición bloqueada y retraída;
- La FIG. 26B representa otra vista en planta inferior parcial de la corredera de la cánula y el miembro de avance de la aguja, con el miembro de avance de la aguja en una posición desbloqueada y retraída;
- 30 La FIG. 26C representa otra vista en planta inferior parcial de la corredera de la cánula y el miembro de avance de la aguja, con el miembro de avance de la aguja en una posición desbloqueada y avanzada;
- La FIG. 27 representa una vista en perspectiva de otro instrumento alternativo ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo;
- La FIG. 28 representa otra vista en perspectiva del instrumento de la FIG. 27, con una parte del cuerpo retirada;
- La FIG. 29 representa una vista en perspectiva en despiece del instrumento de la FIG. 27;
- 35 La FIG. 30 representa una vista en sección transversal del instrumento de la FIG. 27, con la sección transversal tomada a lo largo de la línea 30-30 de la FIG. 27;
- La FIG. 31A representa una vista en alzado lateral del instrumento de la FIG. 27, con una parte del cuerpo retirada y una cánula y una aguja en una posición retraída;
- La FIG. 31B representa otra vista en alzado lateral del instrumento de la FIG. 27, con la cánula en una posición parcialmente avanzada y la aguja en una posición retraída;
- 40 La FIG. 31C representa otra vista lateral en alzado más del instrumento de la FIG. 27, con la cánula en posición totalmente avanzada y la aguja en posición retraída;
- La FIG. 31D representa otra vista en alzado lateral más del instrumento de la FIG. 27, con la cánula en una posición totalmente avanzada y la aguja en una posición avanzada;
- 45 La FIG. 32A representa una vista en perspectiva de otro instrumento alternativo ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo;
- La FIG. 32B representa otra vista en perspectiva del instrumento de la FIG. 32A, con una cánula en una posición avanzada y una aguja en una posición retraída y bloqueada; y
- La FIG. 32C representa otra vista en perspectiva del instrumento de la FIG. 32A, con la cánula en una posición avanzada y la aguja en una posición desbloqueada y avanzada.

50 No se pretende que los dibujos sean limitativos de ninguna manera, y se contempla que varias realizaciones de la tecnología puedan llevarse a cabo de una variedad de otras maneras, incluyendo las que no se representan necesariamente en los dibujos. Los dibujos acompañantes que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva ilustran varios aspectos de la presente tecnología y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la tecnología, entendiéndose, sin embargo, que esta tecnología no está limitada a las disposiciones precisas mostradas.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA

60 La siguiente descripción de ciertos ejemplos de la invención no debe usarse para limitar su alcance, que se define en las reivindicaciones adjuntas. Otros ejemplos, características, aspectos, realizaciones y ventajas de la tecnología resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción, que es a modo de ilustración, uno de los mejores modos contemplados para llevar a cabo la tecnología. Como se comprenderá, la tecnología descrita en la presente es capaz de otros aspectos diferentes y obvios, siempre que estos aspectos entren dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, los dibujos y las descripciones deben considerarse de carácter ilustrativo y no restrictivo.

Se entiende además que una cualquiera o más de las enseñanzas, expresiones, realizaciones, ejemplos, etc. descritos en la presente pueden combinarse con una cualquiera o más de las otras enseñanzas, expresiones, realizaciones, ejemplos, etc. que se describen en la presente, siempre que estas combinaciones estén dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, las enseñanzas, expresiones, realizaciones, ejemplos, etc. que se describen a continuación no deben considerarse de manera aislada entre sí. Para los expertos en la técnica resultarán evidentes varias maneras adecuadas en las que pueden combinarse las enseñanzas de la presente a la vista de las enseñanzas de la presente, siempre que estas combinaciones entren dentro del alcance de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas.

Por claridad de la divulgación, los términos "proximal" y "distal" se definen en la presente en relación con un cirujano u otro operador que agarra un instrumento quirúrgico que tiene un efecto final quirúrgico distal. El término "proximal" se refiere a la posición de un elemento más cercana al cirujano u otro operador y el término "distal" se refiere a la posición de un elemento más cercana al efecto quirúrgico final del instrumento quirúrgico y más alejada del cirujano u otro operador.

I. Instrumento exemplar con función de articulación deslizante

Las FIGS. 1-4 muestran un instrumento exemplar (10) que está configurado para su uso en un procedimiento para la administración subretiniana de un agente terapéutico a un ojo de un paciente desde un enfoque supracoroideo. El instrumento (10) comprende una cánula flexible (20), un cuerpo (40), y un montaje de accionamiento deslizable (60). La cánula (20) se extiende distalmente desde el cuerpo (40) y tiene una sección transversal generalmente rectangular. La cánula (20) está generalmente configurada para soportar una aguja (30) que es deslizable dentro de la cánula (20), como se describirá con mayor detalle a continuación.

En el presente ejemplo, la cánula (20) comprende un material flexible como la amida de bloque de poliéster (PEBA), que puede fabricarse con el nombre comercial PEBA. Por supuesto, puede usarse cualquier otro material o combinación de materiales adecuados. También en el presente ejemplo, la cánula (20) tiene una dimensión de perfil en sección transversal de aproximadamente 2,0 mm por 0,8 mm, con una longitud de aproximadamente 80 mm. Alternativamente, puede usarse cualquier otra dimensión adecuada.

Como se describirá con mayor detalle a continuación, la cánula (20) es lo suficientemente flexible como para adaptarse a estructuras y contornos específicos del ojo del paciente, pero la cánula (20) tiene suficiente fuerza de columna para permitir el avance de la cánula (20) entre la esclerótica y la coroides del ojo del paciente sin doblarse. Varios factores pueden contribuir a la flexibilidad adecuada de la cánula (20). Por ejemplo, el durómetro del material usado para construir la cánula (20) caracteriza por lo menos parcialmente la flexibilidad de la cánula (20). A modo de ejemplo solamente, el material que se usa para formar la cánula (20) puede tener una dureza Shore de aproximadamente 27D, aproximadamente 33D, aproximadamente 42D, aproximadamente 46D, o cualquier otra dureza Shore adecuada. Debe entenderse que la dureza Shore puede estar comprendida dentro del intervalo de aproximadamente 27D a aproximadamente 46D; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 33D a aproximadamente 46D; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 40D a aproximadamente 45D. La forma particular de la sección transversal de la cánula (20) también puede caracterizar, por lo menos parcialmente, la flexibilidad de la cánula (20). Además, la rigidez de la aguja (30) dispuesta dentro de la cánula (20) puede caracterizar por lo menos parcialmente la flexibilidad de la cánula (20).

En el presente ejemplo, la flexibilidad de la cánula (20) puede cuantificarse calculando una rigidez a la flexión para la cánula (20). La rigidez a la flexión se calcula mediante el producto del módulo elástico y el momento de inercia del área. A modo de ejemplo solamente, un material exemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede tener una dureza Shore de D27, un módulo elástico (E) de $1,2 \times 10^7$ N/m², y un momento de inercia de área (I_x) de $5,52 \times 10^{-14}$ m⁴, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x a $0,7 \times 10^{-6}$ Nm². Otro material exemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede tener una dureza Shore de D33, un módulo elástico (E) de $2,1 \times 10^7$ N/m², y un momento de inercia de área (I_x) de $5,52 \times 10^{-14}$ m⁴, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $1,2 \times 10^{-6}$ Nm². Otro material exemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede tener una dureza Shore de D42, un módulo elástico (E) de $7,7 \times 10^7$ N/m², y un momento de inercia de área (I_x) de $5,52 \times 10^{-14}$ m⁴, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $4,3 \times 10^{-6}$ Nm². Otro material exemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede tener una dureza Shore de D46, un módulo elástico (E) de $17,0 \times 10^7$ N/m², y un momento de inercia de área (I_x) de $5,52 \times 10^{-14}$ m⁴, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $9,4 \times 10^{-6}$ Nm². Por tanto, a modo de ejemplo solamente, la rigidez a la flexión de la cánula (20) puede estar dentro del intervalo de aproximadamente $0,7 \times 10^{-6}$ Nm² a aproximadamente $9,4 \times 10^{-6}$ Nm²; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $1,2 \times 10^{-6}$ Nm² a aproximadamente $9,4 \times 10^{-6}$ Nm²; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $2,0 \times 10^{-6}$ Nm² a aproximadamente $7,5 \times 10^{-6}$ Nm²; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $2,0 \times 10^{-6}$ Nm² a aproximadamente $6,0 \times 10^{-6}$ Nm²; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $3,0 \times 10^{-6}$ Nm² a aproximadamente $5,0 \times 10^{-6}$ Nm²; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $4,0 \times 10^{-6}$ Nm² a aproximadamente $5,0 \times 10^{-6}$ Nm².

En el presente ejemplo, la flexibilidad de la cánula (20) también puede cuantificarse mediante la siguiente

fórmula:

$$(1) \quad \delta = \frac{FL^3}{48EI}$$

En la ecuación anterior, la rigidez a la flexión (EI) se calcula experimentalmente desviando la cánula (20) que tiene una envergadura fija (L) una distancia determinada para obtener una cantidad predeterminada de desviación (δ). A continuación, puede registrarse la cantidad de fuerza (F) necesaria para dicha desviación. Por ejemplo, cuando se usa un método de este tipo, la cánula (20) puede tener una envergadura de 0,06 m y puede desviarse una distancia determinada. A modo de ejemplo solamente, un material ejemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerir una fuerza de 0,0188 N para lograr una desviación de 0,0155 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada sobre el eje x de $5,5 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0205 N para lograr una desviación de 0,0135 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $6,8 \times 10^{-6}$ Nm 2 . Otro material ejemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerir una fuerza de 0,0199 N para lograr una desviación de 0,0099 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $9,1 \times 10^{-6}$ Nm 2 . Otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerir una fuerza de 0,0241 N para lograr una desviación de 0,0061 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $1,8 \times 10^{-6}$ Nm 2 . Otro material ejemplar que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerir una fuerza de 0,0190 N para lograr una desviación de 0,0081 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $1,0 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0215 N para lograr una desviación de 0,0114 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $8,4 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0193 N para lograr una desviación de 0,0170 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $5,1 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0224 N para lograr una desviación de 0,0152 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $6,6 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0183 N para lograr una desviación de 0,0119 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $6,9 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0233 N para lograr una desviación de 0,0147 m, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $7,1 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0192 N para lograr una desviación de 0,0122, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $7,1 \times 10^{-6}$ Nm 2 . En otro material ejemplar más que puede usarse para formar la cánula (20) puede requerirse una fuerza de 0,0201 N para lograr una desviación de 0,0201, proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $4,5 \times 10^{-6}$ Nm 2 . Por tanto, a modo de ejemplo solamente, la rigidez a la flexión de la cánula (20) puede estar en el intervalo de aproximadamente $1,0 \times 10^{-6}$ Nm 2 a aproximadamente $9,1 \times 10^{-6}$ Nm 2 . Debe entenderse que, en otros ejemplos, la rigidez a la flexión de la cánula puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente $0,7 \times 10^{-6}$ Nm 2 a aproximadamente $11,1 \times 10^{-6}$ Nm 2 ; o más particularmente en el intervalo de aproximadamente $2,0 \times 10^{-6}$ Nm 2 a aproximadamente $6,0 \times 10^{-6}$ Nm 2 .

La aguja (30) puede tener una rigidez a la flexión diferente de la rigidez a la flexión de la cánula (20). A modo de ejemplo solamente, la aguja (30) puede estar formada por un material de nitinol que tiene un módulo elástico (E) de $7,9 \times 10^{10}$ N/m 2 , y un momento de inercia de área (I_x) de $2,12 \times 10^{-17}$ m 4 , proporcionando una rigidez a la flexión calculada alrededor del eje x de $1,7 \times 10^{-6}$ Nm 2 . A modo de ejemplo adicional solamente, la rigidez a la flexión de la aguja (30) puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente $0,5 \times 10^{-6}$ Nm 2 a aproximadamente $2,5 \times 10^{-6}$ Nm 2 ; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $0,75 \times 10^{-6}$ Nm 2 a aproximadamente $2,0 \times 10^{-6}$ Nm 2 ; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente $1,25 \times 10^{-6}$ Nm 2 a aproximadamente $1,75 \times 10^{-6}$ Nm 2 .

Como puede verse en las FIGS. 5 y 6, la cánula (20) comprende dos luces laterales (22) y una única luz central (24) que se extiende longitudinalmente a través de la cánula (20) y termina en un extremo distal biselado atraumático (26). Una abertura lateral biselada (28) está situada proximal al extremo distal biselado (26). Las luces laterales (22) contribuyen a la flexibilidad de la cánula (20). Aunque las luces (22, 24) se muestran como abiertas en el extremo distal biselado (26), debe entenderse que en algunos ejemplos, las luces laterales (22, 24) pueden estar opcionalmente cerradas en el extremo distal biselado (26). Como se describirá con mayor detalle a continuación, la luz central (24) está configurada para recibir la aguja (30) y una guía de la aguja (80). En algunas versiones, también se dispone una fibra óptica (no mostrada) en la luz central (24) junto a la aguja (30). Dicha fibra óptica puede usarse para proporcionar iluminación y/o retroalimentación óptica.

El extremo distal biselado (26) está generalmente biselado para proporcionar separación entre las capas de esclerótica y coroides para permitir que la cánula (20) se haga avanzar entre dichas capas sin infligir trauma a las capas de esclerótica o coroides. En el presente ejemplo, el extremo distal biselado (26) está biselado en un ángulo de aproximadamente 15° con respecto al eje longitudinal de la cánula (20) en el presente ejemplo. En otros ejemplos, el extremo distal biselado (26) puede tener un ángulo de bisel dentro del intervalo de aproximadamente 5° a

aproximadamente 50°; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 5° a aproximadamente 40°; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 10° a aproximadamente 30°; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 10° a aproximadamente 20°. Por supuesto, el extremo distal (26) puede tener cualquier otra configuración adecuada. A modo de ejemplo solamente, el extremo distal (26) puede ser redondeado en lugar de estar biselado.

Una guía de la aguja (80) está dispuesta dentro de la luz (24) de tal manera que el extremo distal de la guía de la aguja (80) hace tope con la abertura lateral biselada (28). La guía de la aguja (80) está generalmente configurada para dirigir la aguja (30) hacia arriba a lo largo de un eje de salida (EA) que está orientado oblicuamente con respecto al eje longitudinal (LA) de la cánula (20) a través de la abertura biselada (28) de la cánula (20). La guía de la aguja (80) puede estar formada de plástico, acero inoxidable y/o cualquier otro material biocompatible adecuado. La forma de la guía de la aguja (80) está configurada para su inserción en la luz central (24). En el presente ejemplo, la guía de la aguja (80) se fija dentro de la luz central (24) mediante un ajuste a presión o de interferencia, aunque en otros ejemplos pueden usarse adhesivos y/o mecanismos de bloqueo mecánico para fijar la guía de la aguja (80).

Como puede verse mejor en la FIG. 6, la guía de la aguja (80) define una luz interna (84) que está configurada para recibir deslizadamente la aguja (30). En particular, la luz interna (84) incluye una parte proximal generalmente recta (86) y una parte distal curvada (88). La parte proximal recta (86) corresponde al eje longitudinal (LA) de la cánula (20), mientras que la parte distal curvada (88) se curva hacia arriba alejándose del eje longitudinal de la cánula (20). La parte distal curvada (88) del presente ejemplo está curvada para dirigir la aguja (30) a lo largo de un eje de salida (EA) que se extiende distalmente desde la cánula (20) en un ángulo de aproximadamente 7° a aproximadamente 9° con respecto al eje longitudinal (LA) de la cánula (20). Debe entenderse que dicho ángulo puede ser deseable para desviar la aguja (30) en una dirección que asegure la penetración de la aguja en la coroides (306) y minimice la posibilidad de que la aguja (30) continúe por debajo de la coroides (306) a través del espacio supracoroidal (en lugar de penetrar a través de la coroides (306)) y la posibilidad de perforación de la retina. A modo de ejemplo adicional solamente, la parte distal curvada (88) puede instar a la aguja (30) a salir de la cánula (20) a lo largo de un eje de salida (EA) que está orientado en un ángulo dentro del intervalo de aproximadamente 5° a aproximadamente 30° con respecto al eje longitudinal (LA) de la cánula (20); o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 5° a aproximadamente 20° con respecto al eje longitudinal (LA) de la cánula (20); o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 5° a aproximadamente 10° con respecto al eje longitudinal (LA) de la cánula (20).

La aguja (30) tiene forma de cánula interna con un extremo distal afilado (32) y define una luz interna (34). El extremo distal (32) del presente ejemplo tiene una configuración de lanceta. En algunas otras versiones, el extremo distal (32) tiene una configuración de tres biseles o cualquier otra configuración como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 14/619,256, titulada "Method and Apparatus for Suprachoroidal Administration of Therapeutic Agent", presentada el 11 de febrero de 2015. Otras formas adecuadas más que puede adoptar el extremo distal (32) serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente. La aguja (30) del presente ejemplo comprende una aguja hipodérmica de acero inoxidable que está dimensionada para administrar el agente terapéutico, siendo al mismo tiempo lo suficientemente pequeña como para minimizar el trauma incidental a medida que la aguja (30) penetra en las estructuras tisulares del ojo del paciente, como se describirá con mayor detalle a continuación. A modo de ejemplo solamente, la aguja (30) puede ser de calibre 35 con un diámetro interior de 100 µm, aunque pueden usarse otros tamaños adecuados. Por ejemplo, el diámetro exterior de la aguja (30) puede estar comprendido en el intervalo de calibre 27 a calibre 45; o más particularmente en el intervalo de calibre 30 a calibre 42; o más particularmente en el intervalo de calibre 32 a calibre 39. Como otro ejemplo meramente ilustrativo, el diámetro interior de la aguja (30) puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 200 µm; o más particularmente en el intervalo de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 150 µm; o más particularmente en el intervalo de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 125 µm.

En referencia de nuevo a las FIGS. 1-2, el cuerpo (40) tiene generalmente la forma de un rectángulo alargado con un extremo distal curvado. La forma particular del cuerpo (40) que se muestra está configurada para ser agarrada por un operador. Alternativamente, el cuerpo (40) puede montarse en un dispositivo de soporte o brazo robótico para facilitar la colocación del instrumento (10), como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 14/619,256, titulada "Method and Apparatus for Suprachoroidal Administration of Therapeutic Agent", presentada el 11 de febrero de 2015.

El montaje de accionamiento (60) incluye un miembro de accionamiento (62) y un miembro de bloqueo (66). El miembro de bloqueo (66) puede unirse de manera desmontable a la parte de acoplamiento del cuerpo (50), entre el cuerpo (40) y el miembro de accionamiento (62). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el miembro de bloqueo (66) llena un espacio entre el cuerpo (40) y el miembro de accionamiento (62) para evitar que el miembro de accionamiento (62) se haga avanzar distalmente con respecto al cuerpo (40). Sin embargo, el miembro de bloqueo (66) puede retirarse para permitir selectivamente que el miembro de accionamiento (62) se haga avanzar distalmente con respecto al cuerpo (40).

Las FIGS. 2-4 muestran un accionamiento ejemplar del instrumento (10). En particular, como puede verse en la FIG. 2, la aguja (30) está inicialmente retraída dentro de la cánula (20) y el miembro de bloqueo (66) está colocado

entre el cuerpo (40) y el miembro de accionamiento (62), evitando de este modo el avance del miembro de accionamiento (62). Con el instrumento (10) en esta configuración, la cánula (20) puede colocarse dentro de un ojo de un paciente, como se describirá con mayor detalle a continuación.

5 Una vez colocada la cánula (20) dentro de un ojo de un paciente, el operador puede desear hacer avanzar la aguja (30) con respecto a la cánula (20). Para hacer avanzar la aguja (30), un operador puede retirar primero el miembro de bloqueo (66) tirando del miembro de bloqueo (66) lejos del instrumento (10), como puede verse en la FIG. 3. Una vez retirado el miembro de bloqueo (66), el miembro de accionamiento (62) puede moverse o desplazarse con respecto al cuerpo (40) para hacer avanzar la aguja (30) con respecto a la cánula (20), como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 14/619,256, titulada "Method and Apparatus for Suprachoroidal Administration of Therapeutic Agent", presentada el 11 de febrero de 2015. El miembro de accionamiento (62) del presente ejemplo solo está configurado para trasladar la aguja (30) y no para rotar la aguja (30). En otros ejemplos, puede ser deseable rotar la aguja (30). Por consiguiente, los ejemplos alternativos pueden incluir características en el miembro de accionamiento (62) para rotar y trasladar la aguja (30).

10 15 En el presente ejemplo, el avance del miembro de accionamiento (62) en contacto con el cuerpo (40) como se muestra en la FIG. 4 corresponde al avance de la aguja (30) a una posición relativa a la cánula (20) a una cantidad predeterminada de penetración dentro de un ojo de un paciente. En otras palabras, el instrumento (10) está configurado de tal manera que un operador sólo tiene que avanzar el miembro de accionamiento (62) en contacto con el cuerpo (40) para colocar adecuadamente la aguja (30) dentro de un ojo de un paciente. En algunos ejemplos, la cantidad predeterminada de avance de la aguja (30) con respecto a la cánula (20) está entre aproximadamente 0,25 mm y aproximadamente 10 mm; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 10 mm; o más particularmente dentro del intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 6 mm; o más particularmente a aproximadamente 4 mm. En otros ejemplos, el contacto entre el miembro de accionamiento (62) y el cuerpo (40) puede no tener ninguna importancia particular además del avance máximo de la aguja (30) con respecto a la cánula (20). En su lugar, el instrumento (10) puede estar equipado con ciertas características de retroalimentación táctil para indicar a un operador cuando la aguja (30) ha avanzado a ciertas distancias predeterminadas con respecto a la cánula (20). Por consiguiente, un operador puede determinar la profundidad deseada de penetración de la aguja (30) en el ojo de un paciente basándose en la visualización directa de los indicadores del instrumento y/o basándose en la respuesta táctil del instrumento (10). Por supuesto, tales características de retroalimentación táctil pueden combinarse con el presente ejemplo, como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

II. Instrumentos y características alternativos ejemplares

35 En algunos ejemplos, puede ser deseable variar ciertos componentes o características de los instrumentos descritos en la presente. Por ejemplo, puede ser deseable utilizar instrumentos similares al instrumento (10) con mecanismos alternativos para accionar la aguja (30). Sin embargo, en otros ejemplos más, puede ser deseable utilizar instrumentos similares al instrumento (10) equipados con diferentes geometrías de cánula (20) o aguja (30). Los instrumentos que tienen las variaciones mencionadas anteriormente pueden ser deseables para diferentes procedimientos quirúrgicos, o procedimientos quirúrgicos similares al procedimiento analizado anteriormente, para enganchar estructuras de tejido que tienen propiedades físicas variables. Aunque en la presente se describen algunos ejemplos de variaciones, debe entenderse que los instrumentos descritos en la presente pueden incluir cualquier otra característica alternativa como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

40 La FIG. 7 muestra un instrumento alternativo ejemplar (2010) que es similar al instrumento (10) descrito anteriormente. Aunque a continuación se describen ciertas características y operabilidades del instrumento (2010), debe entenderse que, además de o en lugar de lo siguiente, el instrumento (2010) puede configurarse y/o manejarse de acuerdo con cualquiera de las enseñanzas de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 14/619,256, titulada "Method and Apparatus for Suprachoroidal Administration of Therapeutic Agent", presentada el 11 de febrero de 2015. Al igual que con el instrumento (10), el instrumento (2010) del presente ejemplo es generalmente utilizable en el procedimiento descrito en la presente para administrar un fluido terapéutico supracoroideamente a un ojo de un paciente. Por lo tanto, debe entenderse que el instrumento (2010) puede usarse fácilmente en lugar del instrumento (10) para realizar los procedimientos médicos descritos en la presente. Al igual que el instrumento (10), el instrumento (2010) de este ejemplo comprende una cánula (2020), un cuerpo (2040) y un montaje de accionamiento (2100). La cánula (2020) incluye una aguja de nitinol que se extiende a través de la misma y es sustancialmente la misma que la cánula (20) descrita anteriormente. En el presente ejemplo, la cánula (2020) y la aguja son sustancialmente idénticas a la cánula (20) y la aguja (30) descritas anteriormente.

45 50 55 60 65 La principal diferencia entre el instrumento (10) y el instrumento (2010) es que el montaje de accionamiento (2100) del instrumento (2010) es rotatorio en lugar de ser deslizante. Además, el instrumento (2010) incluye un montaje de válvula (no mostrado) que puede manejarse para cambiar el estado de fluido de la aguja. El montaje de accionamiento (2100) generalmente puede manejarse para trasladar el montaje de válvula longitudinalmente para trasladar de este modo la aguja longitudinalmente con respecto a la cánula (2020) a través de la rotación de un

miembro de mando giratorio (2110).

Cuando el montaje de accionamiento (2100) está en la posición proximal, un operador puede rotar el miembro de mando giratorio (2110) o en dirección contraria a las agujas del reloj o en dirección de las agujas del reloj. Si el miembro de mando giratorio (2110) se rota en la dirección contraria a las agujas del reloj, el miembro de rotación (2110) simplemente rotará libremente. Para comenzar el avance del montaje de accionamiento (2100), el montaje de válvula y la aguja, un operador puede rotar el miembro de mando giratorio (2110) en el sentido de las agujas del reloj. La rotación en el sentido de las agujas del reloj del miembro de mando giratorio (2110) actuará para trasladar el miembro de mando giratorio (2110) distalmente y también actuará para trasladar el montaje de válvula y la aguja distalmente. Un operador puede continuar la rotación en sentido de las agujas del reloj del miembro de mando giratorio (2110) para conducir la aguja fuera del extremo distal de la cánula (2020). Una vez que la aguja ha avanzado hasta su posición distal más lejana con respecto al extremo distal de la cánula (2020), la rotación adicional en el sentido de las agujas del reloj del miembro de mando giratorio (2110) simplemente resultará en la rotación libre del miembro de mando giratorio (2110) debido al deslizamiento de las características del embrague que están integradas en el montaje de accionamiento (2100). Con la aguja en posición distal, el operador puede accionar el montaje de válvula para permitir la administración del agente terapéutico a través de la aguja, como se describe con mayor detalle a continuación.

Una vez administrado el agente terapéutico, el operador puede desear retraer la aguja. La rotación en sentido contrario a las agujas del reloj del miembro del mando giratorio (2110) provocará una translación proximal del montaje de accionamiento (2100), el montaje de válvula y la aguja con respecto al cuerpo (2040). Debe entenderse que a medida que se rota el montaje de accionamiento (2100) para accionar el montaje de válvula, y la aguja, el montaje de válvula y la aguja permanecen sustancialmente estacionarios rotacionalmente con respecto al cuerpo (2040). También debe entenderse que aunque el miembro de rotación (2110) del presente ejemplo se describe como siendo rotado manualmente, el miembro de rotación (2110) puede rotarse mediante un motor y/o alguna otra fuente motriz. Por tanto, debe entenderse que la translación de la aguja puede ser accionada mecánica/eléctricamente a través de un servomotor. El accionamiento de un servomotor puede ser controlado por un servo controlador como se describirá con mayor detalle a continuación. Dicho servo control puede ser accionado manualmente. Adicional o alternativamente, dicho servo controlador puede ser manejado a través de un ordenador que actúa sobre la retroalimentación del instrumento (2010) o cualquier otro componente descrito en la presente.

III. Plantilla exemplar de medición de suturas

La FIG. 8 muestra una plantilla de medición de sutura exemplar (210) que puede usarse en un procedimiento que proporciona la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo, como se describirá con mayor detalle a continuación. Generalmente, la plantilla (210) está configurada para ser presionada contra un ojo de un paciente para estampar un patrón particular de pigmento sobre el ojo del paciente. Debe entenderse que la referencia en la presente a presionar la plantilla (210) contra un ojo de un paciente puede incluir, pero no se limita necesariamente a, presionar la plantilla (210) directamente contra la superficie de la esclerótica (304) (por ejemplo, después de que la conjuntiva se haya retirado o desplazado de otro modo). La plantilla (210) comprende un cuerpo rígido (220) y un eje rígido (240). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el cuerpo (220) está generalmente contorneado para corresponder a la curvatura del ojo de un paciente de tal manera que el cuerpo (220) puede presionarse o colocarse sobre por lo menos una parte del ojo del paciente. El cuerpo (220) comprende una parte de guía superior (222) y una pluralidad de protuberancias (230) que se extienden distalmente desde una cara del ojo (224) del cuerpo (220).

La parte superior de la guía (222) tiene una forma generalmente semicircular y está situada en la parte superior del cuerpo (220). La forma semicircular de la parte superior de la guía (222) tiene un radio que corresponde a la curvatura del limbo del ojo del paciente. En otras palabras, la parte de guía superior (222) se curva proximalmente a lo largo de un primer radio correspondiente al radio de curvatura del globo ocular del paciente; y hacia abajo (hacia el eje longitudinal del eje (240)) a lo largo de un segundo radio correspondiente al radio de curvatura del limbo del ojo del paciente. Como se describirá con mayor detalle a continuación, la parte de guía superior (222) puede usarse para localizar correctamente la plantilla (210) con respecto al limbo del ojo del paciente. Por consiguiente, cualquier pigmentación que pueda depositarse en el ojo del paciente mediante la plantilla puede colocarse con respecto al limbo del ojo del paciente.

Las protuberancias (230) están separadas una distancia predeterminada de la parte superior de la guía (222). En particular, las protuberancias (230) forman un patrón que puede corresponder a marcas relevantes para su uso durante el método descrito a continuación. Las protuberancias (230) del presente ejemplo comprenden cuatro protuberancias de lazo de sutura (230a-230h) y dos protuberancias de esclerotomía (230i, 230j). Las protuberancias de lazo de sutura (230a-230h) y las protuberancias de esclerotomía (230i, 230j) se extienden hacia fuera desde el cuerpo (220) una distancia igual, de manera que las protuberancias (230) mantienen colectivamente la curvatura definida por el cuerpo (220). En otras palabras, las puntas de las protuberancias (230a-230j) se extienden a lo largo de un plano curvado definido por un radio de curvatura que complementa el radio de curvatura del globo ocular del paciente. Las puntas de las protuberancias (230a-230j) son redondeadas y atraumáticas, de tal manera que las

protuberancias (230a-230j) pueden presionarse contra el ojo sin dañar la esclerótica u otras partes del ojo del paciente.

El eje (240) se extiende proximalmente desde el cuerpo (220). El eje (240) está configurado para permitir a un operador agarrar la plantilla (210) y manipular el cuerpo (220). En el presente ejemplo, el eje (240) es integral con el cuerpo (220). En otros ejemplos, el eje (240) puede unirse selectivamente al cuerpo mediante un medio de sujeción mecánica, como un acoplamiento roscado o un ajuste mecánico a presión, etc. En algunas versiones, puede presentarse a un operador un kit que comprende un eje (240) y una pluralidad de cuerpos (220). Los cuerpos (220) pueden tener diferentes curvaturas para corresponder a diferentes globos oculares con diferentes radios de curvatura. El operador puede por tanto seleccionar un cuerpo apropiado (220) del kit basado en la anatomía del paciente particular ante el operador; y el operador puede entonces asegurar el cuerpo seleccionado (220) al eje (240). Aunque no se muestra, debe entenderse que el extremo proximal del eje (240) puede incluir adicionalmente una empuñadura en T, una mando giratorio u otra característica de agarre para permitir que un operador agarre más fácilmente el eje (240).

En un uso ejemplar, las protuberancias de lazo de sutura (232) y las protuberancias de esclerotomía (234) corresponden cada una a una parte particular del método descrito a continuación. En particular, antes o durante el método descrito a continuación, un operador puede recubrir las protuberancias (230) con un pigmento o tinta biocompatible presionando las protuberancias (230) sobre una almohadilla de pigmento o tinta (250), cepillando el pigmento o tinta sobre las protuberancias (230), o aplicando de otro modo el pigmento o tinta a las protuberancias (230). Por supuesto, algunas versiones pueden proporcionar protuberancias (230) preentintadas, de tal manera que el operador no necesita realizar un paso aplicar la tinta a las protuberancias (230) durante el procedimiento descrito actualmente. Una vez que las protuberancias (230) han recibido el pigmento o la tinta, un operador puede marcar un ojo de una patente presionando las protuberancias (230) de la plantilla (210) sobre el ojo del paciente, como se describirá con mayor detalle a continuación. Una vez que la plantilla (210) se retira del ojo de un paciente, el pigmento de las protuberancias puede permanecer adherido al ojo para marcar puntos de interés particulares, como se describirá con mayor detalle a continuación.

IV. Método ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo

Las FIGS. 9A-11C muestran un procedimiento ejemplar para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo usando el instrumento (10) descrito anteriormente. Sin embargo, debe entenderse que el instrumento (2010) puede usarse fácilmente además o en lugar del instrumento (10) en el procedimiento descrito a continuación. A modo de ejemplo solamente, el método descrito en la presente puede emplearse para tratar la degeneración macular y/u otras afecciones oculares. Aunque el procedimiento descrito en la presente se analiza en el contexto del tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, debe entenderse que no se pretende ni se implica tal limitación. Por ejemplo, en algunos procedimientos alternativos meramente ejemplares, las mismas técnicas descritas en la presente pueden usarse para tratar la retinosis pigmentaria, la retinopatía diabética y/u otras afecciones oculares. Además, debe entenderse que el procedimiento descrito en la presente puede usarse para tratar la degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad.

Como puede verse en la FIG. 9A, el procedimiento comienza con un operador inmovilizando el tejido que rodea el ojo del paciente (301) (por ejemplo, los párpados) usando un espéculo (312), y/o cualquier otro instrumento adecuado para la inmovilización. Aunque la inmovilización se describe en la presente con referencia al tejido que rodea al ojo (301), debe entenderse que el ojo (301) mismo puede permanecer libre para moverse. Una vez que el tejido que rodea al ojo (301) ha sido inmovilizado, se inserta un puerto de sonda de iluminación chandelier ocular (314) en el ojo (301) para proporcionar iluminación intraocular cuando el interior del ojo (301) se ve a través de la pupila. En el presente ejemplo, el puerto de sonda de iluminación chandelier ocular (314) se coloca en el cuadrante medial inferior de tal manera que pueda preformarse una esclerotomía del cuadrante temporal superior. Como puede verse en la FIG. 10A, el puerto de sonda de iluminación chandelier ocular (314) está colocado para dirigir la luz hacia el interior del ojo (314) para iluminar por lo menos una parte de la retina (por ejemplo, incluyendo por lo menos una parte de la mácula). Como se comprenderá, dicha iluminación corresponde a un área del ojo (301) que está siendo dirigida para la administración del agente terapéutico. En el presente ejemplo, sólo se inserta el puerto de sonda de iluminación chandelier (314) en esta etapa, sin insertar todavía una fibra óptica (315) en el puerto (314). En algunas otras versiones, en esta etapa puede insertarse una fibra óptica (315) en el puerto de sonda de iluminación chandelier (314). En cualquier caso, puede utilizarse opcionalmente un microscopio para inspeccionar visualmente el ojo para confirmar la posición correcta del puerto de sonda de iluminación chandelier (314) con respecto a la zona objetivo. En algunos ejemplos, la región objetivo puede identificarse por una falta relativa de pigmentación retiniana. Aunque la FIG 9A muestra una colocación particular del puerto de sonda de iluminación chandelier ocular (314), debe entenderse que el puerto de sonda de iluminación chandelier ocular (314) puede tener cualquier otra colocación como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

Una vez colocado el puerto de la sonda de iluminación chandelier ocular (314), puede accederse a la esclerótica (304) diseccionando la conjuntiva mediante la incisión de un colgajo en la conjuntiva y tirando del colgajo posteriormente. Una vez completada dicha disección, la superficie expuesta (305) de la esclerótica (304) puede blanquearse opcionalmente usando una herramienta de cauterización para minimizar el sangrado. Una vez que se ha

completado la disección de la conjuntiva, la superficie expuesta (305) de la esclerótica (304) puede secarse opcionalmente usando un WECK-CEL u otro dispositivo absorbente adecuado. A continuación, puede usarse la plantilla (210), descrita anteriormente, para marcar el ojo (301). Como puede verse en la FIG. 9B, la plantilla (210) se coloca alineada con el limbo del ojo (301). Un operador puede aplicar una ligera fuerza a la plantilla (210) para aplicar pigmento al ojo (301). A continuación, se retira la plantilla (210), dejando el pigmento adherido a la superficie expuesta (305) de la esclerótica (304) para proporcionar una guía visual (320) a un operador, como puede verse en la FIG. 9C. Un operador puede entonces usar la guía visual (320) para fijar un montaje de lazo de sutura (330) y realizar una esclerotomía. La guía visual (320) comprende un conjunto de marcadores de lazo de sutura (321, 322, 323, 324, 325, 326, 327) y un par de marcadores de esclerotomía (329).

La FIG. 9D muestra un montaje de lazo de sutura (330) completado. Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de lazo de sutura (330) está configurado generalmente para guiar la cánula (20) del instrumento (10) a través de una esclerotomía y hacia el ojo (301). Un procedimiento ejemplar que puede emplearse para crear el montaje de lazo de sutura (330) que se muestra en la FIG. 9D se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 14/619,256, titulada "Method and Apparatus for Suprachoroidal Administration of Therapeutic Agent", presentada el 11 de febrero de 2015. Una vez que el montaje de lazo de sutura (330) se ha fijado al ojo (301), puede realizarse una esclerotomía en el ojo (301). Como se ve en la FIG. 9E, el ojo (301) se corta entre los marcadores de esclerotomía (329) usando un bisturí convencional (313) u otro instrumento de corte adecuado. Aunque se muestra que los marcadores de esclerotomía (329) comprenden dos puntos discretos, debe entenderse que en otros ejemplos, los marcadores (329) pueden comprender cualquier otro tipo de marcas como una línea sólida, de puntos o discontinua. El procedimiento de esclerotomía forma una pequeña incisión (316) a través de la esclerótica (304) del ojo (301). Como puede verse mejor en la FIG. 10B, la esclerotomía se realiza con especial cuidado de evitar la penetración de la coroides (306). Por tanto, el procedimiento de esclerotomía proporciona acceso al espacio entre la esclerótica (304) y la coroides (306). Una vez realizada la incisión (316) en el ojo (301), puede realizarse opcionalmente una disección roma para separar localmente la esclerótica (304) de la coroides (306). Dicha disección puede realizarse usando un pequeño instrumento alargado romo, como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

Con el procedimiento de esclerotomía realizado, un operador puede insertar la cánula (20) del instrumento (10) a través de la incisión (316) y hacia el espacio entre la esclerótica (304) y la coroides (306). Como puede verse en la FIG. 9F, la cánula (20) se dirige a través de los lazos de guía (336) del montaje de lazo de sutura (330) y hacia de la incisión (316). Como se ha descrito anteriormente, los lazos de guía (336) pueden estabilizar la cánula (20). Además, los lazos de guía (336) mantienen la cánula (20) en una orientación generalmente tangencial con respecto a la incisión (316). Dicha orientación tangencial puede reducir traumas a medida que la cánula (20) es guiada a través de la incisión (316) para estabilizar la cánula (20) y evitar daños al tejido circundante. A medida que la cánula (20) se inserta en la incisión (316) a través de los lazos de guía (336), un operador puede usar fórceps u otros instrumentos para guiar adicionalmente la cánula (20) a lo largo de una trayectoria atraumática. Por supuesto, el uso de fórceps u otros instrumentos es meramente opcional, y en algunos ejemplos puede omitirse. Aunque no se muestra, debe entenderse que en algunos ejemplos la cánula (20) puede incluir uno o más marcadores en la superficie de la cánula (20) para indicar varias profundidades de inserción. Aunque meramente opcionales, tales marcadores pueden ser deseables para ayudar a un operador a identificar la profundidad adecuada de inserción a medida que se guía la cánula (20) a lo largo de una trayectoria atraumática. Por ejemplo, el operador puede observar visualmente la posición de tales marcadores con respecto a los lazos de guía (336) y/o con respecto a la incisión (316) como indicación de la profundidad a la que se inserta la cánula (20) en el ojo (301). A modo de ejemplo solamente, uno de dichos marcadores puede corresponder a una profundidad de inserción de la cánula (20) de aproximadamente 6 mm.

Una vez que la cánula (20) se ha insertado por lo menos parcialmente en el ojo (301), un operador puede insertar una fibra óptica (315) en el puerto de la sonda de iluminación chandelier ocular (314) la fibra (315) todavía no se ha insertado en esta etapa. Con el puerto de la sonda de iluminación chandelier ocular (314) en su lugar y ensamblado con la fibra óptica (315), un operador puede activar el puerto del sonda de iluminación chandelier ocular (314) dirigiendo luz a través de la fibra óptica (315) para proporcionar iluminación del ojo (301) y visualizar de este modo el interior del ojo (301). Opcionalmente, en este punto pueden realizarse ajustes adicionales en la colocación de la cánula (20) para garantizar una colocación adecuada con respecto a la zona de atrofia geográfica de la retina (308). En algunos casos, el operador puede desear rotar el ojo (301), por ejemplo tirando de las suturas (334, 339), para dirigir la pupila del ojo (301) hacia el operador para optimizar la visualización del interior del ojo (301) a través de la pupila.

Las FIGS. 9G y 10C-10D muestran la cánula (20) a medida que se guía entre la esclerótica (304) y la coroides (306) hasta el lugar de administración del agente terapéutico. En el presente ejemplo, el lugar de administración corresponde a una región generalmente posterior del ojo (301) adyacente a una zona de atrofia geográfica de la retina (308). En particular, el lugar de administración del presente ejemplo es superior a la mácula, en el espacio potencial entre la retina neurosensorial y la capa de epitelio pigmentario de la retina. La FIG. 9G muestra el ojo (301) bajo visualización directa a través de un microscopio dirigido a través de la pupila del ojo (301), con iluminación proporcionada a través de la fibra (315) y el puerto (314). Como puede verse, la cánula (20) es por lo menos parcialmente visible a través de la retina (308) y la coroides (306) del ojo (301). Por tanto, un operador puede hacer un seguimiento de la cánula (20) a medida que se hace avanzar a través del ojo (301) desde la posición mostrada en

la FIG. 10C hasta la posición mostrada en 10D. Dicho seguimiento puede mejorarse en las versiones en las que se usa una fibra óptica (34) para emitir luz visible a través del extremo distal de la cánula (20).

Una vez que se ha hecho avanzar la cánula (20) hasta el lugar de aplicación, como se muestra en la FIG. 5 10D, un operador puede hacer avanzar la aguja (30) del instrumento (10) como se ha descrito anteriormente con respecto a las FIGS. 3-4. Como puede verse en las FIGS. 9H-9I, 10E y 11A, la aguja (30) se hace avanzar con respecto a la cánula (20) de tal manera que la aguja (30) perfora a través de la coroides (306) sin penetrar en la retina (308). Inmediatamente antes de penetrar en la coroides (306), la aguja (30) puede aparecer bajo visualización directa como "formando tienda de campaña" en la superficie de la coroides (306), como puede verse en la FIG. 9H. En otras 10 palabras, la aguja (30) puede deformar la coroides (306) empujando hacia arriba en la coroides, proporcionando una apariencia similar a un poste de tienda de campaña deformando el techo de una tienda de campaña. Tal fenómeno visual puede ser usado por un operador para identificar si la coroides (306) está a punto de ser perforada y la localización de cualquier eventual perforación. La cantidad particular de avance de la aguja (30) suficiente para iniciar la "formación de la tienda" y la posterior perforación de la coroides (306) puede ser de cualquier cantidad adecuada 15 según se determine por una serie de factores como, pero no limitados a, la anatomía general del paciente, la anatomía local del paciente, la preferencia del operador y/u otros factores. Como se ha descrito anteriormente, un intervalo meramente ejemplar de avance de la aguja (30) puede estar comprendido entre aproximadamente 0,25 mm y aproximadamente 10 mm; o más particularmente entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 6 mm.

En el presente ejemplo, después de que el operador haya confirmado que la aguja (30) ha avanzado apropiadamente visualizando el efecto de tienda de campaña descrito anteriormente, el operador infunde una solución salina equilibrada (BSS) u otra solución similar a medida que se hace avanzar la aguja (30) con respecto a la cánula (20). Dicha solución de BSS puede formar una ampolla delantera (340) delante de la aguja (30) a medida que la aguja (30) se hace avanzar a través de la coroides (306). La ampolla delantera (340) puede ser deseable por dos razones. 20 En primer lugar, como se muestra en las FIGS. 9I, 10F, y 11B, la ampolla delantera (340) puede proporcionar un indicador visual adicional a un operador para indicar cuando la aguja (30) está colocada adecuadamente en el sitio de administración. En segundo lugar, la ampolla delantera (340) puede proporcionar una barrera entre la aguja (30) y la retina (308) una vez que la aguja (30) ha penetrado en la coroides (306). Dicha barrera puede empujar la pared de la retina hacia fuera (como se ve mejor en las FIGS. 10F y 11B), minimizando de este modo el riesgo de perforación de la retina a medida que la aguja (30) se hace avanzar hacia el lugar de administración. En algunas versiones, se acciona 25 un pedal para impulsar la ampolla delantera (340) de la aguja (30). Alternativamente, otras características adecuadas que pueden usarse para impulsar la ampolla delantera (340) de la aguja (30) serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

Una vez que el operador visualiza la ampolla delantera (340), el operador puede detener la infusión de BSS, dejando una bolsa de fluido como puede verse en las FIGS. 9I, 10F y 11B. A continuación, puede infundirse un agente terapéutico (341) accionando una jeringuilla u otro dispositivo de suministro de fluido como se ha descrito anteriormente con respecto al instrumento (10). El agente terapéutico particular (341) administrado puede ser cualquier agente terapéutico adecuado configurado para tratar una afección ocular. Algunos agentes terapéuticos adecuados 30 meramente ejemplares pueden incluir, pero no se limitan necesariamente a, fármacos que tienen moléculas más pequeñas o grandes, soluciones de células terapéuticas, ciertas soluciones de terapia génica, y/o cualquier otro agente terapéutico adecuado como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente. A modo de ejemplo solamente, el agente terapéutico (341) puede proporcionarse de acuerdo con por lo menos algunas 35 de las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos N° 7.413.734, titulada "Treatment of Retinitis Pigmentosa with Human Umbilical Cord Cells", concedida el 19 de agosto de 2008.

En el presente ejemplo, la cantidad de agente terapéutico (341) que se administra en última instancia en el lugar de administración es de aproximadamente 50 µl, aunque puede administrarse cualquier otra cantidad adecuada. 40 En algunas versiones, se acciona un pedal para expulsar el agente (341) de la aguja (30). Alternativamente, otras características adecuadas que pueden usarse para expulsar el agente (341) de la aguja (30) serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente. La administración del agente terapéutico puede visualizarse mediante la expansión de la bolsa de fluido, como puede verse en las FIGS. 9J, 10G y 11C. Como se muestra, el agente terapéutico (341) se mezcla esencialmente con el fluido de la ampolla delantera (340) cuando el agente terapéutico (341) se inyecta en el espacio supracoroideo.

Una vez se ha completado la administración, la aguja (20) puede retraerse deslizando el montaje de 45 accionamiento (60) proximalmente con respecto al cuerpo (40); y la cánula (30) puede entonces extraerse del ojo (301). Debe entenderse que, debido al tamaño de la aguja (20), el lugar en el que la aguja (20) penetró a través de la coroides (306) es autosellante, de tal manera que no es necesario tomar pasos adicionales para sellar el lugar de aplicación a través de la coroides (306). El montaje de lazo de sutura (330) y la sonda de iluminación chandelier (314) 50 pueden retirarse, y la incisión (316) en la esclerótica (304) puede cerrarse usando cualquier técnica convencional adecuada.

Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento anterior puede llevarse a cabo para tratar a un paciente 55 que tiene degeneración macular. En algunos de tales casos, el agente terapéutico (341) que se administra mediante

la aguja (20) puede comprender células derivadas del ombligo y la placenta posparto. Como se ha indicado anteriormente, y a modo de ejemplo solamente, el agente terapéutico (341) puede proporcionarse de acuerdo con por lo menos algunas de las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos Nº 7.413.734, titulada "Treatment of Retinitis Pigmentosa with Human Umbilical Cord Cells", concedida el 19 de agosto de 2008. Alternativamente, la aguja (20) puede usarse para administrar cualquier otra sustancia o sustancias adecuadas, además o en lugar de las descritas en la Patente de Estados Unidos Nº 7.413.734 y/o en otras partes de la presente. A modo de ejemplo solamente, el agente terapéutico (341) puede comprender varios tipos de fármacos, incluyendo pero no limitados a moléculas pequeñas, moléculas grandes, células y/o terapias génicas. También debe entenderse que la degeneración macular es sólo un ejemplo meramente ilustrativo de una afección que puede tratarse mediante el procedimiento descrito en la presente. Otras afecciones biológicas que pueden tratarse usando los instrumentos y procedimientos descritos en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica.

V. Instrumentos alternativos ejemplares para la administración subretiniana de un agente terapéutico desde un enfoque supracoroideo

En algunos ejemplos, puede ser deseable variar ciertos componentes o características de los instrumentos descritos en la presente. Por ejemplo, puede ser deseable utilizar instrumentos similares al instrumento (10) con mecanismos alternativos para accionar la aguja (30). Adicional o alternativamente, puede ser deseable utilizar instrumentos similares al instrumento (10) con mecanismos adicionales para accionar la cánula (20). Los instrumentos que tienen las variaciones mencionadas anteriormente pueden ser deseables para diferentes procedimientos quirúrgicos, o procedimientos quirúrgicos similares al procedimiento analizado anteriormente, para enganchar con estructuras de tejido que tienen diferentes propiedades físicas. Aunque en la presente se describen ciertos ejemplos de variaciones, debe entenderse que los instrumentos descritos en la presente pueden incluir cualquier otra característica alternativa que resulte evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

A. Instrumento alternativo ejemplar con accionador de palanca

Las FIGS. 12-26C muestran un instrumento alternativo ejemplar (410) que es similar al instrumento (10) descrito anteriormente. Debe entenderse que el instrumento (410) puede usarse fácilmente en lugar del instrumento (10) para realizar el procedimiento médico descrito anteriormente. También debe entenderse que, salvo que se describa lo contrario en la presente, el instrumento (410) de este ejemplo es sustancialmente igual al instrumento (10) descrito anteriormente. El instrumento (410) comprende una cánula (420), un cuerpo (440), una guía de la cánula (442) que se extiende distalmente desde el cuerpo (440), un montaje de accionamiento de cánula (500) y un montaje de accionamiento de aguja (550). A diferencia del instrumento (10) descrito anteriormente, el instrumento (410) está configurado de manera general para avanzar selectivamente tanto la cánula (420) como la aguja (430) con respecto al cuerpo (440). La cánula (420) y la aguja (430) son sustancialmente iguales a la cánula (20) y la aguja (30) descritas anteriormente, por lo que no se describirán detalles adicionales en la presente.

El cuerpo (440) está conformado generalmente para su agarre por la mano de un operario y para encerrar los varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (500) y del montaje de accionamiento de la aguja (550). Para permitir el funcionamiento del montaje de accionamiento de la cánula (500), el cuerpo (440) incluye dos canales de palanca (444) y dos canales de pasador de accionamiento (445). De manera similar, para permitir el funcionamiento del montaje de accionamiento de la aguja (550), el cuerpo (440) incluye una única abertura de accionamiento (446) definida proximalmente en el cuerpo (440). Como se describirá con mayor detalle a continuación, los canales (444, 445) y la abertura (446) permiten el movimiento de varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (500) y del montaje de accionamiento de la aguja (550), de tal manera que un operador puede accionar dichos componentes para hacer avanzar de este modo la cánula (420) y/o la aguja (430).

Como se ha descrito anteriormente, la guía de la cánula (442) se extiende distalmente desde el cuerpo (440). En particular, la guía de la cánula (442) incluye una parte proximal relativamente recta (441) y una parte distal generalmente curvada (443). La parte proximal (441) se extiende distalmente desde el cuerpo (440) oblicuamente con respecto al eje longitudinal del cuerpo (440). La parte distal (443) se muestra como curvada alejándose del eje longitudinal del cuerpo (440) en un ángulo creciente. Debe entenderse que la combinación de las partes proximal y distal (441, 443) está configurada para orientar la guía de la cánula (442) en o cerca de la esclerotomía (316) o el montaje de lazo de sutura (330) descritos anteriormente. Por consiguiente, como se describirá con mayor detalle a continuación, la guía de la cánula (442) puede manejarse para alimentar la cánula (420) en una posición adecuada a medida que la cánula (420) se hace avanzar distalmente con respecto al cuerpo (440). Aunque se muestra y describe que la guía de la cánula (442) tiene en la presente una forma particular, debe entenderse que en otros ejemplos la guía de la cánula (442) puede tener cualquier otra forma adecuada como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

La guía de la cánula (442) tiene generalmente una forma de sección transversal correspondiente a la forma de la cánula (420). Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, la cánula (420) tiene una forma de sección transversal generalmente rectangular. Por consiguiente, la guía de la cánula (442) también puede tener una forma de

sección transversal rectangular correspondiente. La guía de la cánula (442) generalmente es hueca, o incluye de otro modo una luz (no mostrada) de tal manera que la guía de la cánula (442) está configurada para recibir deslizablemente la cánula (420). Además de tener una forma correspondiente a la cánula (420), la guía de la cánula (442) también incluye bordes redondeados de tal manera que la guía de la cánula (420) es de naturaleza atraumática.

5 En el presente ejemplo, la guía de la cánula (442) está compuesta de un material generalmente rígido o semirrígido de tal manera que la guía de la cánula (442) puede mantener su forma a medida que la cánula (420) se hace avanzar a través de la guía de la cánula (442). Como la guía de la cánula (442) es atraumática y rígida o semirrígida, debe entenderse que cuando el instrumento se usa en el método para la administración supracoroidea del agente terapéutico descrito anteriormente, la guía de la cánula (442) puede apoyarse opcionalmente o presionarse suavemente contra el ojo de un paciente para generar palanca y ayudar a asegurar el avance tangencial de la cánula (420).

10 Las FIGS. 13-21 muestran en detalle el montaje de accionamiento de la cánula (500) y el montaje de accionamiento de la aguja (550). En particular, el montaje de accionamiento de la cánula (500) y el montaje de accionamiento de la aguja (550) pueden verse completamente ensamblados en la FIG. 13, donde se retira una mitad del cuerpo (440). Como puede verse, el montaje de accionamiento de la cánula (500) incluye una corredera de cánula (510), un engranaje de piñón (530) y una palanca de avance de la cánula (540) (parcialmente cortada en la FIG. 13). De igual manera, el montaje de accionamiento de la aguja (550) incluye un miembro de avance de la aguja (560) y un 15 bloqueo de leva (570) dispuesto dentro de la corredera de la cánula (510). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de accionamiento de la cánula (500) es accionado por un operador que presiona la palanca de avance de la cánula (540) hacia adelante, haciendo que la cánula (420) y la aguja (430) avancen distalmente con respecto al cuerpo (440). A continuación, un operador hace avanzar la aguja (430) por separado de la cánula (420) que primero rota el miembro de avance de la aguja (560) y luego hace avanzar distalmente el miembro de avance de la aguja (560) con respecto al cuerpo (440).

20 Las FIGS. 14-17 muestran con detalle varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (500) y la relación de estos componentes con el resto del instrumento (410). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de accionamiento de la cánula (500) se acciona a través de la palanca de avance de la cánula (540), que pivota para accionar rotativamente el engranaje de piñón (530). El engranaje de piñón (530) se acopla entonces a la corredera de la cánula (510) para trasladar la corredera de la cánula (510) con respecto al cuerpo (440).

25 Las FIGS. 15-17 muestran vistas detalladas de la corredera de la cánula (510). Como puede verse en la FIG. 15, la corredera de cánula (510) comprende un canal de cánula (512), una parte de cremallera (514), una parte de bloqueo (516), y una parte receptora de miembro de avance de aguja (526). El canal de la cánula (512) está configurado para recibir la cánula (420) y está dispuesto dentro de por lo menos una parte de la parte de cremallera (514). Como puede verse en la FIG. 16, el canal de la cánula (512) termina en una luz de la aguja (519), que se extiende a través de la corredera de la cánula (510). La cánula (420) puede estar asegurada fijamente dentro del canal de la cánula (512) mediante cualquier medio adecuado, como por ejemplo, mediante adhesivo, soldadura, sujeción mecánica y/o usando cualquier otra estructura o técnica adecuada. Además, debe entenderse que el canal de la cánula (512) puede incluir características estructurales adicionales configuradas para recibir la cánula (420). A modo de ejemplo solamente, en algunos ejemplos el extremo proximal de la cánula (420) puede incluir una brida u otra estructura similar, mientras que el canal de la cánula (512) puede incluir un rebaje correspondiente para asegurar aún más la cánula (420) dentro del canal de la cánula (512). Otras maneras adecuadas en las que la cánula (420) puede 30 asegurarse dentro del canal de la cánula (512) serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

35 La parte de cremallera (514) comprende una pluralidad de dientes (515) que están espaciados entre sí a lo largo de una trayectoria lineal que se extiende longitudinalmente. Una región distal de dientes (515) está separada en dos regiones espaciadas lateralmente, separadas por el canal de la cánula (512). El tamaño y espacio particulares de los dientes (515) corresponde a los dientes (532) del engranaje de piñón (530). Por consiguiente, los dientes (515) de la parte de cremallera (514) están configurados para engranar con los dientes (532) del engranaje de piñón (530) para formar un mecanismo de cremallera y piñón. Como se describirá con mayor detalle a continuación, dicho mecanismo acciona la traslación de la corredera de la cánula (510) para accionar la cánula (420).

40 45 50 55 La parte de bloqueo (516) de la corredera de la cánula (510) comprende un cuerpo generalmente cilíndrico (518) con dos miembros que se extienden longitudinalmente (520, 522) formados integralmente en el mismo. Como puede verse mejor en la FIG. 17, cada miembro que se extiende longitudinalmente (520, 522) incluye una superficie de leva interior respectiva (521, 523). Como se describirá con mayor detalle a continuación, las superficies de leva (521, 523) están configuradas para acoplarse selectivamente con el bloqueo de leva (570) del montaje de accionamiento de la aguja (550) para bloquear la corredera de la cánula (510) en una posición longitudinal particular con respecto al cuerpo (440) del instrumento (410).

60 65 La parte receptora del miembro de avance de la aguja (526) está colocada proximalmente de los miembros que se extienden longitudinalmente (520, 522). La parte receptora del miembro de avance de la aguja (526) incluye

5 un canal de recepción superior redondeado (528) (visto mejor en la FIG. 15) y un canal de recepción inferior rectangular (529) (visto mejor en la FIG. 16). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el canal de recepción superior (528) está configurado para recibir una parte cilíndrica alargada correspondiente (566) del miembro de avance de la aguja (560). De manera similar, el canal de recepción inferior (529) está configurado para recibir una pestaña de bloqueo correspondiente (569) del miembro de avance de la aguja (560). Aunque se muestra que los canales de recepción (528, 529) tienen una forma particular, debe entenderse que en otros ejemplos la forma de los canales de recepción (528, 529) puede alterarse dependiendo de la geometría particular del miembro de avance de la aguja (560).

10 Volviendo a la FIG. 14, se muestra que el engranaje de piñón (530) comprende un cuerpo generalmente cilíndrico con una pluralidad de dientes (532) que se extienden hacia afuera desde el mismo. El cuerpo del engranaje de piñón (530) incluye además un orificio que se extiende a través del mismo. El orificio está configurado para recibir el pasador del engranaje de piñón (538). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el pasador del engranaje de piñón (538) se recibe dentro del orificio para acoplar rotatoriamente el engranaje de piñón (530) a la palanca de avance de la cánula (540).

15 En la FIG. 14 también se muestra la palanca de avance de la cánula (540). Como puede verse, la palanca (540) comprende una parte de agarre (542) y dos brazos (544, 546) que se extienden desde la parte de agarre (542). Cada brazo (544, 546) comprende una ranura de pasador (545, 547) respectiva que está configurada para recibir el pasador del engranaje de piñón (538). Las ranuras (545, 547) son de forma alargada, permitiendo cierto grado de desplazamiento vertical del pasador del engranaje de piñón (538) en cada ranura (545, 547). Cada brazo (544, 546) comprende además una abertura de fijación (548, 549) respectiva que está fijada rotativamente dentro de los canales de palanca (444) del cuerpo (440) (ver FIG. 120).

20 Las FIGS. 14 y 18-22 muestran el montaje de accionamiento de la aguja (550) en detalle y la relación del montaje de accionamiento de la aguja (550) con el resto del instrumento (410). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de accionamiento de la aguja (550) está generalmente configurado para desplazarse con el montaje de accionamiento de la cánula (500) hasta que el montaje de accionamiento de la cánula (500) es bloqueado en su lugar mediante el montaje de accionamiento de la aguja (550), permitiendo de este modo que la aguja (430) avance con respecto a la cánula (420).

25 Como se ha descrito anteriormente, el montaje de accionamiento de la aguja (550) comprende el miembro de avance de la aguja (560) y el bloqueo de leva (570). En las FIGS. 18 y 19 se muestran vistas detalladas del miembro de avance de la aguja (560). Como puede verse, el miembro de avance de la aguja (560) comprende una pestaña de accionamiento (562) y una parte cilíndrica alargada (566) que se extiende desde la misma. La pestaña de accionamiento (562) tiene forma de pestaña y está configurada para ser agarrada por un operador. Aunque se muestra la pestaña de accionamiento (562) del presente ejemplo con forma de pestaña, debe entenderse que en otros ejemplos la pestaña de accionamiento (562) puede adoptar cualquier otra forma adecuada para el agarre. La pestaña de accionamiento (562) incluye además una pestaña de bloqueo (569). La pestaña de bloqueo (569) tiene una forma generalmente rectangular y está dispuesta en la interfaz entre la pestaña de accionamiento (562) y la parte cilíndrica alargada (566). Como se describirá con mayor detalle a continuación, la pestaña de bloqueo (569) está configurada para evitar la traslación de la aguja (430) con respecto a la cánula (420) cuando el montaje de accionamiento de la aguja (550) está colocado en una posición bloqueada.

30 Como puede verse mejor en la FIG. 19, la parte cilíndrica alargada (566) incluye un par de protuberancias alargadas (568) en forma de aletas que se extienden hacia fuera desde la parte cilíndrica alargada (566). Como se describirá con mayor detalle a continuación, las protuberancias alargadas (568) están configuradas para acoplarse deslizablemente a un par correspondiente de canales alargados (574) definidos dentro del interior del bloqueo de leva (570) de tal manera que la parte cilíndrica alargada (566) puede manejarse para rotar el bloqueo de leva (570) y a la vez desplazarse con respecto al bloqueo de leva (570). Mientras que la parte cilíndrica alargada (566) se muestra como generalmente cilíndrica con protuberancias alargadas (568) que sobresalen hacia fuera desde la parte cilíndrica alargada (566), en otros ejemplos puede lograrse una funcionalidad similar de la parte cilíndrica alargada (566) usando otras configuraciones. Por ejemplo, en otros ejemplos pueden omitirse las protuberancias alargadas (568). En lugar de las protuberancias alargadas (568), la parte cilíndrica alargada (566) puede comprender una forma de sección transversal irregular como hexagonal, ovular, triangular, etc. Por supuesto, en tales configuraciones la forma del bloqueo de leva (570) también se modificaría en consecuencia para que corresponda a la forma de la sección transversal de la parte cilíndrica alargada (566).

35 La parte cilíndrica alargada (566) comprende además una luz (567) que se extiende a través de la misma. La luz (567) está configurada para recibir la aguja (430). Debe entenderse que la luz (567) puede extenderse a través del extremo proximal del miembro de avance de la aguja (560) para permitir de este modo que la luz (567) reciba un tubo de suministro o múltiples tubos de suministro. Por consiguiente, debe entenderse que el miembro de avance de la aguja (560) está configurado para actuar como un dispositivo de acoplamiento de la aguja para acoplar la aguja (430) al miembro de avance de la aguja (560) y/o al tubo o tubos de suministro. En algunos ejemplos, la aguja (430) puede estar asegurada de manera fija al miembro de avance de la aguja (560) de tal manera que cualquier movimiento de rotación o traslación del miembro de avance de la aguja (560) se transfiera a la aguja (430). En otros ejemplos, la

aguja (430) puede estar fijada meramente de manera traslacional con respecto al miembro de avance de la aguja (560), de tal manera que sólo el movimiento traslacional del miembro de avance de la aguja (560) se transfiera a la aguja (430), mientras que la aguja (430) permanece rotacionalmente independiente del miembro de avance de la aguja (560). Varias configuraciones adecuadas para acoplar la aguja (430) al miembro de avance de la aguja (560) para lograr la funcionalidad deseada descrita en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

El bloqueo de leva (570) se aprecia mejor en las FIGS. 20 y 21. Como puede verse, el bloqueo de leva (570) comprende una estructura alargada con una forma de sección transversal generalmente elíptica. El bloqueo de leva (570) define además una luz (572) que se extiende a través del bloqueo de leva (570). La luz (570) tiene una forma generalmente circular con un par de canales alargados (574) definidos por el bloqueo de leva (570) en lados opuestos de la luz (572). Como puede verse en la FIG. 22 y como se ha descrito anteriormente, la luz (572) y los canales (574) están configurados para recibir deslizablemente la parte cilíndrica alargada (566) y las protuberancias alargadas (568) del miembro de avance de la aguja (560). Por tanto, debe entenderse que cuándo un operador rota el miembro de avance de la aguja (560) mediante la pestaña de accionamiento (562), el bloqueo leva (570) rotará correspondientemente con la parte cilíndrica alargada (566). Sin embargo, cuando el miembro de avance de la aguja (560) se traslada con respecto al instrumento (410), el bloqueo de leva (570) puede permanecer estacionario con respecto al miembro de avance de la aguja (560).

Las FIGS. 23A-26C muestran un modo de funcionamiento ejemplar usando el instrumento (410). En particular, el instrumento (410) comienza en el estado mostrado en las FIGS. 23A y 24A. Como puede verse, el montaje de accionamiento de la cánula (500) y el montaje de accionamiento de la aguja (550) están inicialmente ambos en una posición proximal retraída con respecto al cuerpo (440). En esta posición, la palanca de avance de la cánula (540) se retrae proximalmente con respecto al cuerpo (440). Correspondientemente, la corredera de la cánula (510) y el engranaje de piñón (530) están colocados proximalmente dentro del cuerpo (440). Como la cánula (420) está fijamente asegurada a la corredera de la cánula (510), la cánula (420) está dispuesta de manera similar proximalmente con respecto al cuerpo (440) de tal manera que la cánula (420) está dispuesta dentro de la guía de la cánula (442). En esta posición, la aguja (430) está también en una posición proximal de tal manera que la punta distal de la aguja (430) está dispuesta dentro de la cánula (442).

Para iniciar el avance de la cánula (420), un operador puede aplicar una fuerza a la palanca de avance de la cánula (540) para hacer pivotar la palanca de avance de la cánula (540) distalmente con respecto al cuerpo (440), como puede verse en las FIGS. 23B y 24B. Como el engranaje de piñón (530) está unido rotativamente a la palanca de avance de la cánula (540) a través del pasador del engranaje de piñón (538), el avance de la palanca de avance de la cánula (540) hará que el engranaje de piñón (530) avance correspondientemente a lo largo de una trayectoria lineal. A medida que el engranaje de piñón (530) avanza linealmente, los dientes (532) del engranaje de piñón (530) se acoplarán con los dientes (515) de la corredera de la cánula (510). Además, los dientes (532) del engranaje de piñón (530) también se acoplarán con los dientes correspondientes (449) que forman parte integral del cuerpo (440). Por tanto, el movimiento lineal del engranaje de piñón (530) iniciará la rotación del engranaje de piñón (530) en el sentido de las agujas del reloj a través del acoplamiento entre los dientes (532) del engranaje de piñón (530) y los dientes (449) del cuerpo (440). La rotación en el sentido de las agujas del reloj del engranaje de piñón (530) iniciará entonces la traslación distal de la corredera de la cánula (510) a través del acoplamiento entre los dientes (532) del engranaje de piñón (530) y los dientes (515) de la corredera de la cánula (510). Como la cánula (420) está fijada a la corredera de la cánula (510), el avance de la corredera de la cánula (510) dará como resultado el correspondiente avance de la cánula (420). A medida que avanza la corredera de la cánula (510), el montaje de avance de la aguja (550) también puede avanzar incidentalmente con la corredera de la cánula (510) debido a la fricción entre las varias partes del montaje de avance de la aguja (550) y la corredera de la cánula (510).

Las FIGS. 24C y 25C muestran el instrumento (410) con la cánula (420) en posición totalmente avanzada. Como puede verse, en la posición totalmente avanzada, la corredera de la cánula (510) se ha hecho avanzar totalmente con respecto al cuerpo (440) a través del engranaje de piñón (530) por un operador pivotando totalmente la palanca de avance de la cánula (540) distalmente. Aunque se ha hecho avanzar distalmente por completo la cánula (420), debe entenderse que en esta posición la aguja (430) todavía permanece dispuesta dentro de la cánula (420). En particular, la aguja (430) se mantiene dentro de la cánula (420) mediante la pestaña de bloqueo (569) del miembro de avance de la aguja (560). Como se describirá con mayor detalle a continuación, la pestaña de bloqueo (569) del miembro de avance de la aguja (560) impide que el miembro de avance de la aguja (560) se haga avanzar con respecto a la corredera de la cánula (510) hasta que un operador rote el miembro de avance de la aguja (560) para permitir el acoplamiento de la pestaña de bloqueo (569) con el canal de recepción inferior (529) de la corredera de la cánula (510).

Una vez que se ha hecho avanzar distalmente por completo la cánula (420), un operador puede iniciar el proceso de avance de la aguja (430). Como puede verse en las FIGS. 23C, 24C, 25A, y 26A, el miembro de avance de la aguja (560) está inicialmente colocado en un ángulo de rotación con respecto al cuerpo (440). Para iniciar el avance de la aguja (430), un operador puede rotar el miembro de avance de la aguja (560) en dirección contraria a las agujas del reloj hasta la posición vertical mostrada en las FIGS. 23D, 24D, 25B, y 26B. Cuando el miembro de avance

de la aguja (560) se rota a la posición vertical, la corredera de la cánula (510) se bloquea en posición con respecto al cuerpo (440). En particular, como puede verse mejor en la FIG. 25B, el bloqueo de leva (570) rota a medida que se rota el miembro de avance de la aguja (560). A medida que rota el bloqueo de leva (570), la configuración elíptica del bloqueo de leva (570) se acopla a las superficies de leva (521, 523) de la corredera de la cánula (510) para mantener la posición de la corredera de la cánula (510) con respecto al bloqueo de leva (570). El bloqueo de leva (570) se acopla además a un par de protuberancias de bloqueo (447, 448) integradas en el interior del cuerpo (440). Las protuberancias de bloqueo (447, 448) se acoplan al bloqueo de leva (570) de tal manera que la posición del bloqueo de leva (570) se fija longitudinalmente con respecto al cuerpo (440), bloqueando de este modo la corredera de la cánula (510).

La rotación del miembro de avance de la aguja (560) a la posición vertical también alinea la pestaña de bloqueo (569) del miembro de avance de la aguja (560) con el canal de recepción inferior (529) de la corredera de la cánula (510), como puede verse mejor en la FIG. 26B. Con la pestaña de bloqueo (569) y el canal de recepción inferior (529) alineados, un operador puede entonces trasladar el miembro de avance de la aguja (560) distalmente a una posición distal mostrada en las FIGS. 23E, 24E, y 25C. A medida que el miembro de avance de la aguja (560) avanza distalmente, la aguja (430) avanza correspondientemente. Como la corredera de la cánula (510) está ahora fija con respecto al miembro de avance de la aguja (560), el avance del miembro de avance de la aguja (560) hará que la aguja (430) avance con respecto a la cánula (420) de tal manera que la punta distal de la aguja (430) se extienda hacia fuera de la cánula (420). Luego, puede administrarse un agente terapéutico como se ha descrito anteriormente con respecto al método para la administración supracoroidea de un agente terapéutico. Debe entenderse que, cuando el miembro de avance de la aguja (560) está en la posición angular mostrada en la FIG. 26A, la pestaña de bloqueo (569) puede acoplar con el extremo proximal de una parte receptora del miembro de avance de la aguja (526), impidiendo de este modo que el miembro de avance de la aguja (560) se haga avanzar distalmente con respecto a la parte de bloqueo (516).

25 B. Instrumento alternativo ejemplar con accionador de rueda de desplazamiento

Las FIGS. 27-31D muestran un instrumento alternativo ejemplar (610) que es similar a los instrumentos (10, 410) descritos anteriormente. Debe entenderse que el instrumento (610) puede usarse fácilmente en lugar de los instrumentos (10, 410) para realizar el procedimiento médico descrito anteriormente. También debe entenderse que, salvo que se describa lo contrario en la presente, el instrumento (610) de este ejemplo es sustancialmente igual a los instrumentos (10, 410) descritos anteriormente. El instrumento (610) comprende una cánula (620), un cuerpo (640), una guía de la cánula (642) que se extiende distalmente desde el cuerpo (640), un montaje de accionamiento de cánula (700) y un montaje de accionamiento de aguja (750). A diferencia del instrumento (10) descrito anteriormente, el instrumento (610) está generalmente configurado para hacer avanzar selectivamente tanto la cánula (620) como la aguja (630) con respecto al cuerpo (640). La cánula (620) y la aguja (630) son sustancialmente iguales a la cánula (20) y la aguja (30) descritas anteriormente, por lo que no se describirán detalles adicionales en la presente.

El cuerpo (640) está generalmente conformada para ser agarrada por la mano de un operador y para encerrar los varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (700) y del montaje de accionamiento de la aguja (750). Para permitir el funcionamiento del montaje de accionamiento de la cánula (700), el cuerpo (640) incluye dos soportes de rueda (644) situados cerca del extremo distal del cuerpo (640). De manera similar, para permitir el funcionamiento del montaje de accionamiento de la aguja (750), el cuerpo (640) incluye una única abertura de accionador (646) definida proximalmente en el cuerpo (640). Como se describirá con mayor detalle a continuación, los soportes (644) y la abertura (646) permiten el movimiento de varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (700) y del montaje de accionamiento de la aguja (750), de tal manera que un operador puede accionar tales componentes para hacer avanzar de este modo la cánula (620) y/o la aguja (630).

Como se ha descrito anteriormente, la guía de la cánula (642) se extiende distalmente desde el cuerpo (640). En particular, la guía de la cánula (642) incluye una parte proximal relativamente recta (641) y una parte distal generalmente curvada (643). La parte proximal (641) se extiende distalmente desde el cuerpo (640) oblicuamente con respecto al eje longitudinal del cuerpo (640). La parte distal (643) se muestra curvándose alejándose del eje longitudinal del cuerpo (640) en un ángulo creciente. Debe entenderse que la combinación de las partes proximal y distal (641, 643) está configurada para orientar la guía de la cánula (642) en o cerca de la esclerotomía (316) o el montaje de lazo de sutura (330) descrito anteriormente. Por consiguiente, como se describirá con mayor detalle a continuación, la guía de la cánula (642) puede manejarse para alimentar la cánula (620) en una posición adecuada a medida que se hace avanzar distalmente la cánula (620) con respecto al instrumento. Aunque en la presente se muestra y describe que la guía de la cánula (642) tiene una forma particular, debe entenderse que en otros ejemplos la guía de la cánula (642) puede tener cualquier otra forma adecuada como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

La guía de la cánula (642) generalmente tiene una forma de sección transversal correspondiente a la forma de la cánula (620). Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, la cánula (620) tiene una forma de sección transversal generalmente rectangular. Por consiguiente, la guía de la cánula (642) también puede tener una forma de sección transversal rectangular correspondiente. La guía de la cánula (642) es generalmente hueca, o incluye de otro modo una luz (no mostrada) de tal manera que la guía de la cánula (642) está configurada para recibir deslizablemente

la cánula (620). Además de tener una forma correspondiente a la cánula (620), la guía de la cánula (642) también incluye bordes redondeados de tal manera que la guía de la cánula (620) es de naturaleza atraumática.

En el presente ejemplo, la guía de la cánula (642) se compone de un material generalmente rígido o semirrígido de tal manera que la guía de la cánula (642) puede mantener su forma a medida que se hace avanzar la cánula (620) a través de la guía de la cánula (642). Como la guía de la cánula (642) es atraumática y rígida o semirrígida, debe entenderse que cuando se usa el instrumento en el método para la administración supracoroidea del agente terapéutico descrito anteriormente, la guía de la cánula (642) puede apoyarse opcionalmente o presionarse suavemente contra el ojo de un paciente para generar palanca y ayudar a asegurar el avance tangencial de la cánula (620).

Las FIGS. 28-30 muestran en detalle el montaje de accionamiento de la cánula (700) y el montaje de accionamiento de la aguja (750). En particular, el montaje de accionamiento de la cánula (700) y el montaje de accionamiento de la aguja (750) pueden verse completamente ensamblados en la FIG. 28, donde una mitad del cuerpo (740) está retirada. Como puede verse, el montaje de accionamiento de la cánula (700) incluye una corredera de cánula (710), un par de engranajes de piñón (730) y una rueda de avance de cánula (740). El montaje de accionamiento de la aguja (750) incluye un miembro de avance de la aguja (760) por lo menos parcialmente dispuesto dentro de la corredera de la cánula (710). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de accionamiento de la cánula (700) es accionado por un operador que rota la rueda de avance de la cánula (740) hacia adelante (por ejemplo, en sentido contrario a las agujas del reloj), haciendo de este modo que la cánula (620) y la aguja (630) avancen distalmente con respecto al cuerpo (640). La aguja (630) se hace avanzar entonces por separado de la cánula (620) por un operador que hace avanzar el miembro de avance de la aguja (760) distalmente con respecto al cuerpo (640).

La FIG. 29 muestra el montaje de accionamiento de la cánula (700) en detalle y la relación del montaje de accionamiento de la cánula (700) con el resto del instrumento (610). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de accionamiento de la cánula (700) se acciona a través de la rueda de avance de la cánula (740), que rota para accionar los engranajes de piñón (730). Los engranajes de piñón (730) se acoplan a la corredera de la cánula (710) para trasladar la corredera de la cánula (710) con respecto al cuerpo (640).

Las FIGS. 29 y 30 muestran vistas detalladas de la corredera de la cánula (710). Como puede verse, la corredera de cánula (710) comprende un canal de cánula (712), una parte de cremallera (714), una parte alargada (716), y una parte receptora de miembro de avance de aguja (726). El canal de la cánula (712) está configurado para recibir la cánula (620) y está dispuesto dentro de por lo menos una parte de la parte de cremallera (714). Como puede verse mejor en la FIG. 30, el canal de la cánula (712) termina en una luz de la aguja (719), que se extiende a través de la corredera de la cánula (710). La cánula (620) puede asegurarse de manera fija dentro del canal de la cánula (712) mediante cualquier medio adecuado, como unión por adhesivo, soldadura, sujeción mecánica, etc. Además, debe entenderse que el canal de la cánula (712) puede incluir características estructurales adicionales configuradas para recibir la cánula (620). A modo de ejemplo solamente, en algunos ejemplos el extremo proximal de la cánula (620) puede incluir una brida u otra estructura similar, mientras que el canal de la cánula (712) puede incluir un canal correspondiente para asegurar aún más la cánula (620) dentro del canal de la cánula (712). Por supuesto, otros medios para asegurar la cánula (620) dentro del canal de la cánula (712) serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

La parte de cremallera (714) comprende una pluralidad de dientes (715) que están espaciados entre sí a lo largo de una trayectoria lineal que se extiende longitudinalmente. Una región distal de dientes (715) está separada en dos regiones espaciadas lateralmente, espaciadas por el canal de la cánula (712). El tamaño y espacio particular de los dientes (715) corresponde a los dientes (732) de los engranajes de piñón (730). Por consiguiente, los dientes (715) de la parte de cremallera (714) están configurados para engranar con los dientes (732) de cada engranaje de piñón (730) para formar un mecanismo de cremallera y piñón. Como se describirá con mayor detalle a continuación, dicho mecanismo impulsa la traslación de la corredera de la cánula (710) para accionar la cánula (620).

La parte alargada (716) de la corredera de la cánula (710) es generalmente cilíndrica y se extiende entre la parte de cremallera (714) y la parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726). Como puede verse mejor en la FIG. 30, la parte alargada (716) define un orificio (720) que se extiende a través de la parte alargada (716) y la parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726). El orificio (720) está configurado para recibir deslizadamente el miembro de avance de la aguja (760), de tal manera que dicho miembro (760) pueda desplazarse selectivamente con respecto a la corredera de la cánula (710). El extremo distal del orificio (720) está en comunicación con la luz de la aguja (719) de tal manera que la aguja (630) puede extenderse desde el miembro de avance de la aguja (760) a través de la luz aguja (719).

La parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726) está situada proximalmente de la parte alargada (716). La parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726) tiene una forma generalmente cilíndrica con un radio mayor que el del miembro alargado (716). Como se ha descrito anteriormente, el orificio (720) de la parte alargada (716) se extiende a través de la parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726). Como se

observa mejor en la FIG. 30, el interior de la parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726) incluye un canal de recepción superior (728). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el canal de recepción superior (728) está configurado para recibir una pestaña correspondiente (769) del miembro de avance de la aguja (760). La longitud longitudinal del canal de recepción superior (728) corresponde a la distancia de desplazamiento del miembro de avance de la aguja (760). Como se comprenderá, la pestaña (769) del miembro de avance de la aguja (760) se traslada dentro del canal de recepción superior (728) a medida que el miembro de avance de la aguja (760) se traslada con respecto a la corredera de la cánula (710) para hacer avanzar la aguja (630). La traslación del miembro de avance de la aguja (760) se permite hasta que la pestaña (769) del miembro de avance de la aguja (760) alcanza el extremo distal del canal de recepción superior (728). Por tanto, debe entenderse que el canal de recepción superior (728) puede actuar como un tope para el miembro de avance de la aguja (760) para evitar que la aguja (630) avance más allá de cierta distancia.

Volviendo a la FIG. 29, se muestra que cada engranaje de piñón (730) comprende un cuerpo generalmente cilíndrico (734) con una pluralidad de dientes (732) que se extienden hacia afuera desde el mismo. El cuerpo (734) de cada engranaje de piñón (730) incluye además un orificio (736) que se extiende a través del mismo. El orificio (736) está configurado para recibir el pasador del engranaje de piñón (738). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el pasador del engranaje de piñón (738) se recibe dentro del orificio (736) para acoplar de forma rotatoria el engranaje de piñón (730) al cuerpo (640) del instrumento (610).

En la FIG. 29 también se muestra la rueda de avance de la cánula (740). Como puede verse, la rueda (740) comprende una parte de agarre (742) y dos partes impulsoras (744, 746) que se extienden hacia fuera desde la parte de agarre (742). Cada parte impulsora (744, 746) es de forma circular y comprende un conjunto respectivo de dientes (745, 747). Los dientes (745, 747) están configurados para acoplar con los dientes (732) de cada engranaje de piñón (730) de tal manera que los dientes (745, 747) pueden impulsar la rotación de cada engranaje de piñón (730) al unísono. La rueda de avance de la cánula (740) incluye además un orificio (748) que se extiende a través de la misma. El orificio (748) está configurado para recibir un pasador de rueda (749) para acoplar rotativamente la rueda (740) al cuerpo (640) del instrumento (610).

Las FIGS. 28-30 muestran el montaje de accionamiento de la aguja (750) en detalle y la relación del montaje de accionamiento de la aguja (750) con el resto del instrumento (610). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el montaje de accionamiento de la aguja (750) está generalmente configurado para trasladarse con el montaje de accionamiento de la cánula (700) hasta que el montaje de accionamiento de la cánula (700) se bloquee en su lugar mediante el montaje de accionamiento de la aguja (750), permitiendo de este modo que la aguja (630) avance con respecto a la cánula (620). Como se ha descrito anteriormente, el montaje de accionamiento de la aguja (750) comprende el miembro de avance de la aguja (760) y dos tubos de suministro (790) que se extienden proximalmente desde el extremo proximal del miembro de avance de la aguja (760). Como puede verse, el miembro de avance de la aguja (760) comprende una parte de accionamiento (762) y una parte cilíndrica alargada (766) que se extiende desde la misma. La parte de accionamiento (762) tiene una forma generalmente cilíndrica y está configurada para ser agarrada por un operador. Aunque la parte de accionamiento (762) del presente ejemplo se muestra con una forma cilíndrica, debe entenderse que en otros ejemplos la parte de accionamiento (762) puede adoptar cualquier otra forma adecuada para el agarre. Como se describirá con mayor detalle a continuación, el miembro de accionamiento (762) recibe tubos de suministro (790) de tal manera que los tubos de suministro (790) pueden estar en comunicación con la aguja (730).

Como puede verse mejor en la FIG. 29, la parte cilíndrica alargada (766) incluye una pestaña (769) que se extiende hacia afuera desde la parte cilíndrica alargada (766). Como se ha descrito anteriormente, la pestaña (769) está configurada para caber dentro del canal de recepción superior (728) de la corredera de la cánula (710) para permitir de este modo una capacidad de deslizamiento limitada del miembro de avance de la aguja (760) con respecto a la corredera de la cánula (710). Debe entenderse que "capacidad de deslizamiento limitada" en este contexto se refiere a la restricción del movimiento de la pestaña (769) en la dirección longitudinal por el canal de recepción superior (728) de tal manera que el miembro de avance de la aguja (760) pueda desplazarse con respecto a la corredera de la cánula (710) una cierta distancia predeterminada. En la dirección transversal o rotacional, la pestaña (769) está relativamente fijada por el canal de recepción superior (728) de tal manera que el movimiento transversal o rotacional de la pestaña (769) con respecto al canal de recepción superior (728) es mínimo. En otras palabras, la pestaña (769) y el canal de recepción superior (728) actúan cooperativamente de tal manera que el miembro de avance de la aguja (760) puede trasladarse una distancia predeterminada con respecto a la corredera de la cánula (710); mientras que se impide que el miembro de avance de la aguja (760) rote con respecto a la corredera de la cánula (710).

La parte cilíndrica alargada (766) comprende además una luz (770) que se extiende por lo menos parcialmente a través de la parte cilíndrica alargada (766) desde el extremo distal de la parte cilíndrica alargada (766). La luz (770) está configurada para recibir la aguja (430) y debe entenderse que en algunos ejemplos la luz (770) puede incluir características de fijación de la aguja como canales, puertos para adhesivos, etc. Como puede verse mejor en la FIG. 30, la luz (770) se extiende proximalmente a través de la parte cilíndrica alargada (766) hasta que la luz (770) se cruza con una cámara de mezclado cónica (772). En particular, en el presente ejemplo, el miembro de avance de la aguja (760) está configurado para alojar dos tubos de suministro (790). Por consiguiente, la cámara de mezclado

5 cónica (772) se sitúa entre los tubos de suministro (790) y la luz (770) para asegurar un flujo y/o mezclado adecuados del fluido expulsado desde los tubos de suministro (790). Debe entenderse que la cámara de mezclado (772) es totalmente opcional y en algunos ejemplos puede omitirse. Por ejemplo, en algunos ejemplos el miembro de avance de la aguja (760) puede estar equipado con un solo tubo de suministro (790), eliminando de este modo la necesidad de la cámara de mezclado (772). También debe entenderse que no es necesario que dos o más componentes de fluido se mezclen en la cámara de mezclado (772), de tal manera que la cámara (772) puede servir simplemente como un colector de entrada múltiple para la aguja (630). Por ejemplo, la cámara (772) puede recibir selectivamente la ampolla delantera (340) seguido del agente terapéutico (341) durante un procedimiento médico como el descrito anteriormente.

10 Los tubos de suministro (790) están conectados a la cámara de mezclado (772) por dos luces de los tubos (774, 775) que se extienden proximalmente desde la cámara de mezclado (772). Las luces de los tubos (774, 775) están configuradas para asegurar fijamente los tubos de suministro (790) dentro de la parte cilíndrica alargada (766). En algunos ejemplos, esto puede lograrse mediante un ajuste de interferencia entre las luces de los tubos (774, 775) y los tubos de suministro (790). En otros ejemplos, los tubos de suministro (790) pueden fijarse mediante cualquier otro medio adecuado, como unión adhesiva, sujeción mecánica, etc. Las luces de los tubos (774, 775) se extienden proximalmente dentro de la parte cilíndrica alargada (766) hasta que las luces de los tubos (774, 775) se cruzan con un orificio del tubo (776). El orificio del tubo (776) se extiende a través de la parte cilíndrica alargada (766) y la parte de accionamiento (762) hasta el extremo proximal del miembro de avance de la aguja (760) y permite que los tubos de suministro (790) se muevan libremente dentro del orificio del tubo (776). Aunque se muestra que las luces de los tubos (774, 775) se extienden sólo parcialmente a través de la parte cilíndrica alargada (766), debe entenderse que en otros ejemplos las luces de los tubos (774, 775) pueden extenderse a través de la parte cilíndrica alargada (766) en lugar del orificio del tubo (776).

25 Las FIGS. 31A-31D muestran un modo de funcionamiento ejemplar usando el instrumento (610). En particular, el instrumento (610) comienza en el estado mostrado en la FIG. 31A. Como puede verse, el montaje de accionamiento de la cánula (700) y el montaje de accionamiento de la aguja (750) están inicialmente ambos en una posición proximal retraída con respecto al cuerpo (640). En esta posición, la rueda de avance de la cánula (740) se rota a su posición más alejada en sentido contrario a las agujas del reloj. Correspondientemente, la corredera de la cánula (710) ha sido impulsada proximalmente a su posición más proximal dentro del cuerpo (640). Como la cánula (620) está asegurada fijamente a la corredera de la cánula (710), la cánula (620) está dispuesta de manera similar proximalmente con respecto al cuerpo (640) de tal manera que la cánula (620) está dispuesta dentro de la guía de la cánula (642). En esta posición, la aguja (630) también se encuentra en una posición proximal de tal manera que la punta distal de la aguja (630) se encuentra dentro de la cánula (642).

35 Para iniciar el avance de la cánula (620), un operador puede aplicar una fuerza a la rueda de avance de la cánula (740) para rotar la rueda de avance de la cánula (740) en dirección contraria a las agujas del reloj con respecto al cuerpo (640), como puede verse en la FIG. 31B. Como los dientes (732) de los engranajes de piñón (730) están acoplados con los dientes (745, 747) de la rueda de avance de la cánula (740), la rotación de la rueda de avance de la cánula (740) hará que los engranajes de piñón (730) roten correspondientemente en el sentido de las agujas del reloj. A medida que los engranajes de piñón (730) rotan en el sentido de las agujas del reloj, los dientes (732) de los engranajes de piñón (730) se acoplarán con los dientes (715) de la corredera de la cánula (710) para trasladar la corredera de la cánula (710) distalmente. Por tanto, el movimiento de rotación en sentido contrario a las agujas del reloj de la rueda de avance de la cánula (740) iniciará la traslación distal de la corredera de la cánula (710) a través de los engranajes de piñón (730). Como la cánula (620) está asegurada fijamente a la corredera de la cánula (710), el avance de la corredera de la cánula (710) dará como resultado el avance correspondiente de la cánula (620). A medida que se hace avanzar la corredera de la cánula (710), el montaje de avance de la aguja (750) también avanza correspondientemente debido al acoplamiento entre la pestaña (769) del miembro de avance de la aguja (760) y el canal de recepción superior (728) de la corredera de la cánula (710).

50 La FIG. 31C muestra el instrumento (610) con la cánula (620) en posición completamente avanzada. Como puede verse, en la posición totalmente avanzada, la corredera de la cánula (710) se ha hecho avanzar completamente con respecto al cuerpo (640) a través de los engranajes de piñón (730) por un operador que rota completamente la rueda de avance de la cánula (740). Aunque se ha hecho avanzar totalmente la cánula (620) distalmente, debe entenderse que en esta posición la aguja (630) aún permanece dispuesta dentro de la cánula (620) hasta que un operador fuerza el miembro de avance de la aguja (760) distalmente para trasladar el miembro de avance de la aguja (760) con respecto a la corredera de la cánula (710).

60 Una vez que se ha hecho avanzar completamente la cánula (620) distalmente, un operador puede iniciar el proceso de avance de la aguja (630). Como puede verse en la FIG. 31C, el miembro de avance de la aguja (760) se coloca inicialmente de tal manera que haya por lo menos cierta holgura entre la parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726) de la corredera de la cánula (710) y la parte de accionamiento (762) del miembro de avance de la aguja (760). Aunque no se muestra, debe entenderse que en algunos ejemplos, dicha holgura puede mantenerse con un miembro desmontable dispuesto entre la parte de recepción del miembro de avance de la aguja (726) de la corredera de la cánula (710) y la parte de accionamiento (762) del miembro de avance de la aguja (760). Cuando el

instrumento (610) está equipado con dicho miembro desmontable, tal miembro desmontable se extraerá antes del inicio del avance de la aguja (630). Para iniciar el avance de la aguja (630) en el presente ejemplo, un operador puede agarrar el miembro de avance de la aguja (760) y trasladar el miembro de avance de la aguja (760) con respecto a la corredera de la cánula hasta que la aguja (630) se sitúe en una posición deseada con respecto a la cánula (620).

5 Alternativamente, un operador puede trasladar el miembro de avance de la aguja (760) hasta que la pestaña (769) del miembro de avance de la aguja (760) entre en contacto con el extremo distal del canal de recepción superior (728) de la corredera de la cánula (710), impidiendo de este modo que el miembro de avance de la aguja (760) siga moviéndose con respecto a la corredera de la cánula (710). A continuación, puede administrarse un agente terapéutico como se ha descrito anteriormente con respecto al método para la administración supracoroidea del agente terapéutico.

10 C. Instrumento alternativo ejemplar con collar de bloqueo

Las FIGS. 32A-32C muestran un instrumento alternativo ejemplar (810) que es similar a los instrumentos (410, 610) descritos anteriormente. Debe entenderse que el instrumento (810) puede usarse fácilmente en lugar de los instrumentos (10, 410, 610) para realizar el procedimiento médico descrito anteriormente. También debe entenderse que, salvo que se describa lo contrario en la presente, el instrumento (810) de este ejemplo es sustancialmente el mismo que los instrumentos (10, 410, 610) descritos anteriormente. El instrumento (810) comprende una cánula (820) (FIG. 32B), un cuerpo (840), una guía de la cánula (842) que se extiende distalmente desde el cuerpo (840), un montaje de accionamiento de cánula (900) y un montaje de accionamiento de aguja (950).

20 A diferencia del instrumento (10) descrito anteriormente, el instrumento (810) está configurado generalmente para avanzar selectivamente tanto la cánula (820) como la aguja (830) (FIG. 32C) con respecto al cuerpo (840). La cánula (820) y la aguja (830) son sustancialmente las mismas que la cánula (20) y la aguja (30) descritas anteriormente, de tal manera que en la presente no se describirán detalles adicionales.

25 El cuerpo (840) generalmente está conformado para su agarre por la mano de un operador y para encerrar los varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (900) y del montaje de accionamiento de la aguja (950). Para permitir el funcionamiento del montaje de accionamiento de la cánula (900), el cuerpo (840) incluye dos soportes de rueda (844) situados cerca del extremo distal del cuerpo (840). De manera similar, para permitir el funcionamiento del montaje de accionamiento de la aguja (950), el cuerpo (840) incluye una única abertura de accionamiento (846) definida proximalmente en el cuerpo (840). Como se describirá con mayor detalle a continuación, los soportes (844) y la abertura (846) permiten el movimiento de varios componentes del montaje de accionamiento de la cánula (900) y del montaje de accionamiento de la aguja (850), de tal manera que un operador puede accionar tales componentes para hacer avanzar la cánula (820) y/o la aguja (830).

35 Como se ha descrito anteriormente, la guía de la cánula (842) se extiende distalmente desde el cuerpo (840). En particular, la guía de la cánula (842) incluye una parte proximal relativamente recta (841) y una parte distal generalmente curvada (843). La parte proximal (841) se extiende distalmente desde el cuerpo (840) oblicuamente con respecto al eje longitudinal del cuerpo (840). Se muestra que la parte distal (843) se curva alejándose del eje longitudinal del cuerpo (840) en un ángulo creciente. Debe entenderse que la combinación de las partes proximal y distal (841, 843) está configurada para orientar la guía de la cánula (842) en o cerca de la esclerotomía (316) o el montaje de lazo de sutura (330) descrito anteriormente. Por consiguiente, como se describirá con mayor detalle a continuación, la guía de la cánula (842) puede manejarse para alimentar la cánula (820) en una posición adecuada a medida que la cánula (820) se hace avanzar distalmente con respecto al instrumento. Aunque se muestra que en la presente la guía de la cánula (842) tiene una forma particular, debe entenderse que en otros ejemplos la guía de la cánula (842) puede tener cualquier otra forma adecuada como será evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente.

50 La guía de la cánula (842) tiene generalmente una forma de sección transversal correspondiente a la forma de la cánula (820). Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, la cánula (820) tiene una forma de sección transversal generalmente rectangular. Por consiguiente, la guía de la cánula (842) también puede tener una forma de sección transversal rectangular correspondiente. La guía de la cánula (842) es generalmente hueca, o incluye de otro modo una luz (no mostrada) de tal manera que la guía de la cánula (842) está configurada para recibir deslizadamente la cánula (820). Además de tener una forma correspondiente a la cánula (820), la guía de la cánula (842) también incluye bordes redondeados de tal manera que la guía de la cánula (820) es de naturaleza atraumática.

55 En el presente ejemplo, la guía de la cánula (842) se compone de un material generalmente rígido o semirrígido de tal manera que la guía de la cánula (842) puede mantener su forma a medida que la cánula (820) se hace avanzar a través de la guía de la cánula (842). Como la guía de la cánula (842) es atraumática y rígida o semirrígida, debe entenderse que cuando se usa el instrumento en el método para la administración supracoroidea del agente terapéutico descrito anteriormente, la guía de la cánula (842) puede apoyarse opcionalmente o presionarse suavemente contra el ojo del paciente para generar palanca y ayudar a asegurar el avance tangencial de la cánula (820).

60 El montaje de accionamiento de la cánula (900) del presente ejemplo es sustancialmente el mismo que el montaje de accionamiento de la cánula (700) descrito anteriormente. Por ejemplo, el montaje de accionamiento de

5 cánula (900) incluye una corredera de cánula (910), un par de engranajes de piñón (no mostrados), y una rueda de avance de cánula (940). El montaje de accionamiento de la cánula (900) del presente ejemplo funciona de manera similar al montaje de accionamiento de la cánula (700), con la rueda (940) siendo rotatoria para impulsar los engranajes de piñón (no mostrados), que a su vez impulsan la corredera de la cánula (910) para hacer avanzar de este modo la cánula (820) con respecto al cuerpo (840).

10 El montaje de accionamiento de la aguja (950) es similar al montaje de accionamiento de la aguja (550) descrito anteriormente, excepto que el montaje de accionamiento de la aguja (950) del presente ejemplo incluye un mecanismo de bloqueo diferente. Como puede verse, el montaje de accionamiento de la aguja (950) incluye un miembro de avance de la aguja (960) por lo menos parcialmente dispuesto dentro de la corredera de la cánula (910). El miembro de avance de la aguja (960) es sustancialmente el mismo que el miembro de avance de la aguja (560) descrito anteriormente. Por ejemplo, al igual que con el miembro de avance de la aguja (560), el miembro de avance de la aguja (960) del presente ejemplo incluye una pestaña de accionamiento (962) que es sustancialmente igual a la pestaña de accionamiento (562) descrita anteriormente. Como se describirá con mayor detalle a continuación, en 15 algunos ejemplos la pestaña de accionamiento (962) puede usarse para rotar el miembro de avance de la aguja (960) a una posición vertical desbloqueando de este modo la traslación del miembro de avance de la aguja (960) con respecto a la corredera de la cánula (910).

20 A diferencia del montaje de accionamiento de aguja (550) descrito anteriormente, el montaje de accionamiento de aguja (950) del presente ejemplo carece de un miembro similar al bloqueo de leva (570) descrito anteriormente. En su lugar, el montaje de accionamiento de aguja (950) incluye un collar de bloqueo (970) dispuesto alrededor del cuerpo (840). El collar de bloqueo (970) está configurado para acoplarse a la corredera de la cánula (910) del montaje de accionamiento de la cánula (900) para bloquear y desbloquear selectivamente el movimiento de traslación de la corredera de la cánula (910). Como se describirá con mayor detalle a continuación, el collar de bloqueo 25 (970) está configurado de tal manera que la rotación del collar de bloqueo (970) con respecto al cuerpo (840) hará que el collar de bloqueo (970) cambie entre un estado bloqueado y desbloqueado.

30 Las FIGS. 32A-31C muestran un modo de funcionamiento ejemplar usando el instrumento (810). En particular, el instrumento (810) comienza en el estado mostrado en la FIG. 32A. Como puede verse, el montaje de accionamiento de la cánula (900) y el montaje de accionamiento de la aguja (950) están inicialmente ambos en una posición proximal retraída con respecto al cuerpo (840). En esta posición, la rueda de avance de la cánula (940) se rota a su posición más lejana en sentido contrario a las agujas del reloj. Correspondientemente, la corredera de la cánula (910) ha sido impulsada proximalmente a su posición más proximal dentro del cuerpo (840). Como la cánula (820) está fijamente asegurada a la corredera de la cánula (910), la cánula (820) está similarmente dispuesta proximalmente con respecto al cuerpo (840) de tal manera que la cánula (820) está dispuesta dentro de la guía de la cánula (842). En esta posición, la aguja (830) también se encuentra en una posición proximal, de tal manera que la punta distal de la aguja (830) está dispuesta dentro de la cánula (842).

40 Para iniciar el avance de la cánula (820), un operador puede rotar primero el collar de bloqueo (970) del montaje de accionamiento de la aguja (950) si el collar de bloqueo (970) está en estado bloqueado. Si el collar de bloqueo (970) está en estado desbloqueado, un operador puede alternativamente comenzar inmediatamente el avance de la cánula (820) sin mover primero el collar de bloqueo (970) al estado desbloqueado. Un operador puede avanzar la cánula (820) aplicando una fuerza a la rueda de avance de la cánula (940) para rotar la rueda de avance de la cánula (940) en dirección contraria a las agujas del reloj con respecto al cuerpo (840), como puede verse en la FIG. 45 32B. Como los dientes (no mostrados) de los engranajes de piñón están acoplados con los dientes (no mostrados) de la rueda de avance de la cánula (940), la rotación de la rueda de avance de la cánula (940) hará que los engranajes de piñón roten correspondientemente en el sentido de las agujas del reloj. A medida que los engranajes de piñón rotan en el sentido de las agujas del reloj, los dientes de los engranajes de piñón se acoplarán con los dientes de la corredera de la cánula (910) para trasladar la corredera de la cánula (910) distalmente. Por tanto, el movimiento de rotación en sentido contrario a las agujas del reloj de la rueda de avance de la cánula (940) iniciará la traslación distal de la corredera de la cánula (910) a través de los engranajes de piñón. Como la cánula (820) está asegurada fijamente a la corredera de la cánula (910), el avance de la corredera de la cánula (910) dará como resultado el avance correspondiente de la cánula (820). A medida que se hace avanzar la corredera de la cánula (910), el montaje de avance de la aguja (950) también puede avanzar correspondientemente debido a la fricción incidental entre las partes 50 del miembro de avance de la aguja (960) y la corredera de la cánula (910).

60 La FIG. 32B muestra el instrumento (810) con la cánula (820) en una posición completamente avanzada. En la posición completamente avanzada, la corredera de la cánula (910) se ha hecho avanzar completamente con respecto al cuerpo (840) a través de engranajes de piñón por un operador que rota completamente la rueda de avance de la cánula (940). Aunque se ha hecho avanzar por completo la cánula (820) distalmente, debe entenderse que en esta etapa la aguja (830) todavía permanece dispuesta dentro de la cánula (820) hasta que un operador fuere el miembro de avance de la aguja (960) distalmente para trasladar el miembro de avance de la aguja (960) con respecto a la corredera de la cánula (910).

65 Una vez que la cánula (820) se ha hecho avanzar distalmente por completo, el operador puede iniciar el

proceso de avance de la aguja (830). Como puede verse en la FIG. 32C, el miembro de avance de la aguja (960) se coloca inicialmente de tal manera que haya por lo menos cierta holgura entre la corredera de la cánula (910) y el miembro de avance de la aguja (960). Aunque no se muestra, debe entenderse que en algunos ejemplos, dicha holgura puede mantenerse con un miembro desmontable dispuesto entre la corredera de la cánula (910) y el miembro de avance de la aguja (960). Cuando el instrumento (810) esté equipado con dicho miembro desmontable, este miembro desmontable se retirará antes de iniciar el avance de la aguja (830). Alternativamente, el miembro de avance de la aguja (960) y la corredera de la cánula (910) pueden incluir características como una pestaña de bloqueo y un canal correspondiente similar a la pestaña de bloqueo (569) del miembro de avance de la aguja (560) y el canal de recepción inferior (529) de la corredera de la cánula (510) descritos anteriormente con respecto al instrumento (410). Como se ha descrito anteriormente, si el miembro de avance de la aguja (960) está equipado con dicha característica, el miembro de avance de la aguja (960) se rota a una posición vertical antes del avance de la aguja (830) (como se muestra en la FIG. 32C). Una vez que el operador ha completado cualquier paso de desbloqueo, a continuación el operador puede bloquear la corredera de la cánula (910) en su lugar rotando el collar de bloqueo (970). A continuación, el operador puede hacer avanzar la aguja (830) agarrando el miembro de avance de la aguja (960) y trasladando el miembro de avance de la aguja (960) distalmente con respecto a la corredera de la cánula (910) hasta que la aguja (830) se sitúe en la posición deseada con respecto a la cánula (820). Luego, puede administrarse un agente terapéutico como se ha descrito anteriormente con respecto al método para la administración supracoroidea de un agente terapéutico.

20 VI. Combinaciones ejemplares

Los siguientes ejemplos se refieren a varias maneras no exhaustivas en las que pueden combinarse o aplicarse las enseñanzas de la presente. Debe entenderse que no se pretende que los siguientes ejemplos restrinjan la cobertura de ninguna de las reivindicaciones que puedan presentarse en cualquier momento en esta solicitud o en presentaciones posteriores de esta solicitud. No se pretende ningún tipo de descargo de responsabilidad. Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con propósitos ilustrativos. Se contempla que las varias enseñanzas de la presente puedan disponerse y aplicarse de muchas otras maneras. También se contempla que algunas variaciones pueden omitir ciertas características mencionadas en los siguientes ejemplos. Por lo tanto, ninguno de los aspectos o características mencionados a continuación debe considerarse crítico a menos que se indique explícitamente lo contrario como tal en una fecha posterior por los inventores o por un sucesor en interés de los inventores. Si se presenta alguna reivindicación en esta solicitud o en presentaciones posteriores relacionadas con esta solicitud que incluya características adicionales más allá de las mencionadas a continuación, no se presumirá que dichas características adicionales se han añadido por ningún motivo relacionado con la patentabilidad.

35 Ejemplo 1

Un aparato para administrar un agente terapéutico a un ojo, en donde el aparato comprende: (a) un cuerpo; (b) una cánula móvil con respecto al cuerpo, en donde la cánula está dimensionada y configurada para ser insertada entre una coroides y una esclerótica del ojo de un paciente, en donde la cánula define un eje longitudinal; (c) una aguja hueca, en donde la aguja es deslizable con respecto a la cánula; (d) un montaje de accionamiento de la cánula, en donde el montaje de accionamiento de la cánula puede accionarse para accionar la cánula con respecto al cuerpo; y (e) un montaje de accionamiento de la aguja, en donde el montaje de accionamiento de la aguja puede accionarse para accionar la aguja con respecto a la cánula.

45 Ejemplo 2

El aparato del Ejemplo 1, en donde el montaje de accionamiento de la cánula y el montaje de accionamiento de la aguja pueden manejarse independientemente el uno del otro.

50 Ejemplo 3

El aparato de uno cualquiera o más de los Ejemplos 1 a 2, en donde el montaje de accionamiento de la aguja responde al accionamiento de la cánula con respecto al cuerpo.

55 Ejemplo 4

El aparato del Ejemplo 3, en donde el montaje de accionamiento de la aguja está configurado para accionar la aguja con respecto al cuerpo a medida que el montaje de accionamiento de la cánula acciona la cánula con respecto al cuerpo.

60 Ejemplo 5

El aparato de uno cualquiera o más de los Ejemplos 1 a 4, que comprende además un dispositivo de bloqueo, en donde el dispositivo de bloqueo puede manejarse para cambiar entre un primer estado y un segundo estado, en donde el dispositivo de bloqueo puede manejarse para bloquear el montaje de accionamiento de la cánula para impedir

de este modo el accionamiento de la cánula con respecto al cuerpo cuando el dispositivo de bloqueo está en el segundo estado.

5 Ejemplo 6

El aparato del Ejemplo 5, en donde la característica de bloqueo puede bloquear el montaje de accionamiento de la aguja para impedir de este modo el accionamiento de la aguja con respecto a la cánula cuando la característica de bloqueo está en el primer estado.

10 Ejemplo 7

El aparato del Ejemplo 6, en donde la característica de bloqueo comprende una característica de leva, en donde la característica de leva tiene una forma de sección transversal elíptica, en donde la característica de leva es rotatoria para realizar la transición de la característica de bloqueo entre el primer estado y el segundo estado.

15 Ejemplo 8

El aparato de uno cualquiera o más de los Ejemplos 1 a 7, en donde el montaje de accionamiento de la cánula comprende un miembro de la cánula, en donde el miembro de la cánula está configurado para trasladarse con respecto al cuerpo para accionar la cánula con respecto al cuerpo.

20 Ejemplo 9

El aparato del Ejemplo 8, en donde el montaje de accionamiento de la cánula comprende además un montaje de cremallera y piñón, en donde el montaje de cremallera y piñón está en comunicación con el miembro de la cánula, en donde el montaje de cremallera y piñón está configurado para accionar la traslación del miembro de la cánula.

25 Ejemplo 10

El aparato de uno cualquiera o más de los Ejemplos 8 a 9, en donde el miembro de la cánula comprende una luz que se extiende desde un extremo distal del miembro de la cánula hasta un extremo proximal del miembro de la cánula, en donde la luz está configurada para recibir deslizablemente la aguja.

30 Ejemplo 11

El aparato de uno cualquiera o más de los Ejemplos 8 a 10, en donde el montaje de accionamiento de la aguja comprende un miembro de aguja, en donde por lo menos una parte del miembro de aguja puede insertarse dentro del miembro de la cánula.

35 Ejemplo 12

El aparato del Ejemplo 11, en donde el miembro de la aguja está configurado para trasladarse selectivamente con respecto al miembro de la cánula.

40 Ejemplo 13

El aparato del Ejemplo 12, en donde el montaje de accionamiento de la aguja comprende además un selector de accionamiento, en donde el selector de accionamiento responde a la rotación del miembro de la aguja para desbloquear simultáneamente la traslación del miembro de la aguja con respecto al miembro de la cánula y bloquear la traslación del miembro de la cánula con respecto al cuerpo.

45 Ejemplo 14

El aparato de uno cualquiera o más de los Ejemplos 1 a 13, que comprende además una guía de la cánula, en donde la guía de la cánula se extiende distalmente desde el cuerpo, en donde la guía de la cánula está configurada para dirigir la cánula a lo largo de una trayectoria predeterminada.

50 Ejemplo 15

El aparato del Ejemplo 14, en donde la guía de la cánula comprende una luz que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal de la guía de la cánula, en donde la luz está configurada para recibir la cánula y dirigir la cánula a lo largo de la trayectoria predeterminada.

55 Ejemplo 16

60

Un aparato para administrar un agente terapéutico a un ojo, en donde el aparato comprende: (a) un cuerpo; (b) una cánula, en donde la cánula está dimensionada y configurada para poder insertarla entre una coroides y una esclerótica del ojo de un paciente, en donde la cánula comprende una luz de aguja que se extiende a través de la misma; (c) una aguja hueca, en donde la aguja está configurada para acoplar deslizablemente en la luz de aguja de la cánula; y (d) un montaje de accionamiento, en donde el montaje de accionamiento comprende: (i) un accionador de cánula, y (ii) un accionador de aguja.

5 Ejemplo 17

10 El aparato del Ejemplo 16, que comprende además un mecanismo de accionamiento, en donde el mecanismo de accionamiento está configurado para impulsar el accionador de la cánula distalmente con respecto al cuerpo.

15 Ejemplo 18

15 El aparato del Ejemplo 17, en donde el mecanismo de accionamiento comprende una rueda y un engranaje, en donde la rueda tiene una pluralidad de dientes, en donde los dientes están configurados para acoplar con una pluralidad correspondiente de dientes del engranaje, en donde el accionador de la cánula está en comunicación con el engranaje.

20 Ejemplo 19

20 Un método de administración de una solución terapéutica a un ojo de un paciente, el método comprendiendo los pasos de: (a) enhebrar una sutura a través del ojo del paciente para formar por lo menos un lazo definido por la sutura; (b) realizar una incisión en por lo menos una parte del ojo para proporcionar acceso a la coroides del ojo; (c) colocar una guía de la cánula de un instrumento cerca del ojo de tal manera que un extremo distal de la guía de la cánula se coloque adyacente al por lo menos un lazo definido por la sutura; (d) hacer avanzar una cánula a través del por lo menos un lazo definido por la sutura y hacia una incisión creada mediante la incisión de por lo menos una parte del ojo haciendo avanzar un accionador del instrumento; y (e) hacer avanzar una aguja a través de la cánula para penetrar a través de la coroides y administrar la solución terapéutica haciendo avanzar un segundo accionador del instrumento.

30 Ejemplo 20

35 El método del Ejemplo 19, en donde el método comprende además bloquear la cánula con respecto al instrumento antes de hacer avanzar la aguja a través de la cánula usando una característica de bloqueo del instrumento.

VII. Consideraciones varias

40 Aunque los procedimientos y dispositivos descritos en la presente se analizan en el contexto del tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad, debe entenderse que no se pretende ni se implica tal limitación. Los procedimientos y dispositivos descritos en la presente pueden usarse para tratar varios otros tipos de afecciones médicas. A modo de ejemplo solamente, los procedimientos y dispositivos descritos en la presente (y las variaciones de los mismos) pueden usarse para tratar la retinosis pigmentaria, la retinopatía diabética, la degeneración macular húmeda relacionada a la edad y/u otras afecciones médicas. Varios contextos médicos adecuados en los que pueden usarse los procedimientos y dispositivos descritos en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica, siempre que dichos contextos estén dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

50 Debe entenderse que cualquiera de las versiones de los instrumentos descritos en la presente puede incluir varias otras características además o en lugar de las descritas anteriormente, siempre que dichas variaciones estén dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

55 Debe entenderse que una cualquiera o más de las enseñanzas, expresiones, realizaciones, ejemplos, etc. descritos en la presente pueden combinarse con una cualquiera o más de las otras enseñanzas, expresiones, realizaciones, ejemplos, etc. que se describen en la presente, siempre que dichas combinaciones estén dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, las enseñanzas, expresiones, realizaciones, ejemplos, etc. descritos anteriormente no deben considerarse de manera aislada entre sí. Varias maneras adecuadas en las que pueden combinarse las enseñanzas contenidas en la presente serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de la presente, siempre que dichas combinaciones estén dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

60 Las versiones descritas anteriormente pueden estar diseñadas para desecharse después de un solo uso, o pueden estar diseñadas para ser usadas varias veces. Las versiones pueden, en uno o ambos casos, reacondicionarse para su reutilización después de por lo menos un uso. El reacondicionamiento puede incluir cualquier combinación de los pasos de desmontaje del dispositivo, seguido de la limpieza o sustitución de piezas particulares, y el posterior

reensamblaje. En particular, algunas versiones del dispositivo pueden desmontarse, y cualquier número de piezas o partes particulares del dispositivo pueden sustituirse o retirarse selectivamente en cualquier combinación. Tras la limpieza y/o sustitución de las piezas particulares, algunas versiones del dispositivo pueden reensamblarse para su uso posterior, ya sea en un centro de reacondicionamiento o por un operador inmediatamente antes de un procedimiento. Los expertos en la técnica apreciarán que el reacondicionamiento de un dispositivo puede utilizar una variedad de técnicas de desmontaje, limpieza/sustitución y reensamblaje. El uso de tales técnicas, y el dispositivo reacondicionado resultante, están dentro del ámbito de la presente solicitud, que se define por las reivindicaciones adjuntas.

10 A modo de ejemplo solamente, las versiones descritas en la presente pueden esterilizarse antes y/o después de un procedimiento. En una técnica de esterilización, el dispositivo se coloca en un recipiente cerrado y sellado, como una bolsa de plástico o TYVEK. A continuación, el recipiente y el dispositivo pueden colocarse en un campo de radiación que pueda penetrar en el recipiente, como radiación gamma, rayos X o electrones de alta energía. La radiación puede matar las bacterias en el dispositivo y en el recipiente. El dispositivo esterilizado puede entonces almacenarse en el recipiente estéril para su uso posterior. Un dispositivo también puede esterilizarse usando cualquier otra técnica conocida en la técnica, incluyendo pero no limitado a la radiación beta o gamma, óxido de etileno, o vapor.

20 Habiendo mostrado y descrito varias realizaciones de la presente invención, pueden llevarse a cabo adaptaciones adicionales de los métodos y sistemas descritos en la presente mediante modificaciones apropiadas por un experto en la técnica sin apartarse del alcance de la presente invención, que se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Se han mencionado varias de tales modificaciones potenciales, y otras serán evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los ejemplos, realizaciones, geometrías, materiales, dimensiones, proporciones, pasos y similares mencionados anteriormente son ilustrativos y no obligatorios. Por consiguiente, el alcance de la presente invención queda definido por las reivindicaciones adjuntas y se entiende que no está limitado a los detalles de estructura y funcionamiento mostrados y descritos en la memoria descriptiva y los dibujos.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (410, 610, 810) para administrar un agente terapéutico a un ojo, en donde el aparato comprende:

- 5 (a) un cuerpo (440, 640, 840);
 (b) una cánula flexible (420, 620, 820) adaptada para hacerla avanzar distalmente con respecto al cuerpo, en donde la cánula está dimensionada y configurada para ser insertada y hacerla avanzar entre una coroides y una esclerótica del ojo de un paciente;
- 10 (c) una aguja hueca (430, 630, 830) que comprende un extremo distal afilado y que está configurada para administrar agente terapéutico al ojo, en donde la aguja es deslizable dentro de la cánula para hacerla avanzar desde un extremo distal de la cánula;
- 15 (d) un montaje de accionamiento de la cánula (500, 700, 900), en donde el montaje de accionamiento de la cánula puede hacer avanzar la cánula (420, 620, 820) con respecto al cuerpo (440, 640, 840); y
 (e) un montaje de accionamiento de la aguja (550, 750, 950), en donde el montaje de accionamiento de la aguja puede manejarse para hacer avanzar la aguja (430, 630, 830) con respecto a la cánula (420, 620, 820),

en donde el aparato está configurado de tal manera que un usuario puede hacer avanzar la cánula usando el montaje de accionamiento de la cánula, luego hacer avanzar la aguja con respecto a la cánula usando el montaje de accionamiento de la aguja, y luego administrar el medicamento al ojo a través de la aguja hueca.

- 20 2. El aparato de la reivindicación 1, en donde el montaje de accionamiento de la cánula (500, 700, 900) y el montaje de accionamiento de la aguja (550, 750, 950) pueden manejarse independientemente uno del otro.
- 25 3. El aparato de la reivindicación 1, en donde el montaje de accionamiento de la aguja (550, 750, 950) está configurado para hacer avanzar la aguja (430, 630, 830) con respecto al cuerpo (440, 640, 840) a medida que el montaje de accionamiento de la cánula (500, 700, 900) hace avanzar la cánula (420, 620, 820) con respecto al cuerpo (440, 640, 840).
- 30 4. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además una característica de bloqueo (570, 970), en donde la característica de bloqueo (570, 970) puede manejarse para cambiar entre un primer estado y un segundo estado, en donde la característica de bloqueo (570, 970) puede manejarse para bloquear el montaje de accionamiento de la cánula para evitar de este modo el avance de la cánula (420, 620, 820) con respecto al cuerpo cuando la característica de bloqueo (570, 970) está en el segundo estado.
- 35 5. El aparato de la reivindicación 4, en donde la característica de bloqueo (570, 970) puede manejarse para bloquear el montaje de accionamiento de la aguja (550, 750, 950) para evitar de este modo el avance de la aguja con respecto a la cánula (420, 620, 820) cuando la característica de bloqueo está en el primer estado.
- 40 6. El aparato de la reivindicación 5, en donde la característica de bloqueo (570, 970) comprende una característica de leva, (570) en donde la característica de leva (570) tiene una forma de sección transversal elíptica, en donde la característica de leva (570) es rotatoria para realizar la transición de la característica de bloqueo (570, 970) entre el primer estado y el segundo estado.
- 45 7. El aparato de la reivindicación 1, en donde el montaje de accionamiento de la cánula comprende un miembro de avance de la cánula (510, 710, 910), en donde el miembro de avance de la cánula está configurado para trasladarse con respecto al cuerpo para hacer avanzar la cánula con respecto al cuerpo.
- 50 8. El aparato de la reivindicación 7, en donde el montaje de accionamiento de la cánula comprende además un montaje de cremallera y piñón (514, 530; 714, 730), en donde el montaje de cremallera y piñón está en comunicación con el miembro de avance de la cánula (510, 710), en donde el montaje de cremallera y piñón está configurado para impulsar la traslación del miembro de avance de la cánula.
- 55 9. El aparato de la reivindicación 7, en donde el miembro de avance de la cánula comprende una luz (512, 519; 712, 719) que se extiende desde el extremo distal del miembro de avance de la cánula hasta un extremo proximal del miembro de avance de la cánula, en donde la luz está configurada para recibir deslizadamente la aguja (430, 630, 830).
- 60 10. El aparato de la reivindicación 7, en donde el montaje de accionamiento de la aguja comprende un miembro de avance de la aguja (560, 760, 960), en donde por lo menos una parte del miembro de avance de la aguja puede insertarse dentro del miembro de avance de la cánula.
- 65 11. El aparato de la reivindicación 10, en donde el miembro de avance de la aguja está configurado para trasladarse selectivamente con respecto al miembro de avance de la cánula.
- 70 12. El aparato de la reivindicación 11, en donde el montaje de accionamiento de la aguja (550, 750, 950) comprende

además un selector de accionamiento (568, 569), en donde el selector de accionamiento (568, 569) responde a la rotación del miembro de avance de la aguja (560, 960) para desbloquear simultáneamente la traslación del miembro de avance de la aguja (560, 960) con respecto al miembro de avance de la cánula y bloquear la traslación del miembro de avance de la cánula con respecto al cuerpo (440, 640, 840).

- 5 13. El aparato de la reivindicación 1, que comprende además una guía de la cánula (442, 642, 842), en donde la guía de la cánula (442, 642, 842) se extiende distalmente desde el cuerpo (440, 640, 840), en donde la guía de la cánula (442, 642, 842) está configurada para dirigir la cánula a lo largo de una trayectoria determinada.
- 10 14. El aparato de la reivindicación 13, en donde la guía de la cánula (442, 642, 842) comprende una luz que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal de la guía de la cánula (442, 642, 842), en donde la luz está configurada para recibir la cánula (420, 620, 820) y dirigir la cánula (420, 620, 820) a lo largo de la trayectoria dada.

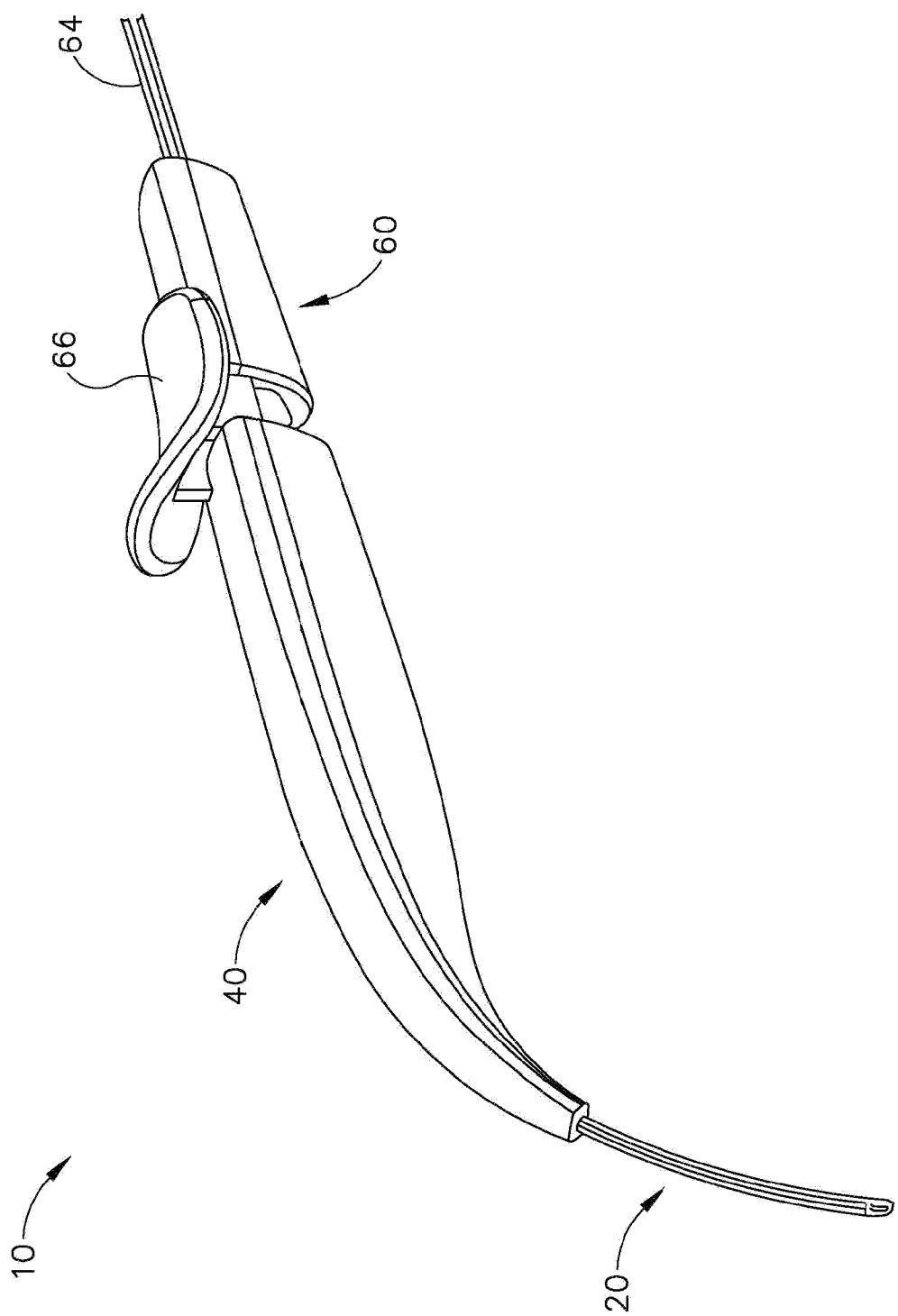


Fig. 1

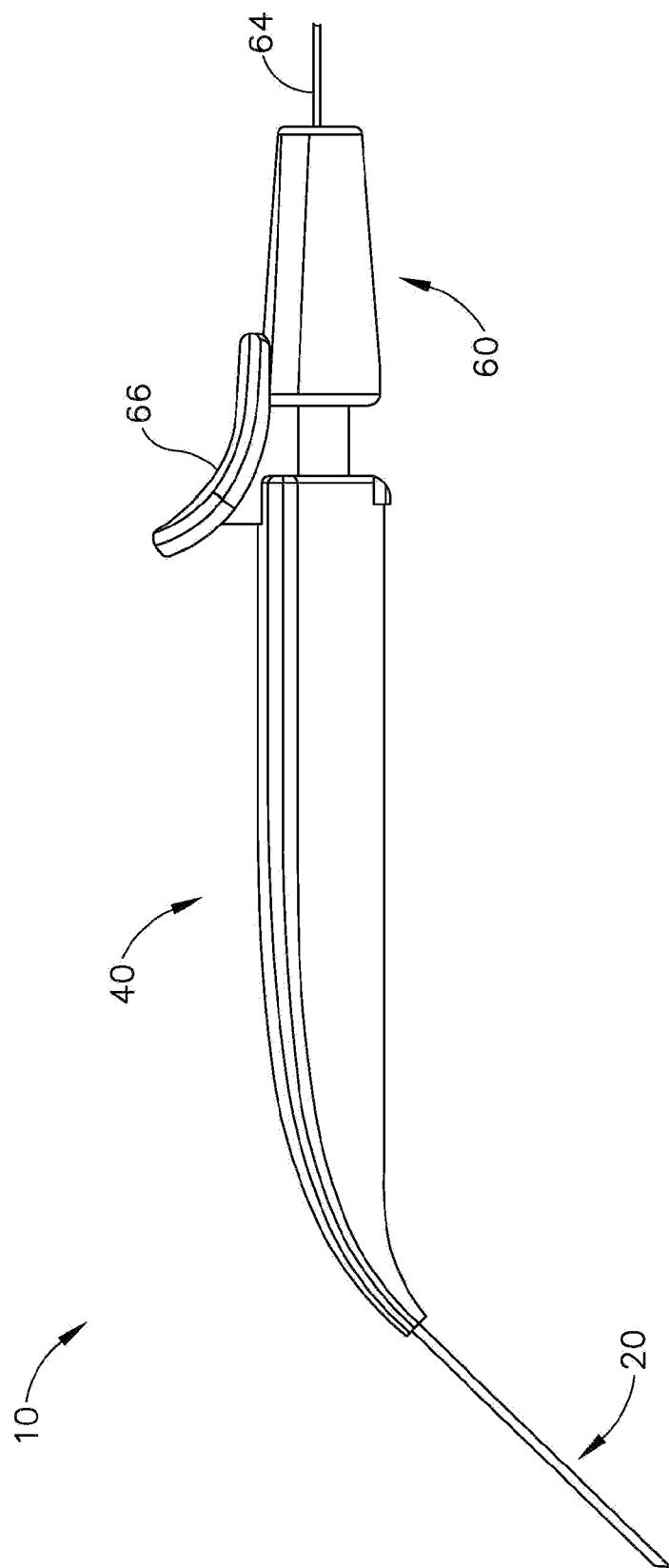


Fig. 2

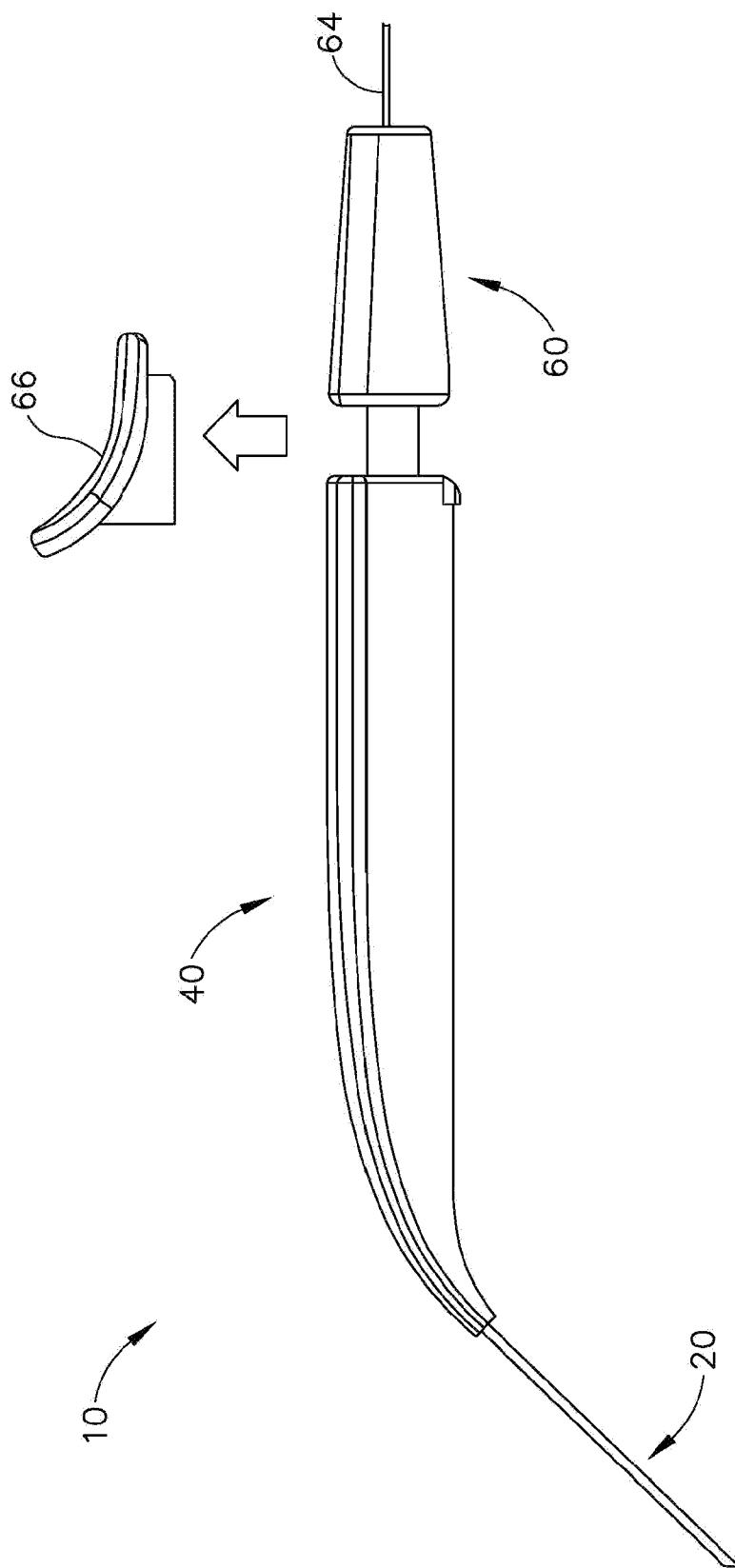


Fig. 3

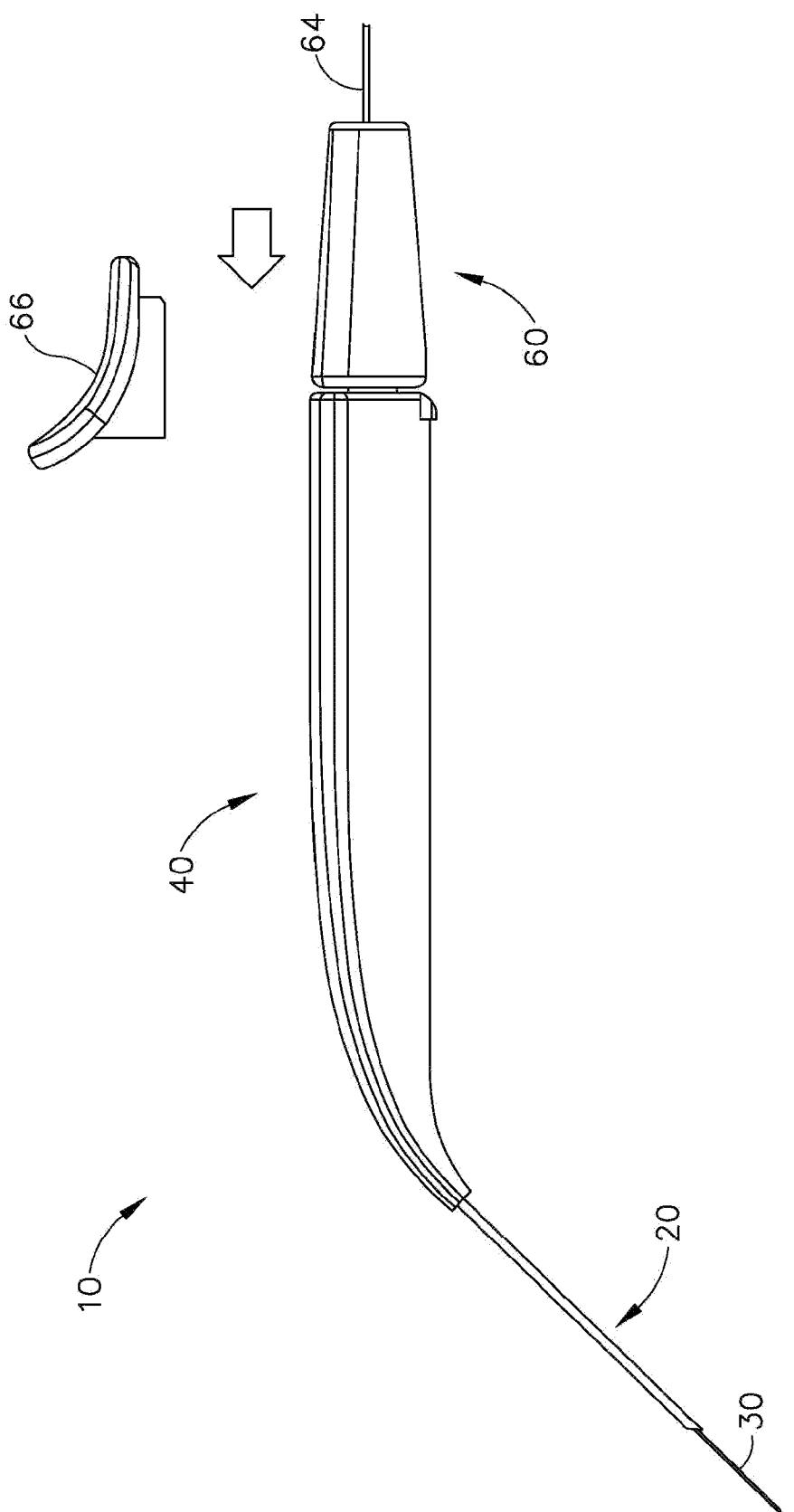


Fig.4

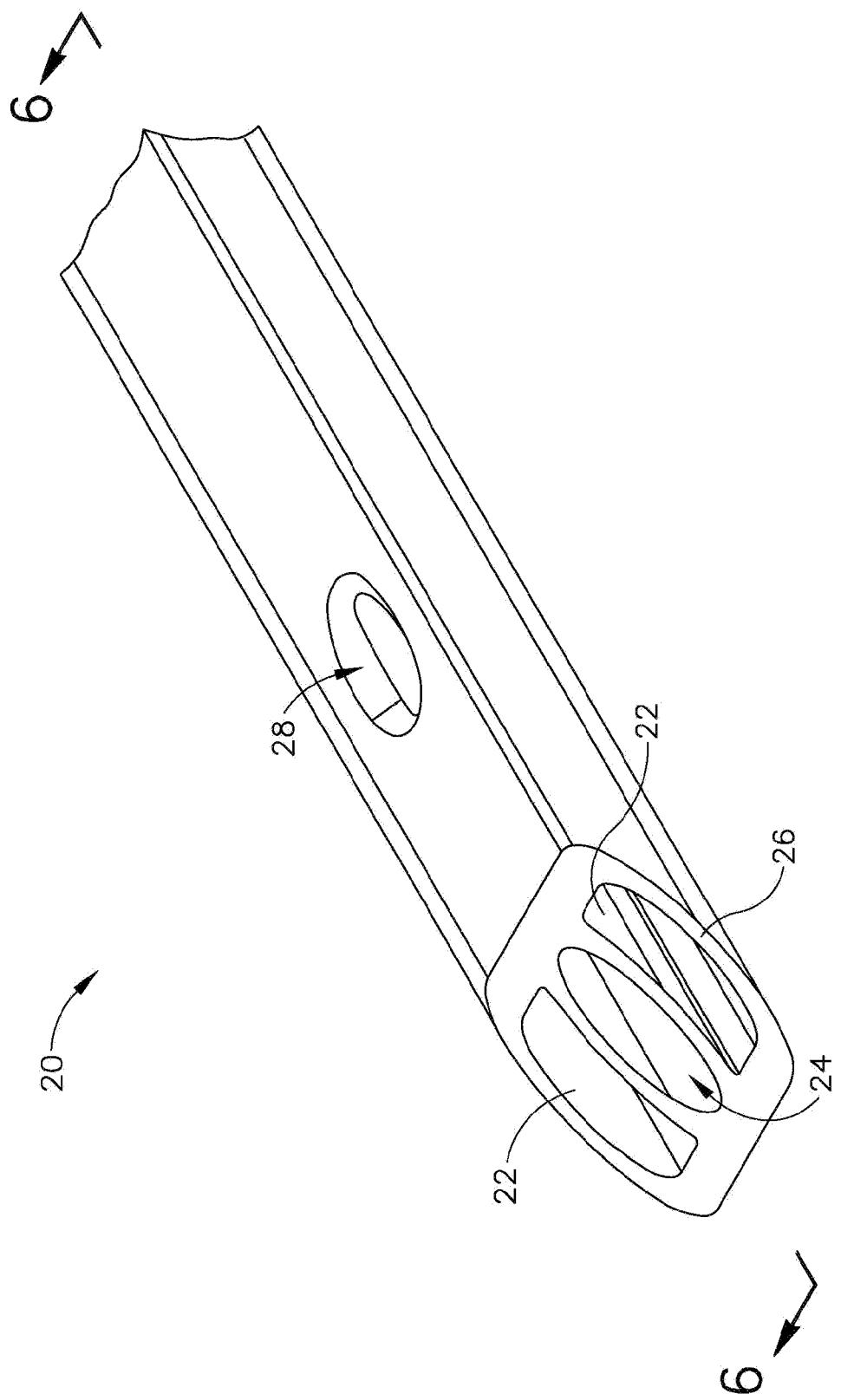


Fig.5

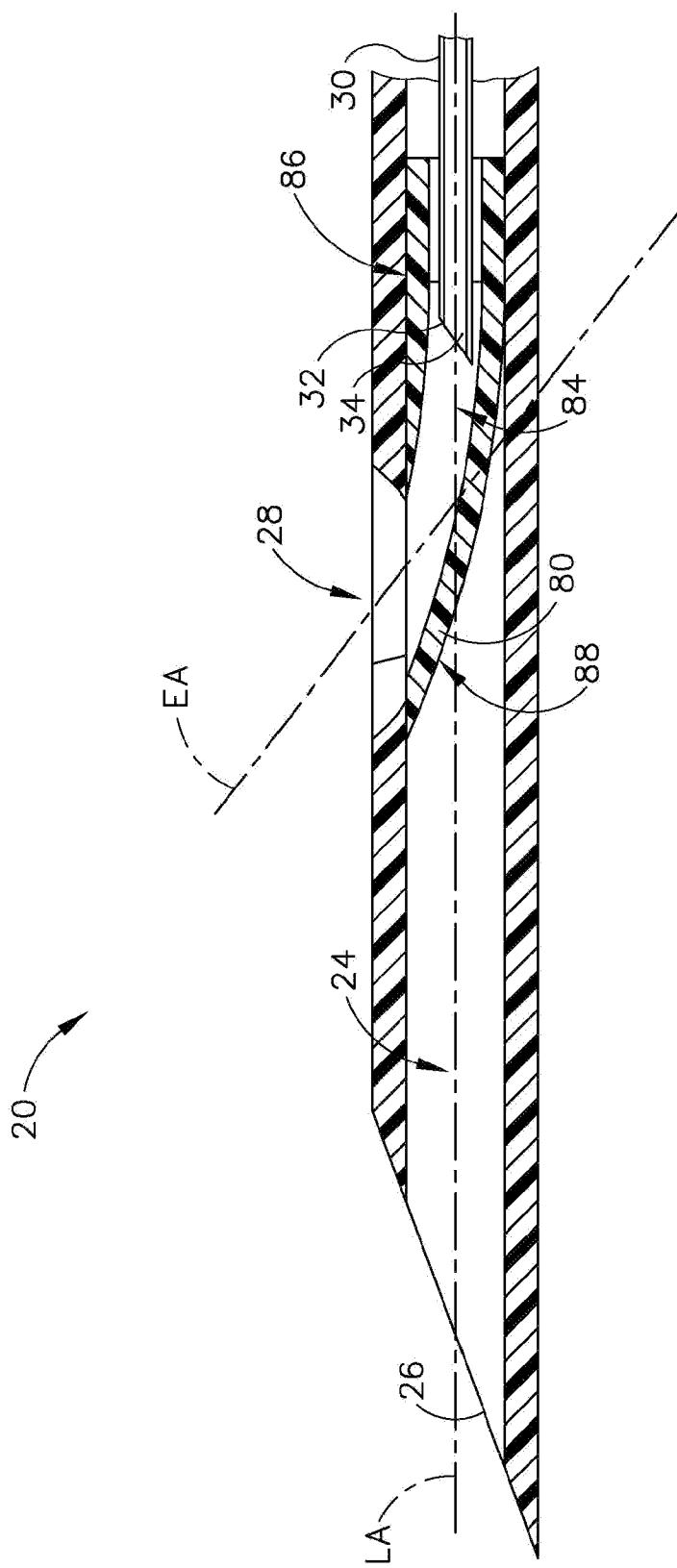


Fig. 6

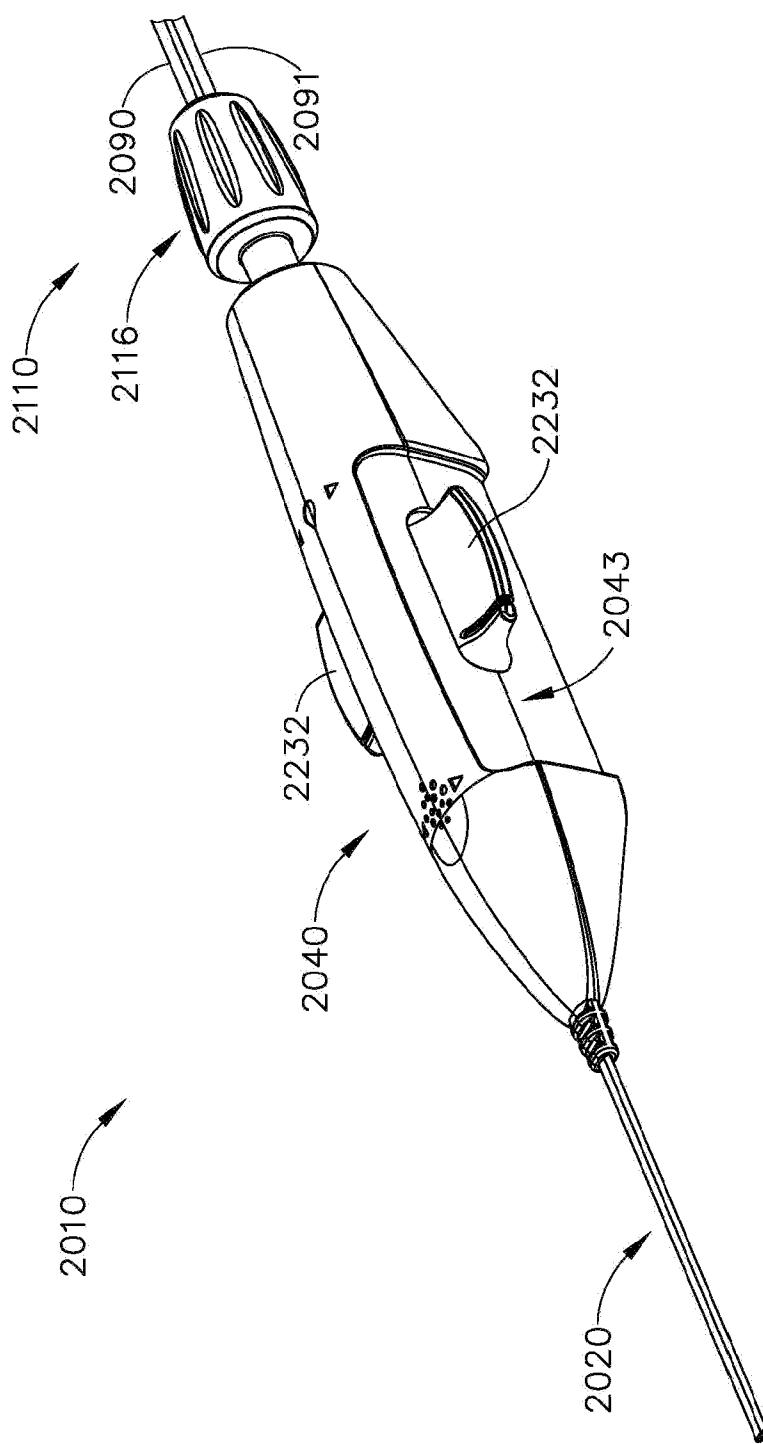


Fig. 7

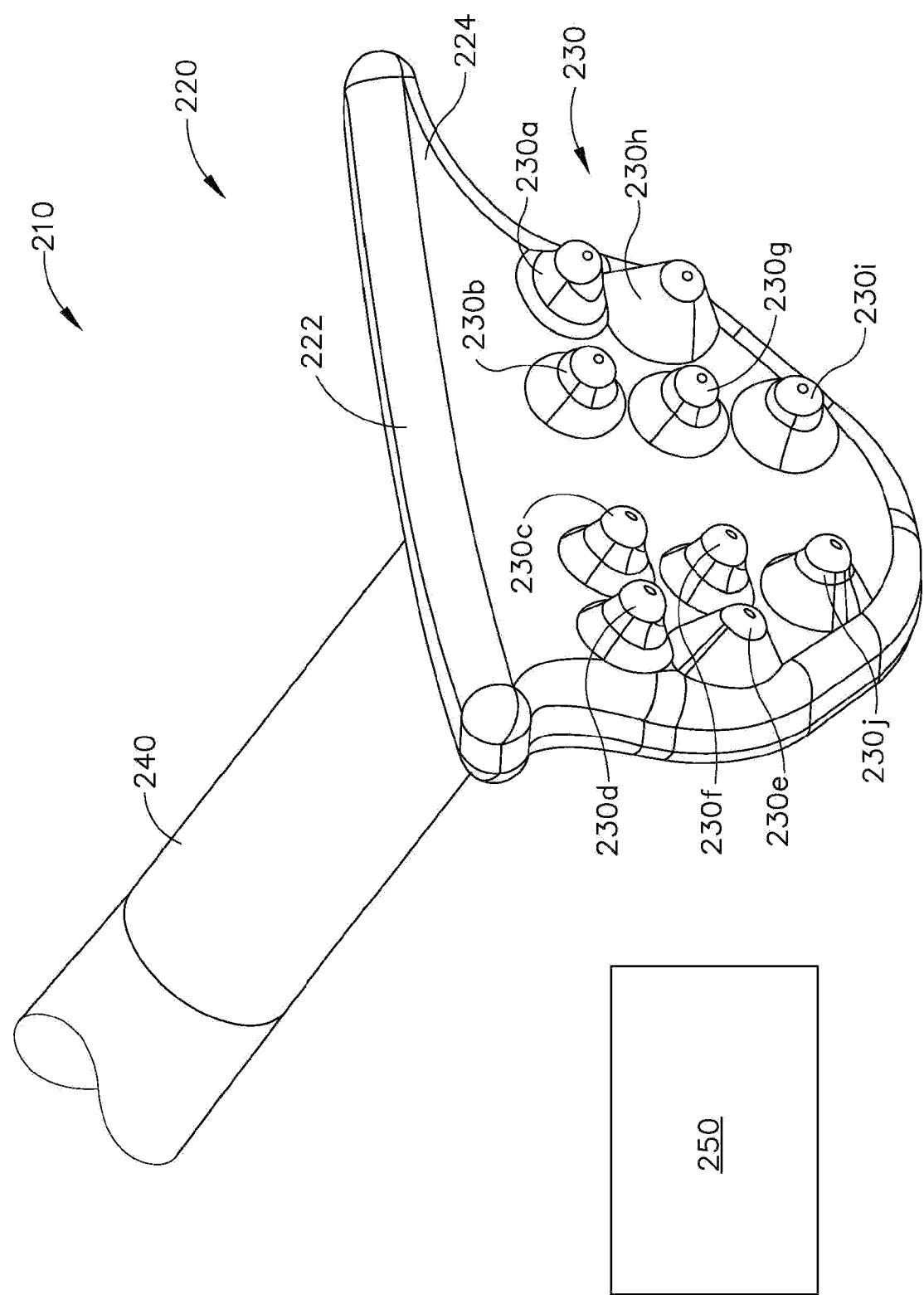


Fig. 8

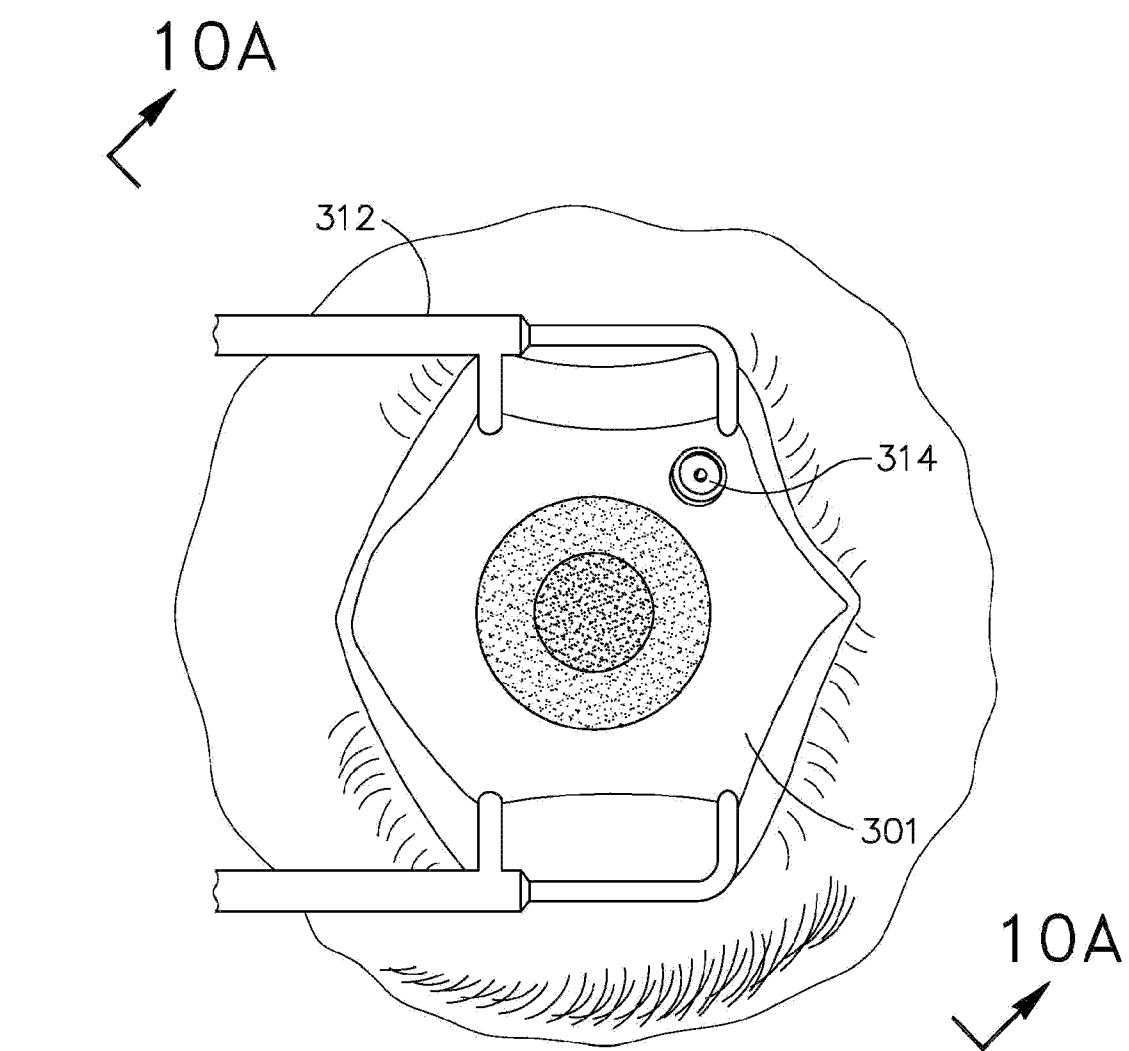
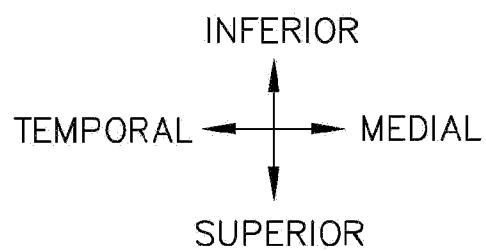


Fig.9A

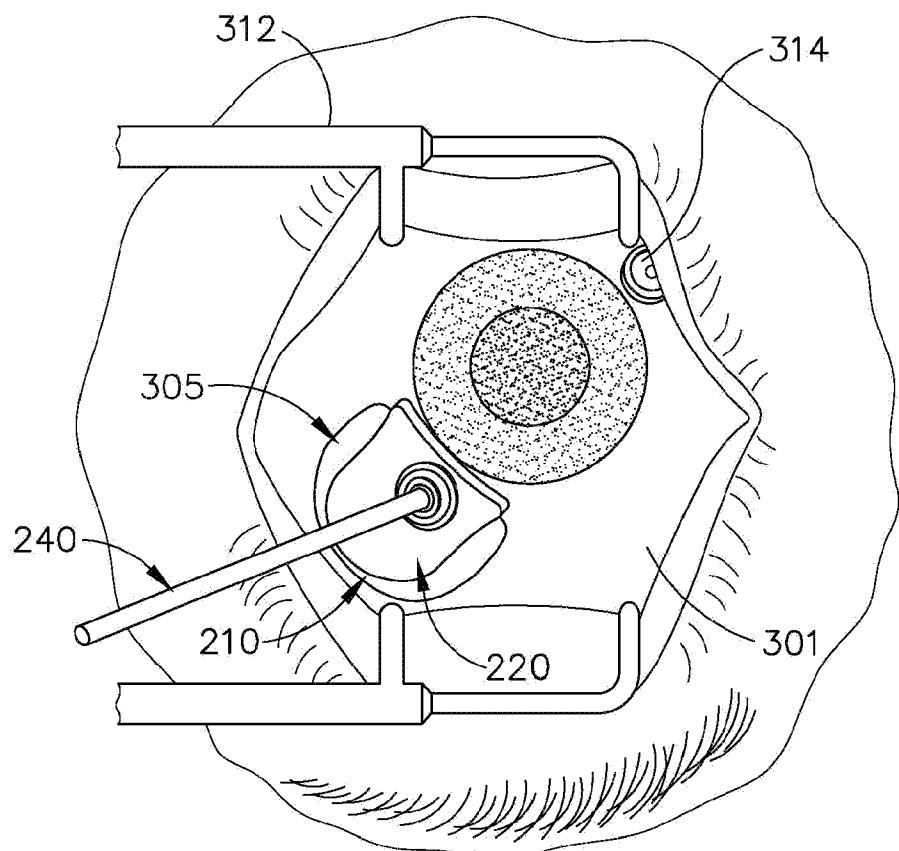


Fig.9B

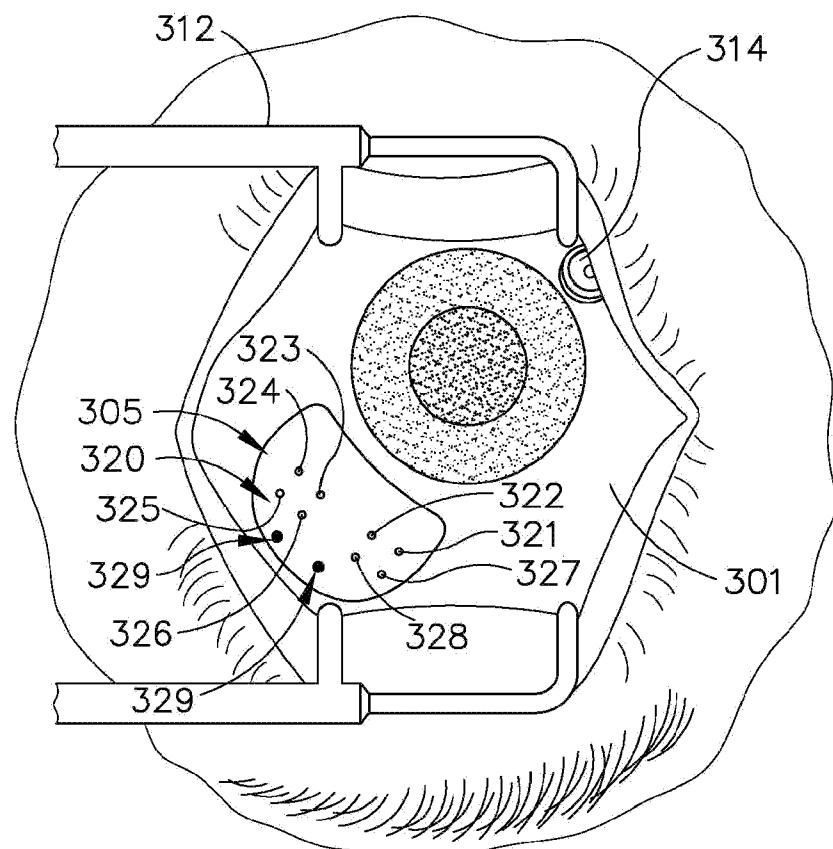


Fig.9C

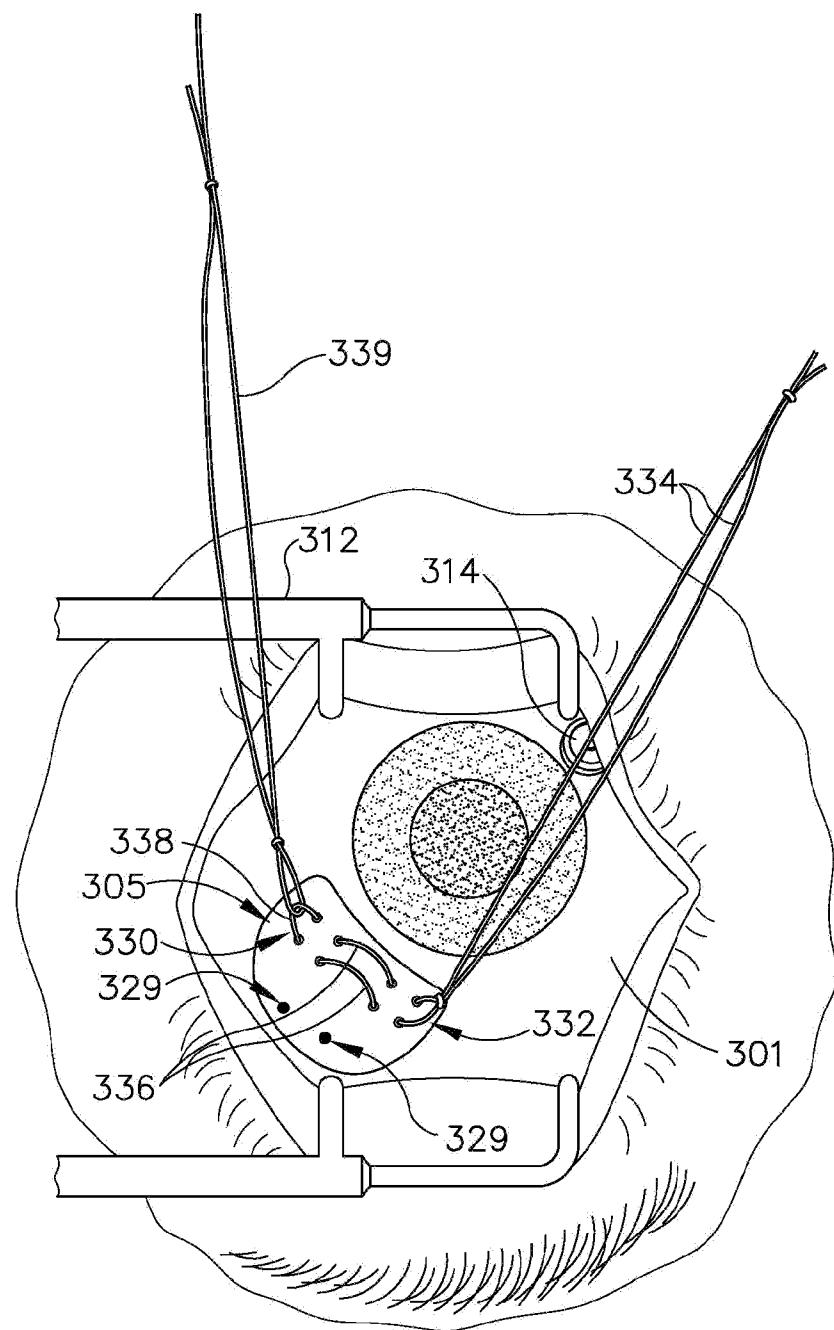


Fig.9D

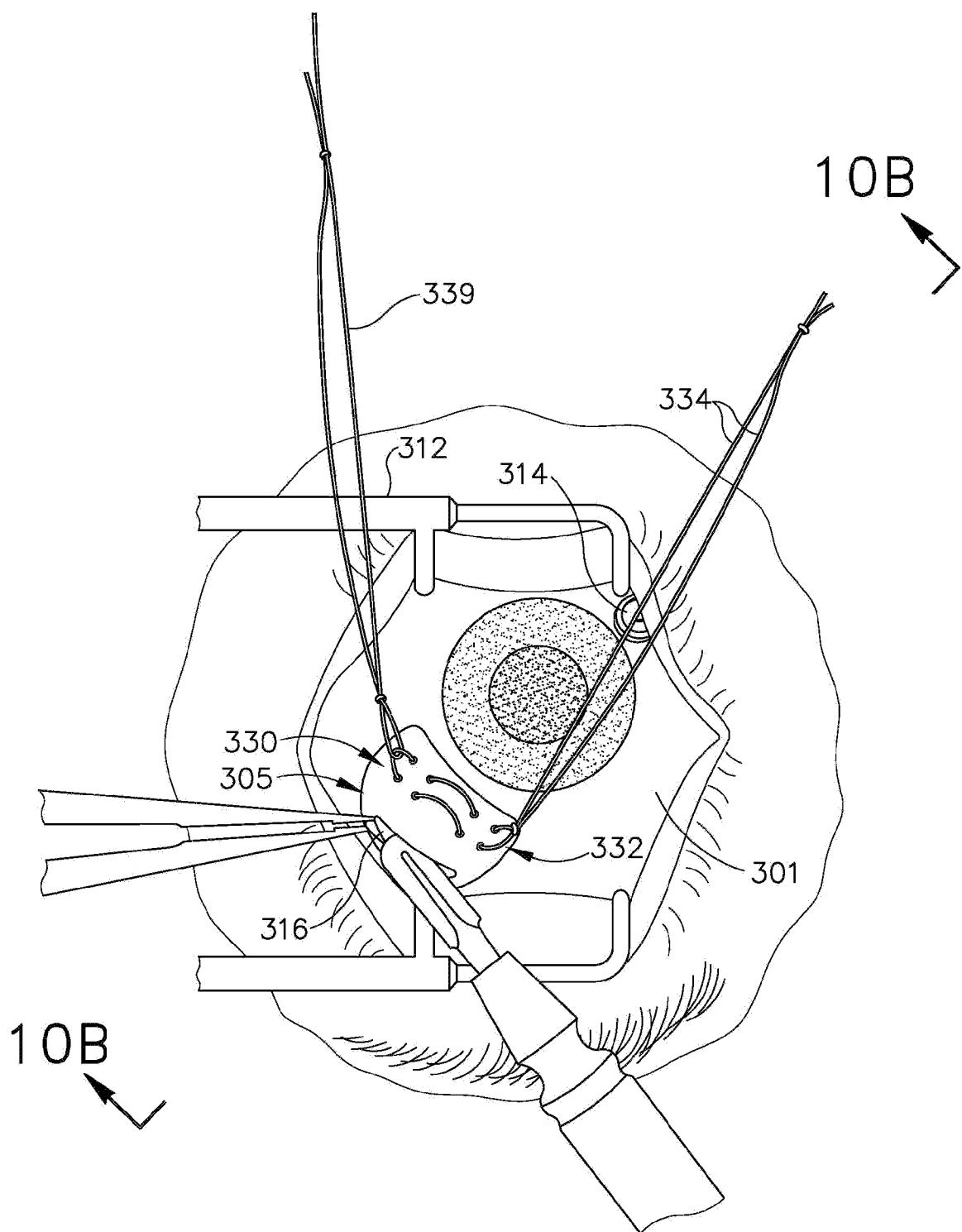


Fig.9E

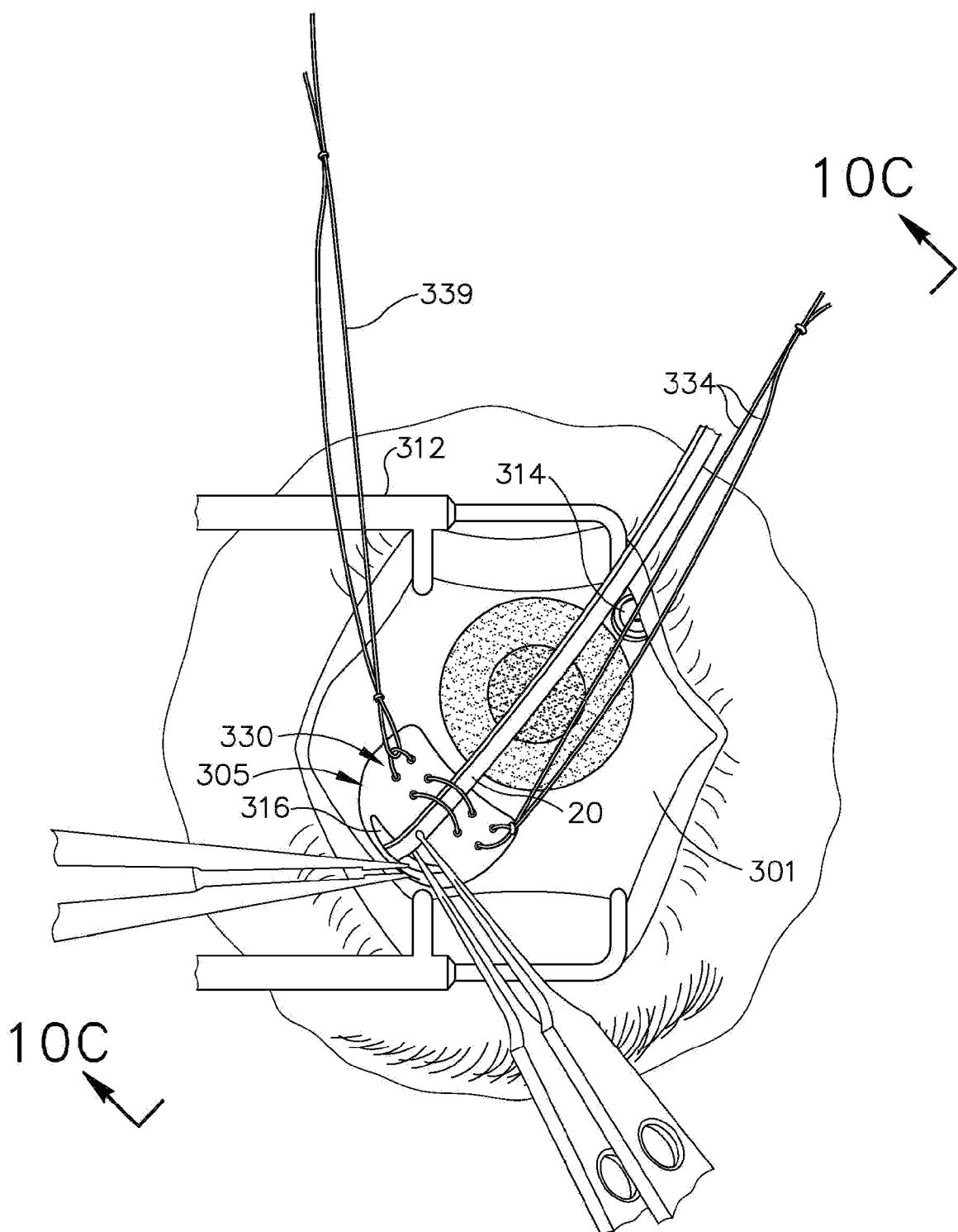


Fig.9F

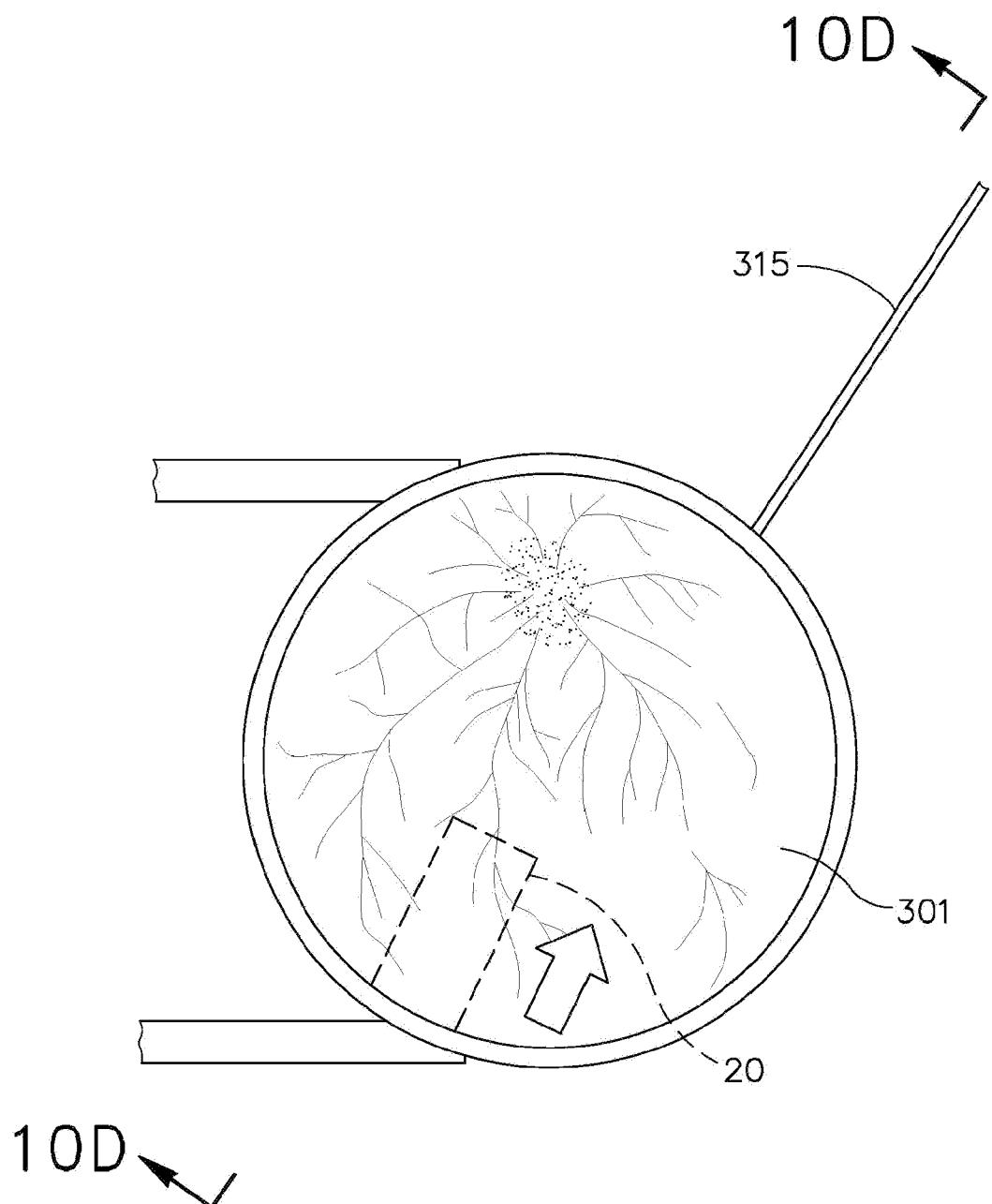


Fig.9G

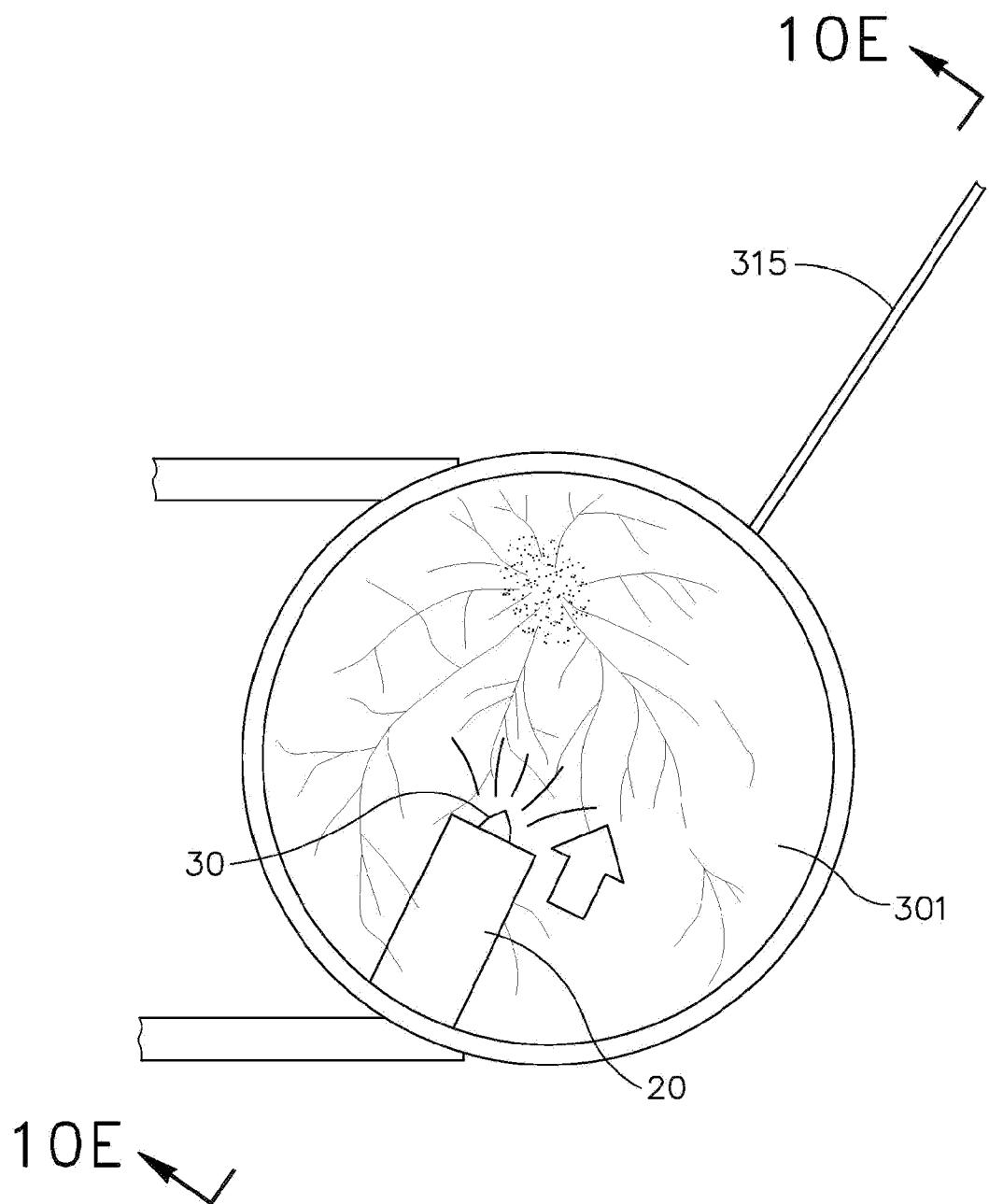


Fig.9H

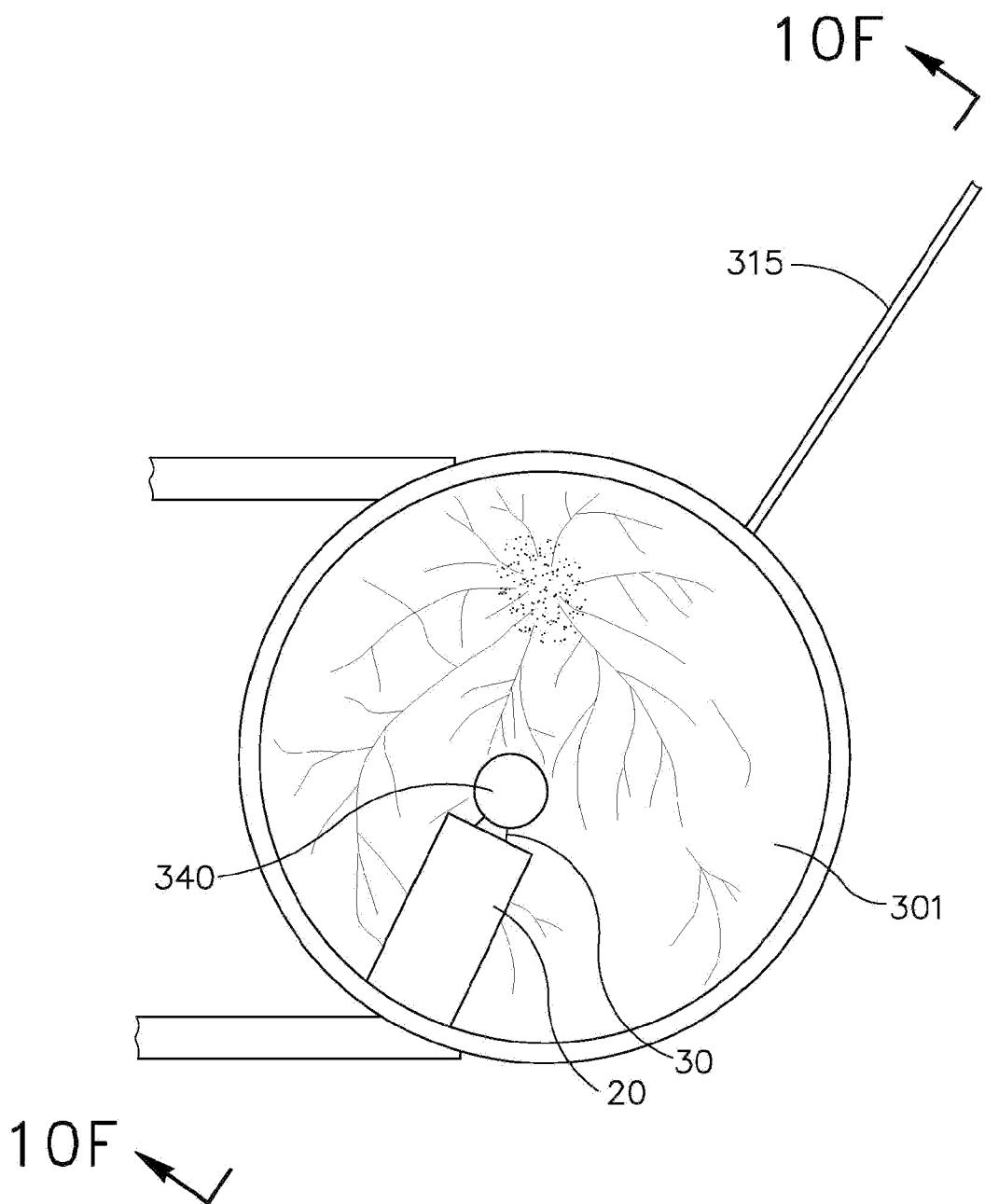


Fig.9|

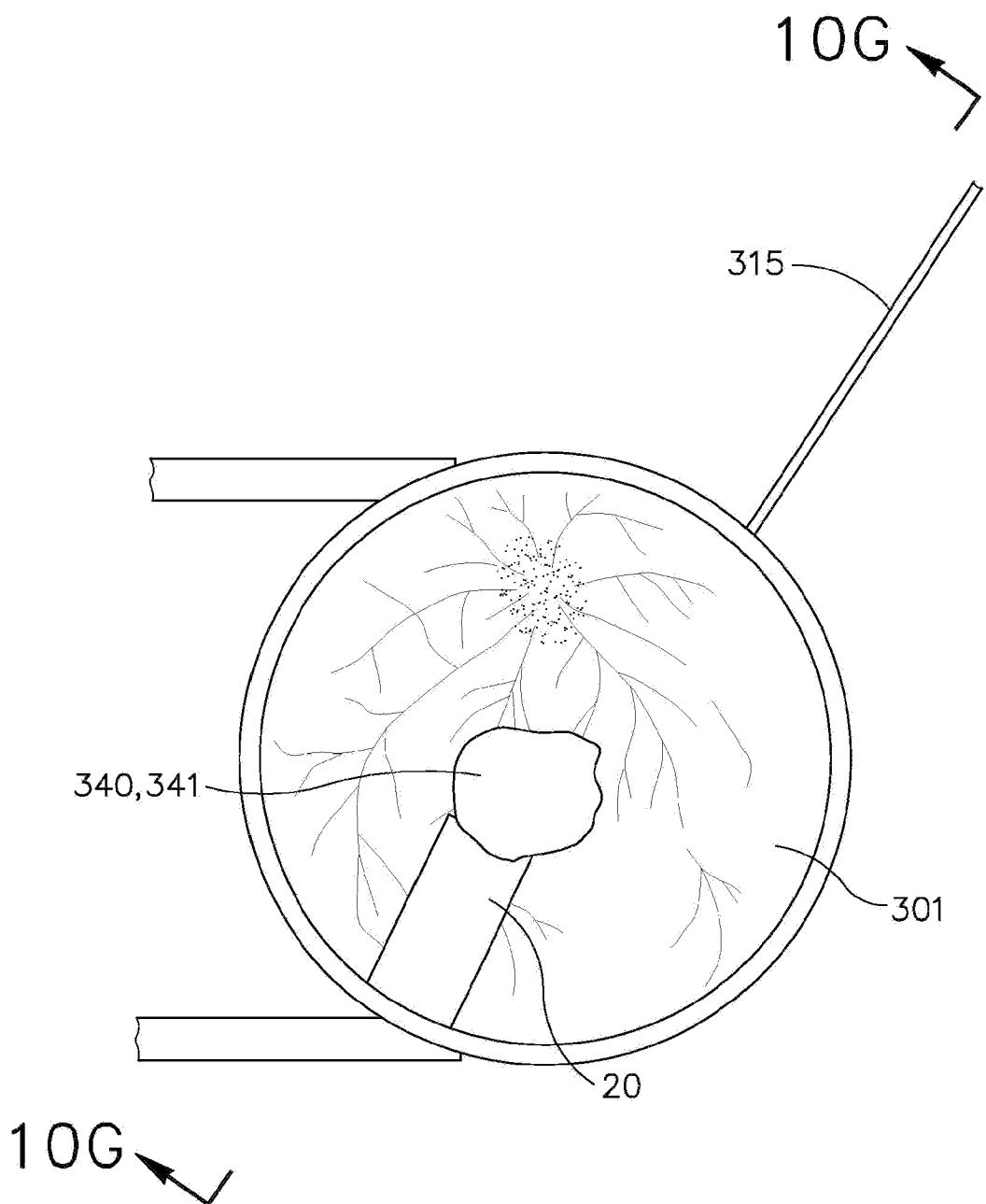


Fig.9J

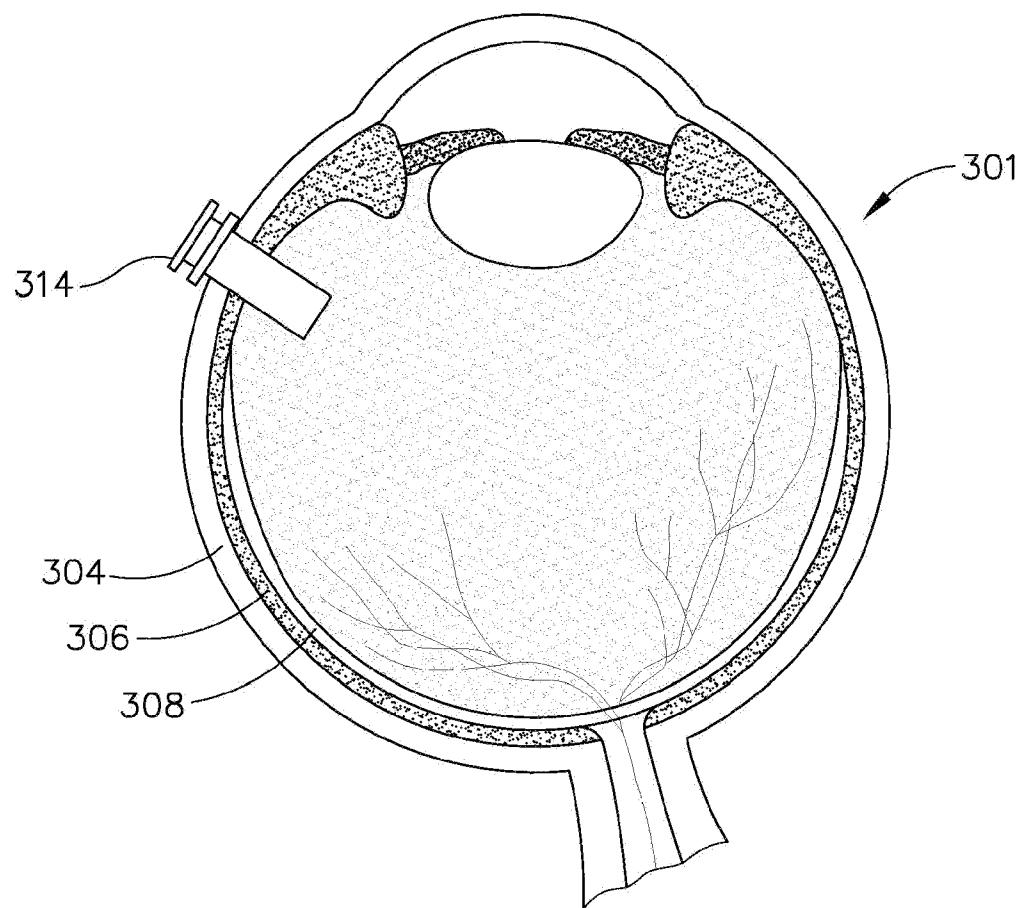


Fig.10A

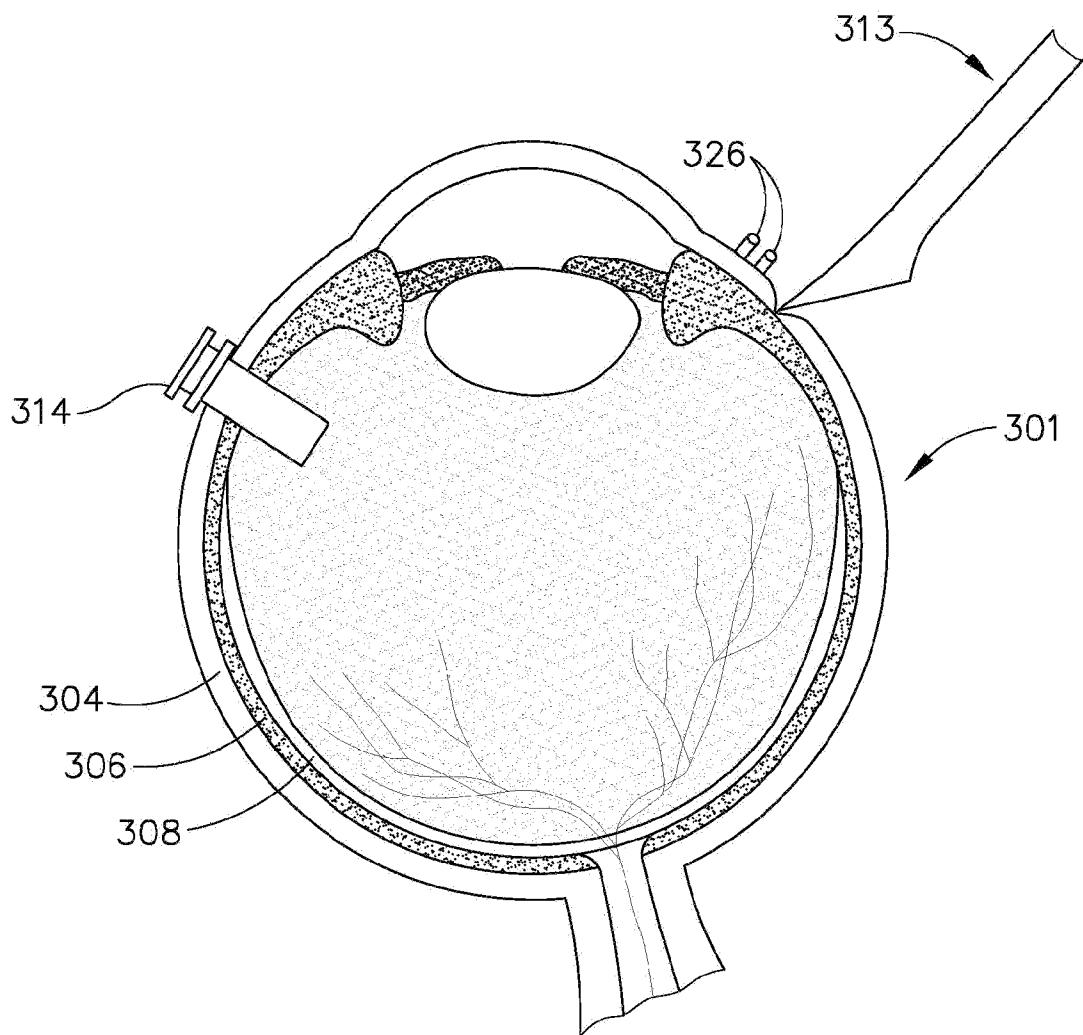


Fig.10B

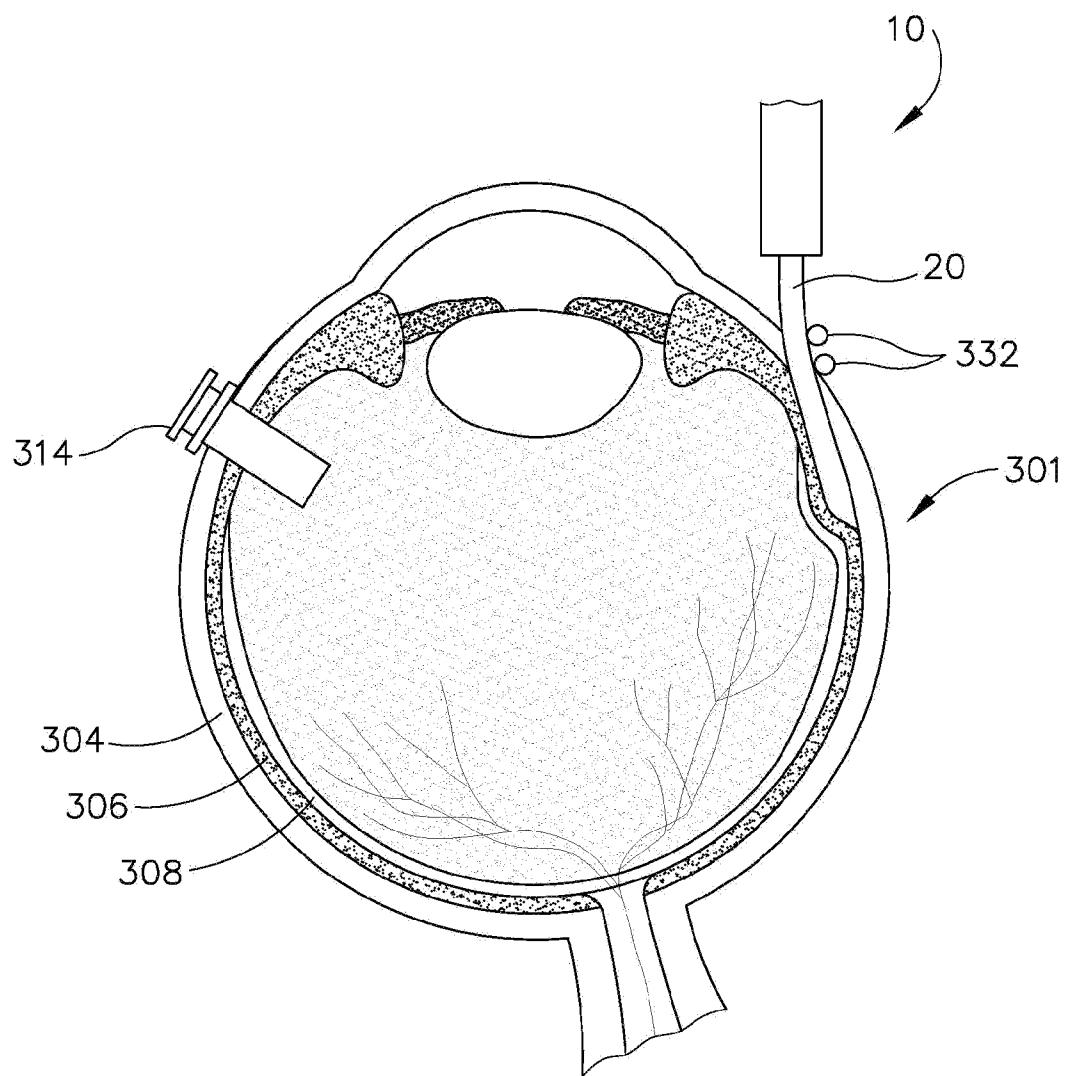


Fig.10C

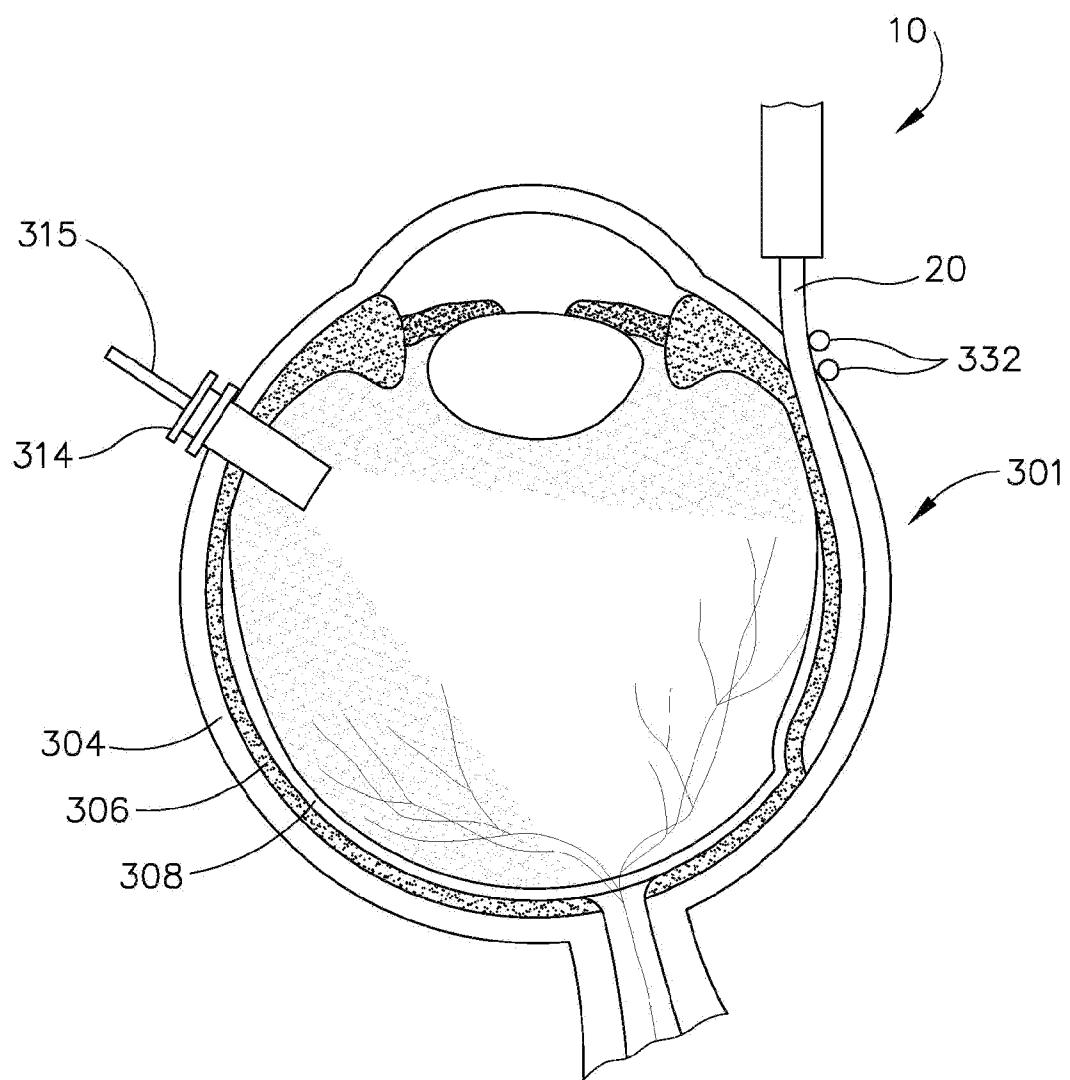


Fig.10D

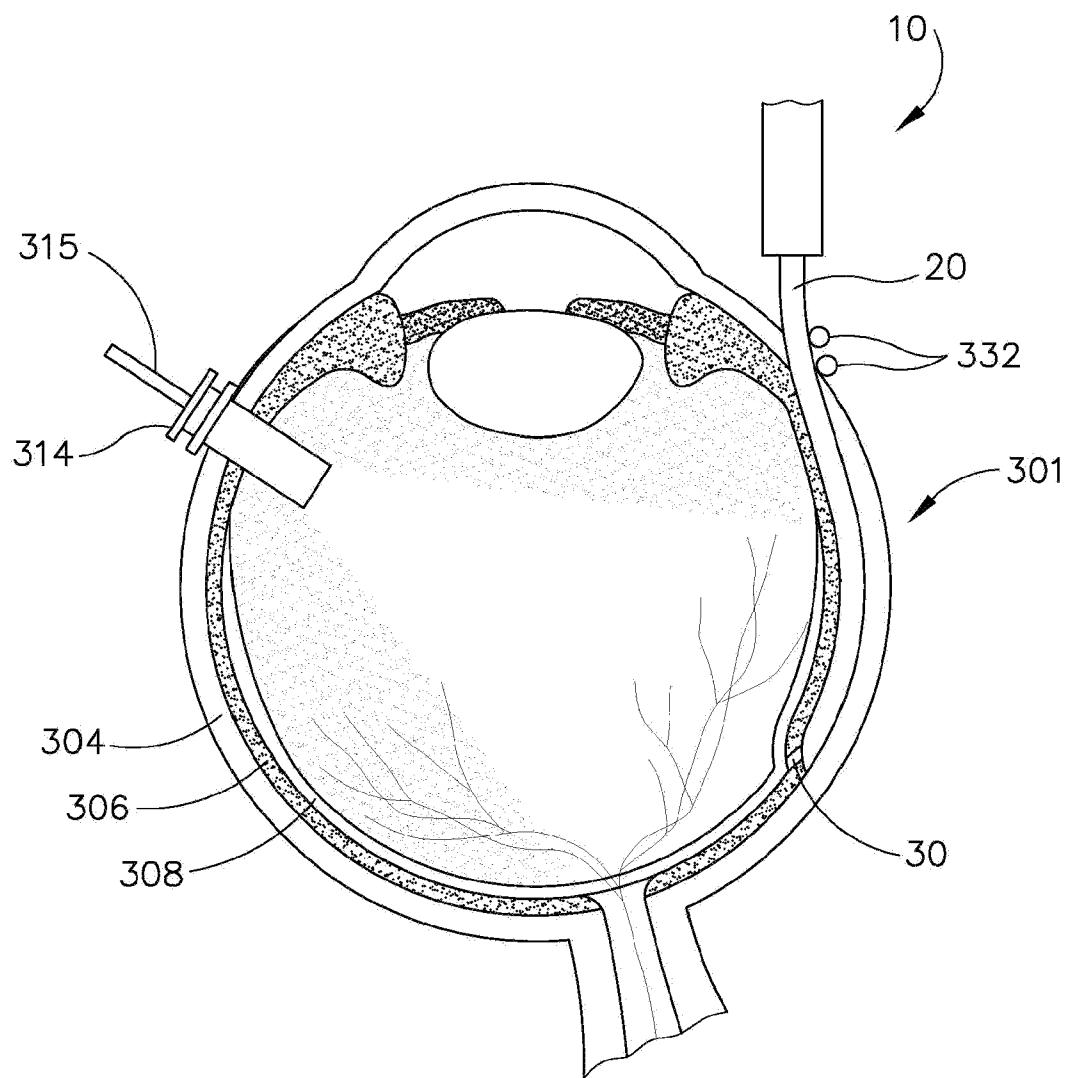


Fig.10E

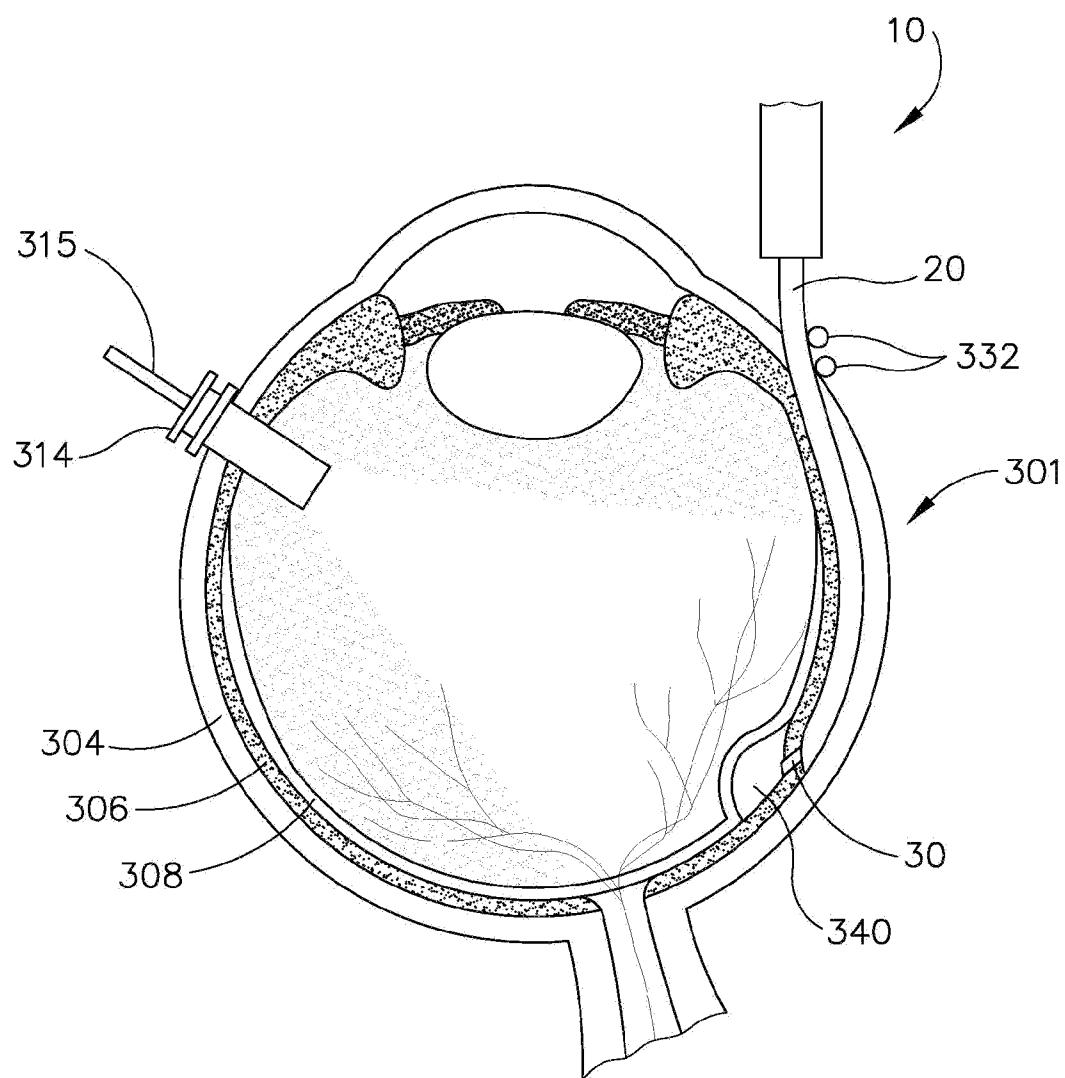


Fig.10F

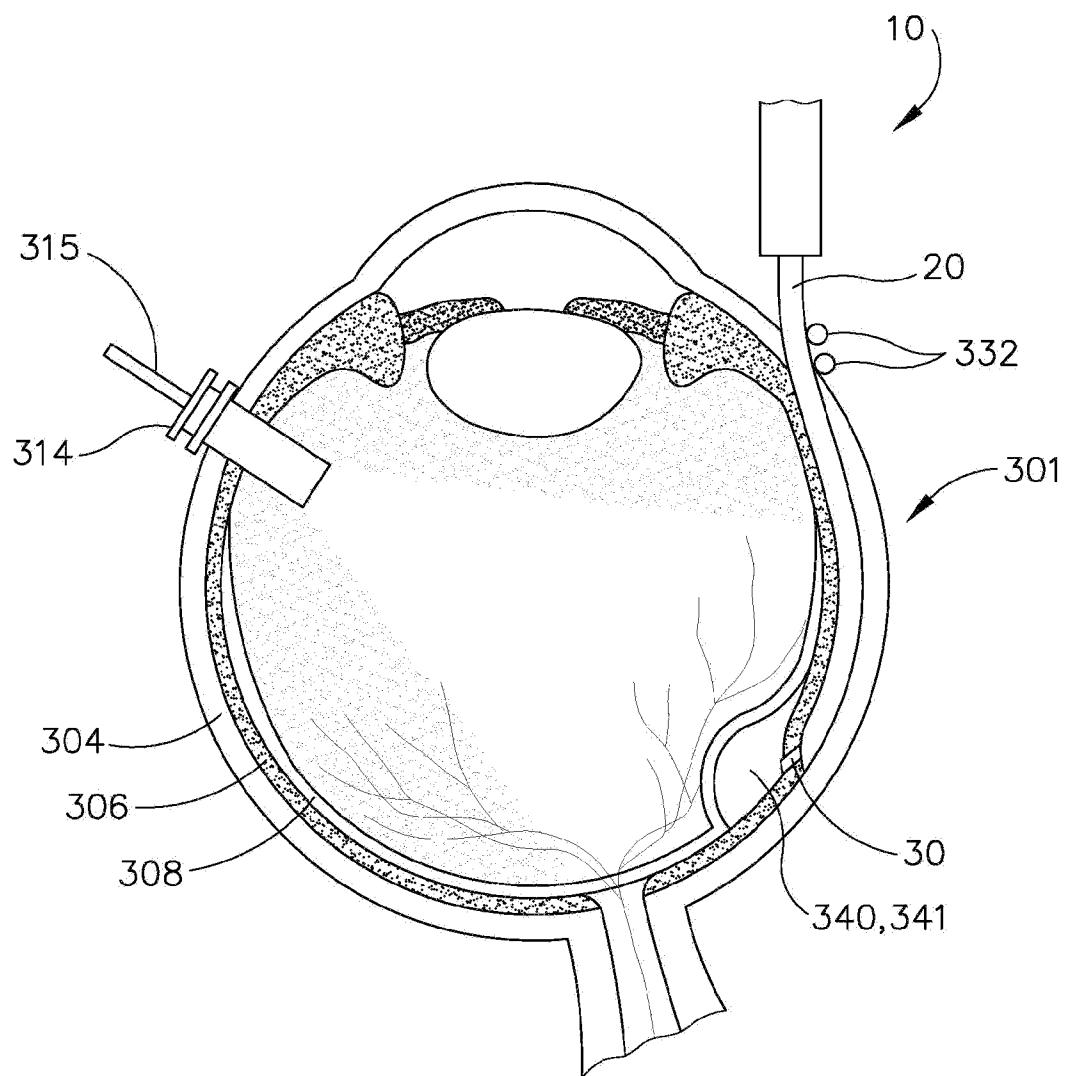


Fig.10G

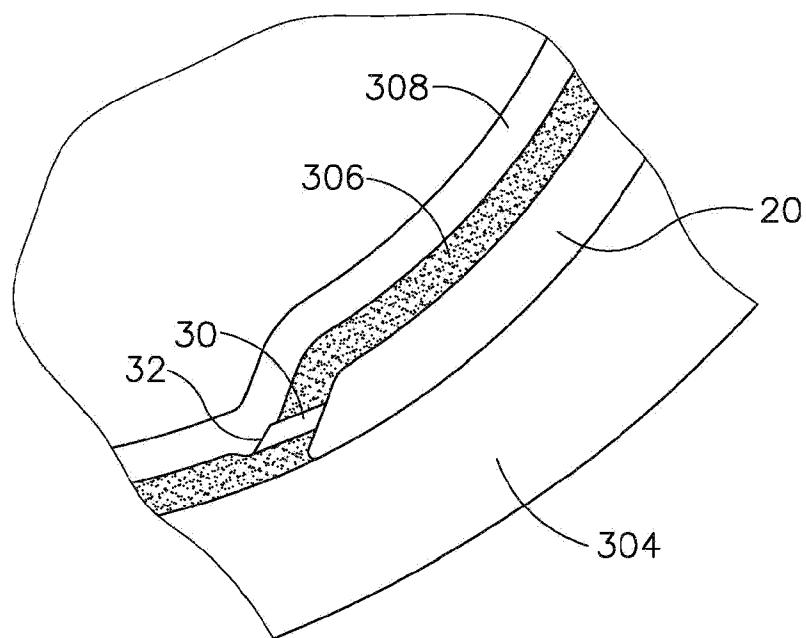


Fig.11A

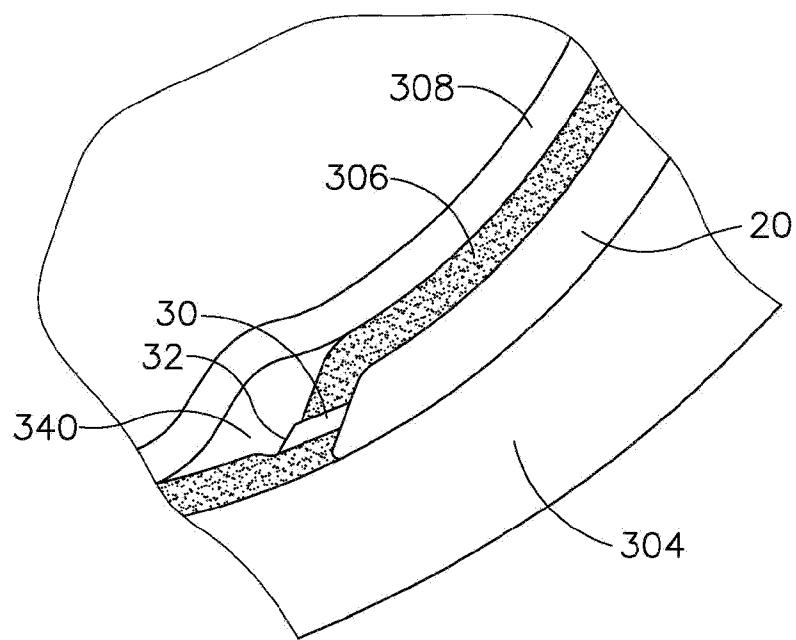


Fig.11B

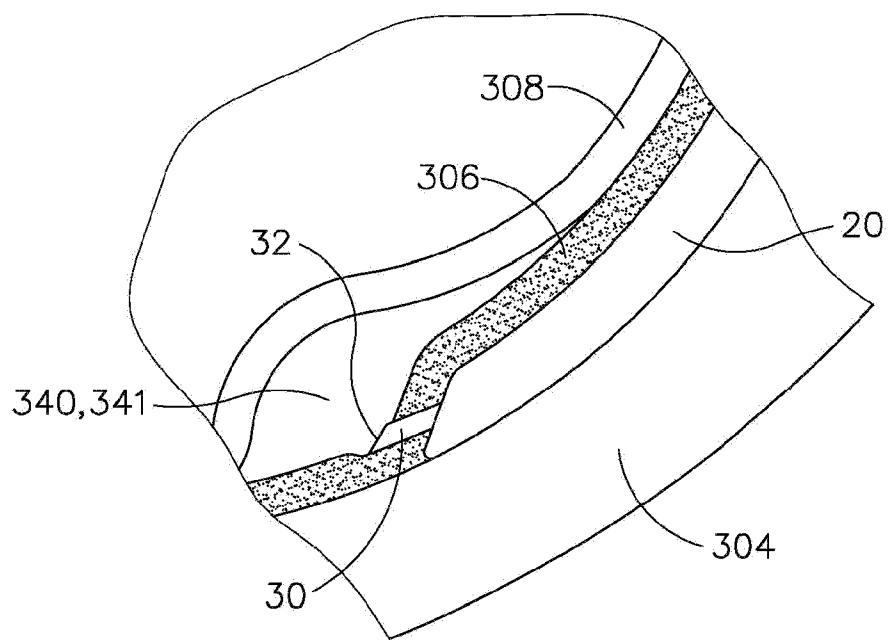


Fig.11C

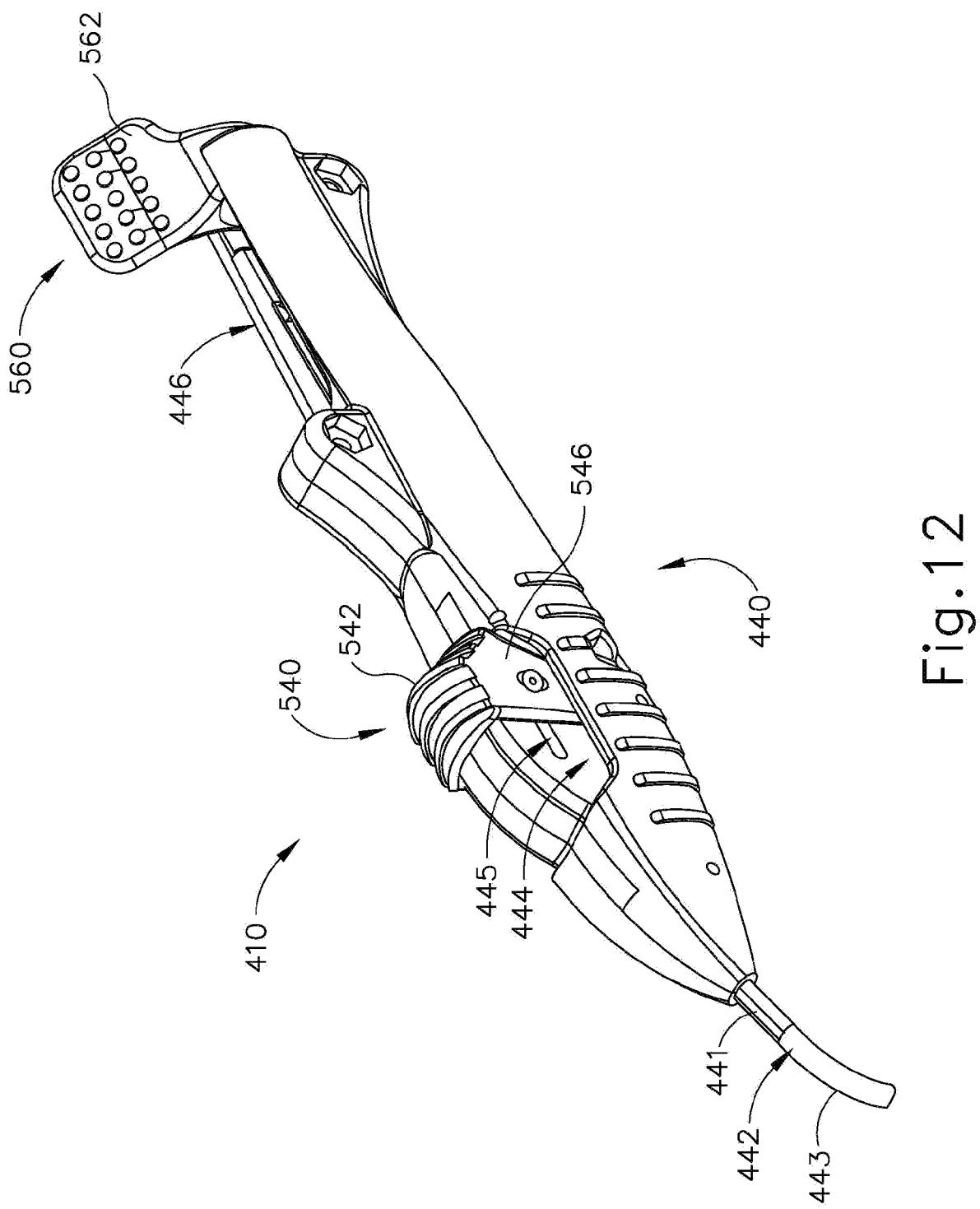
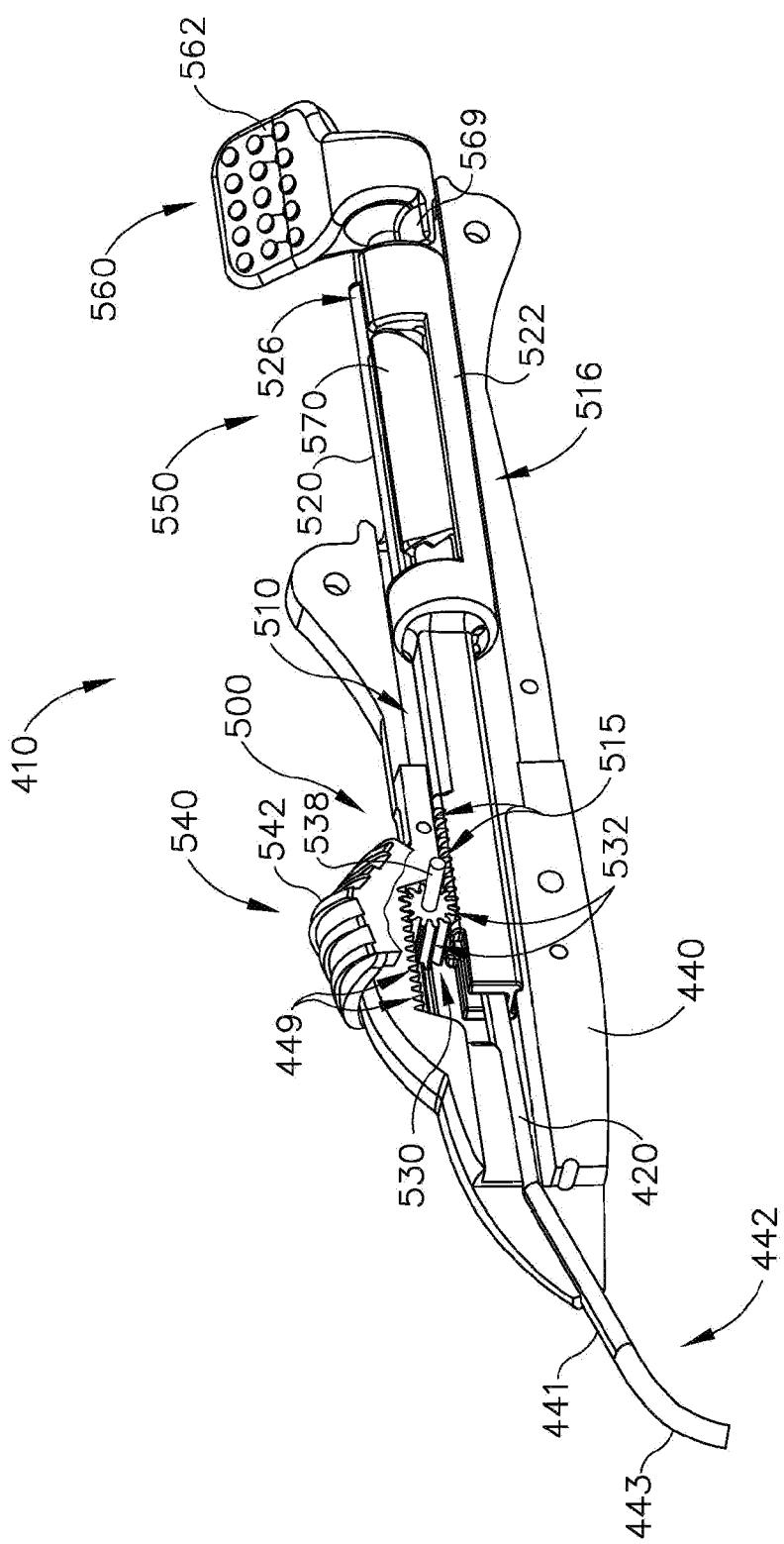


Fig. 12

Fig. 13



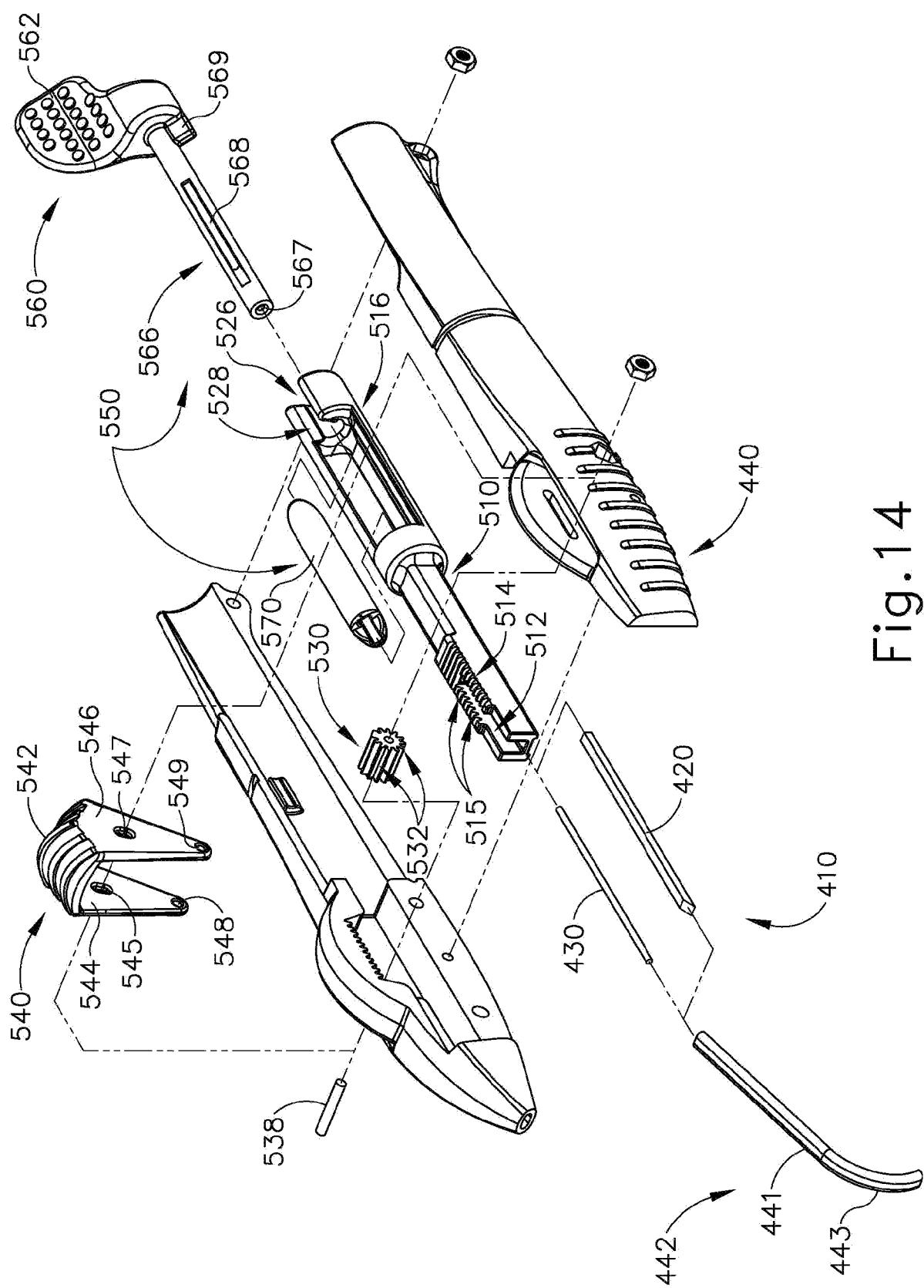


Fig. 14

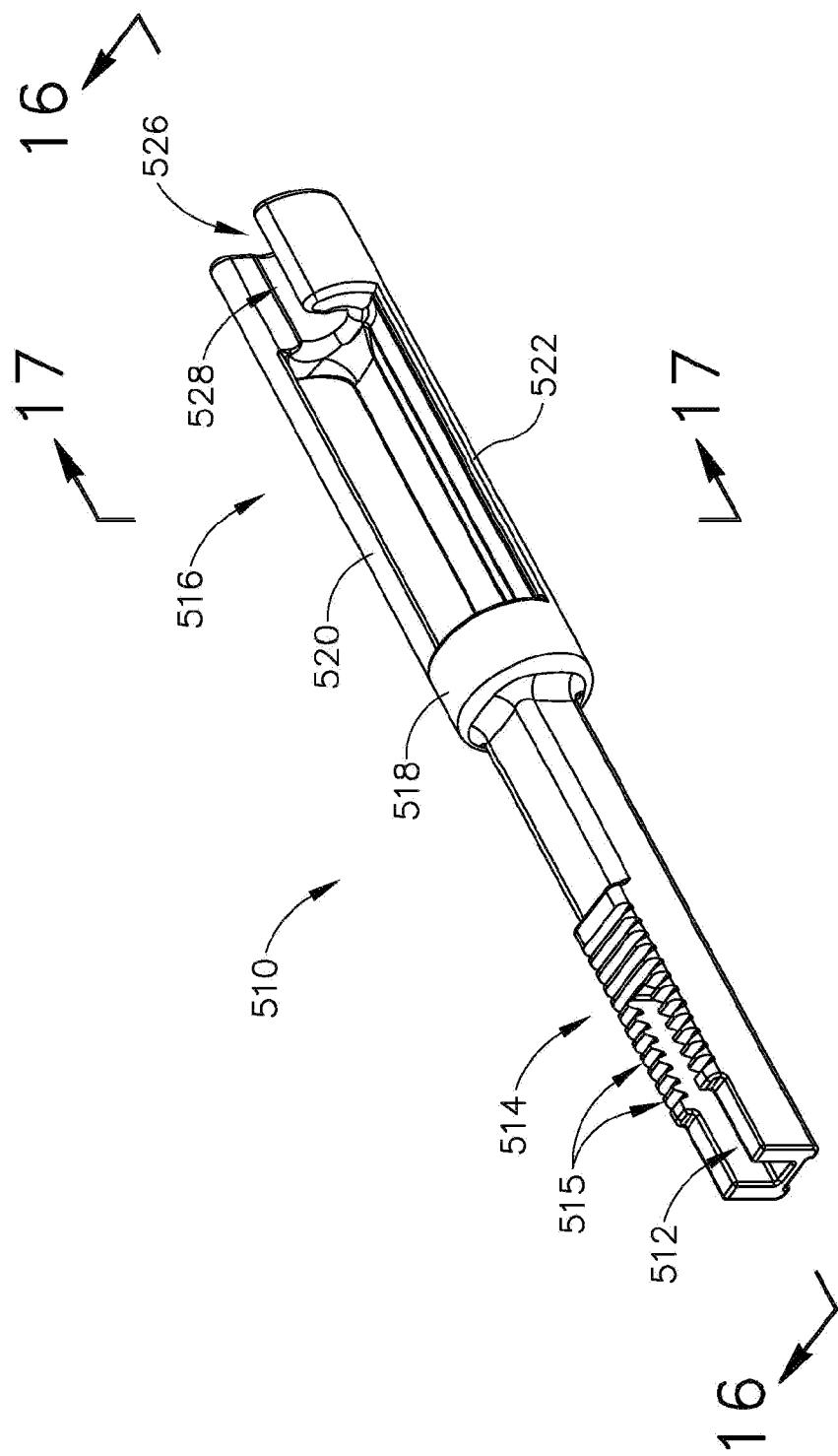


Fig. 15

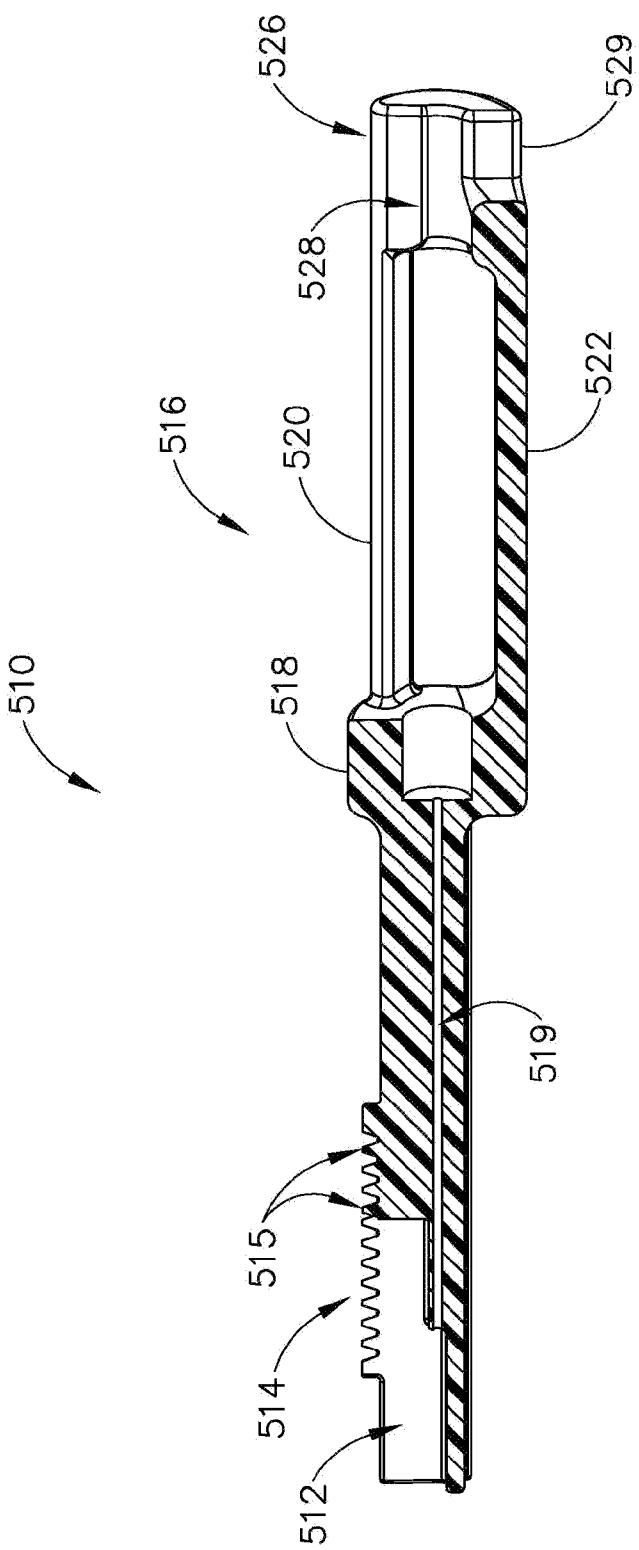


Fig. 16

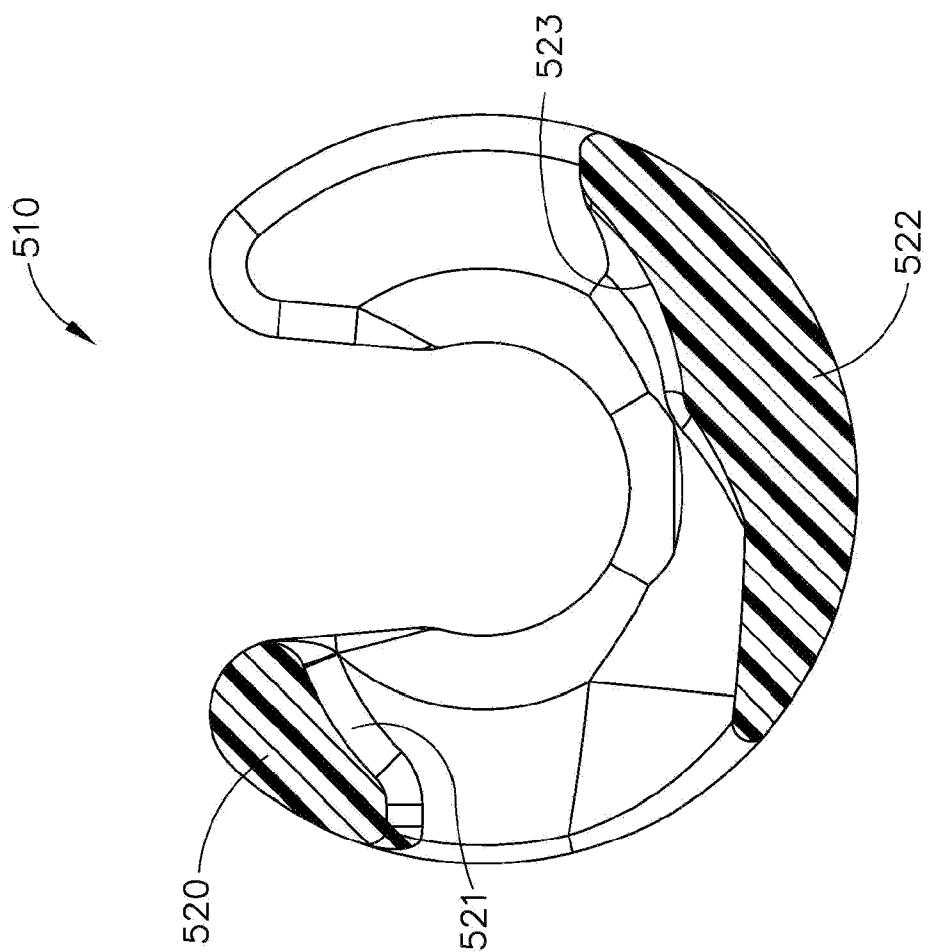


Fig. 17

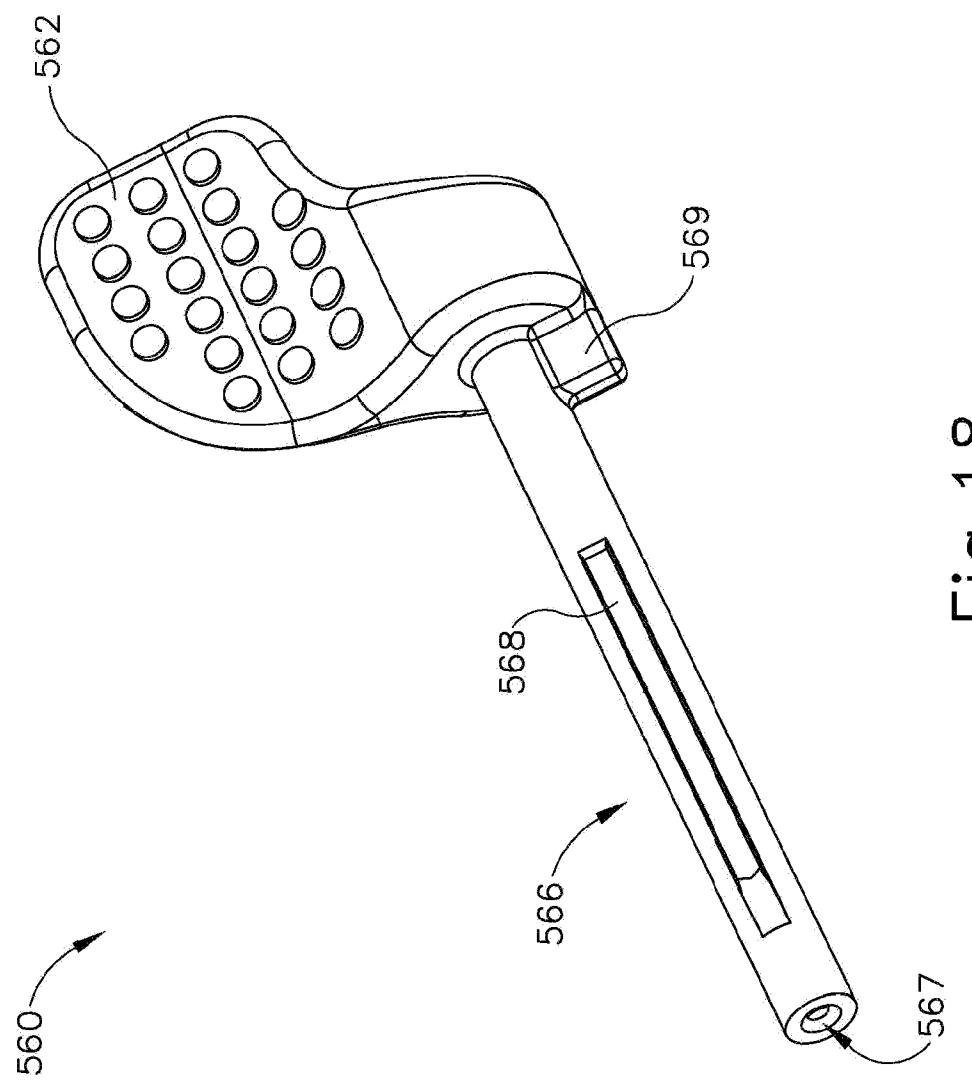


Fig. 18

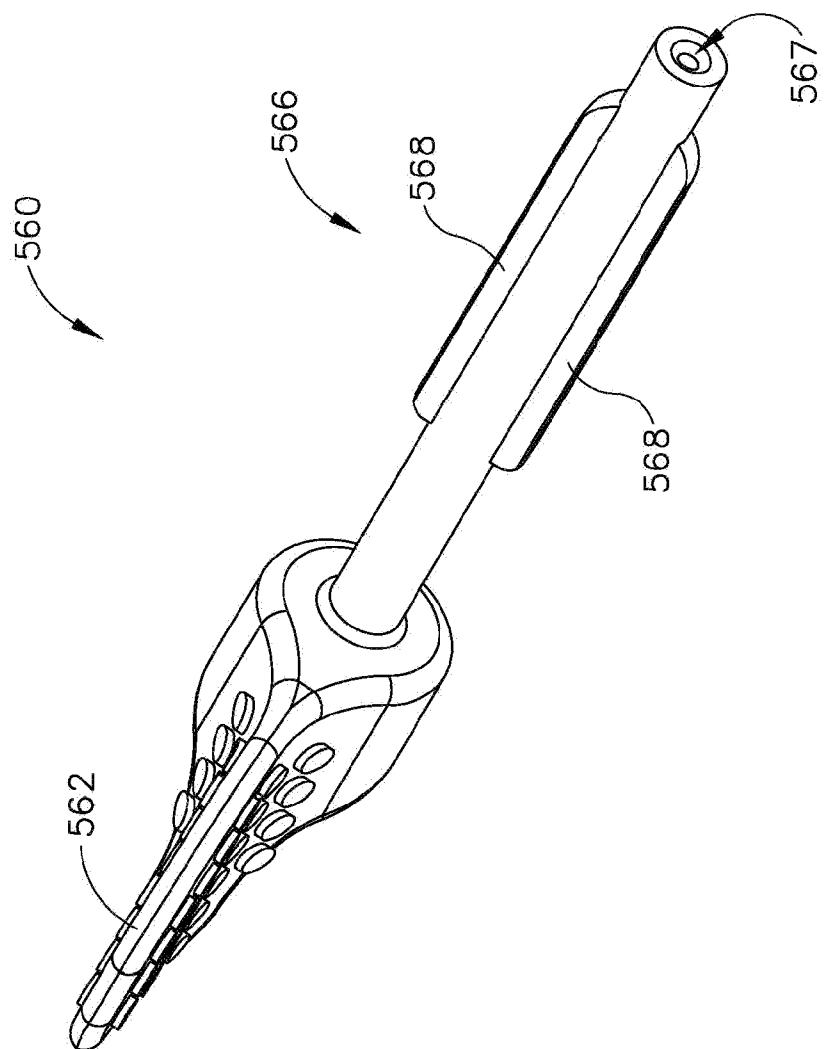


Fig. 19

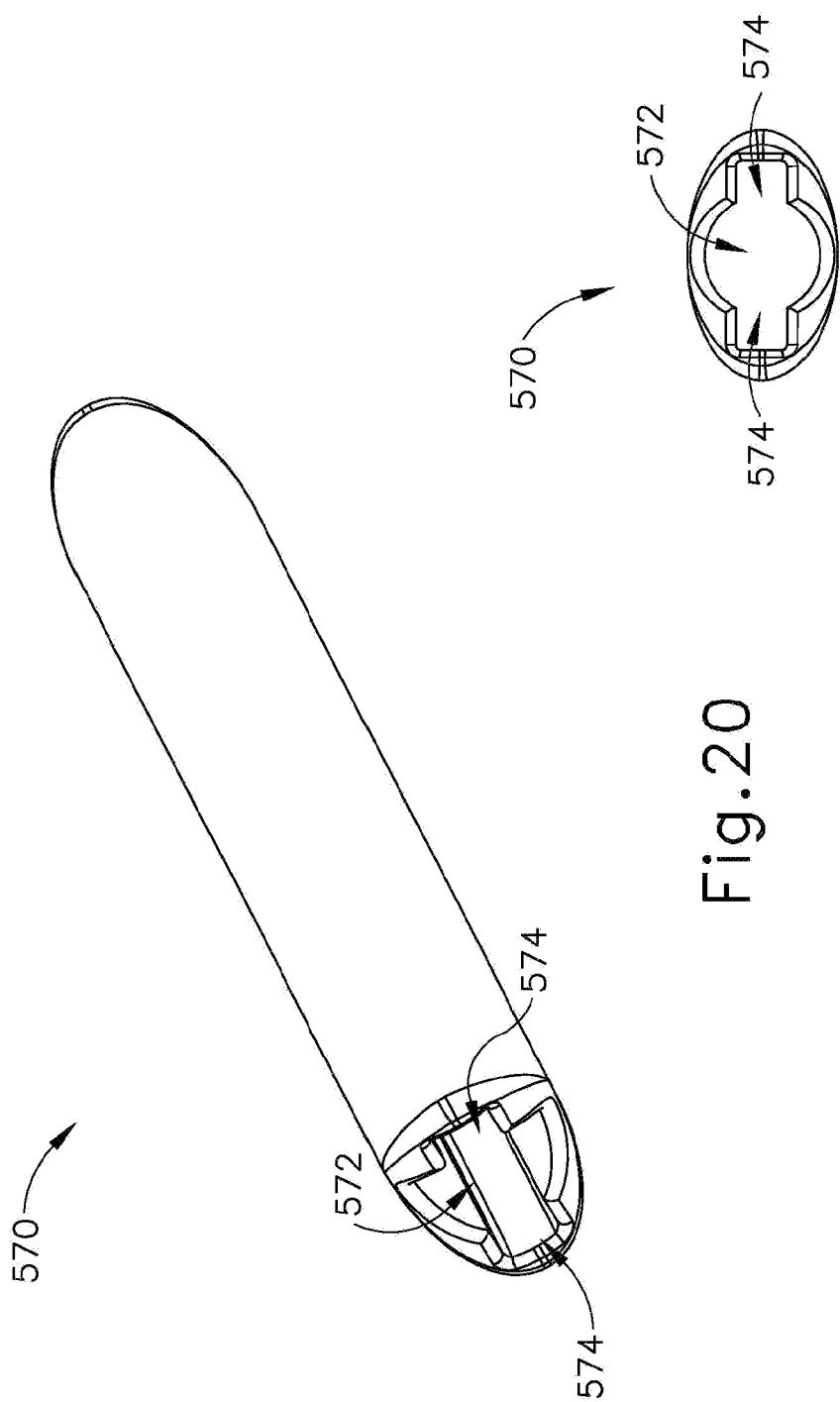


Fig.20

Fig.21

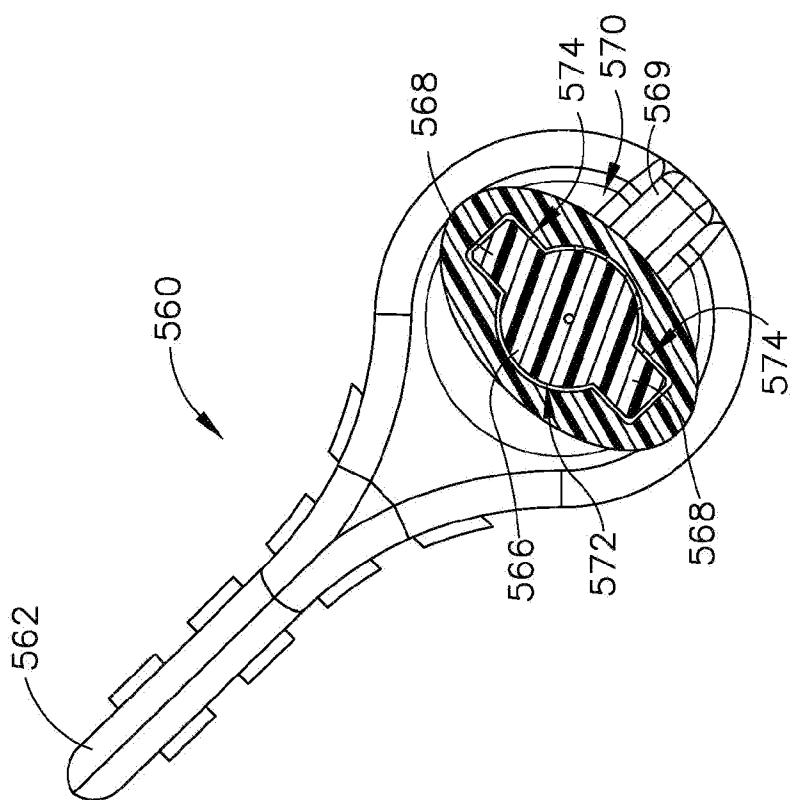


Fig. 22

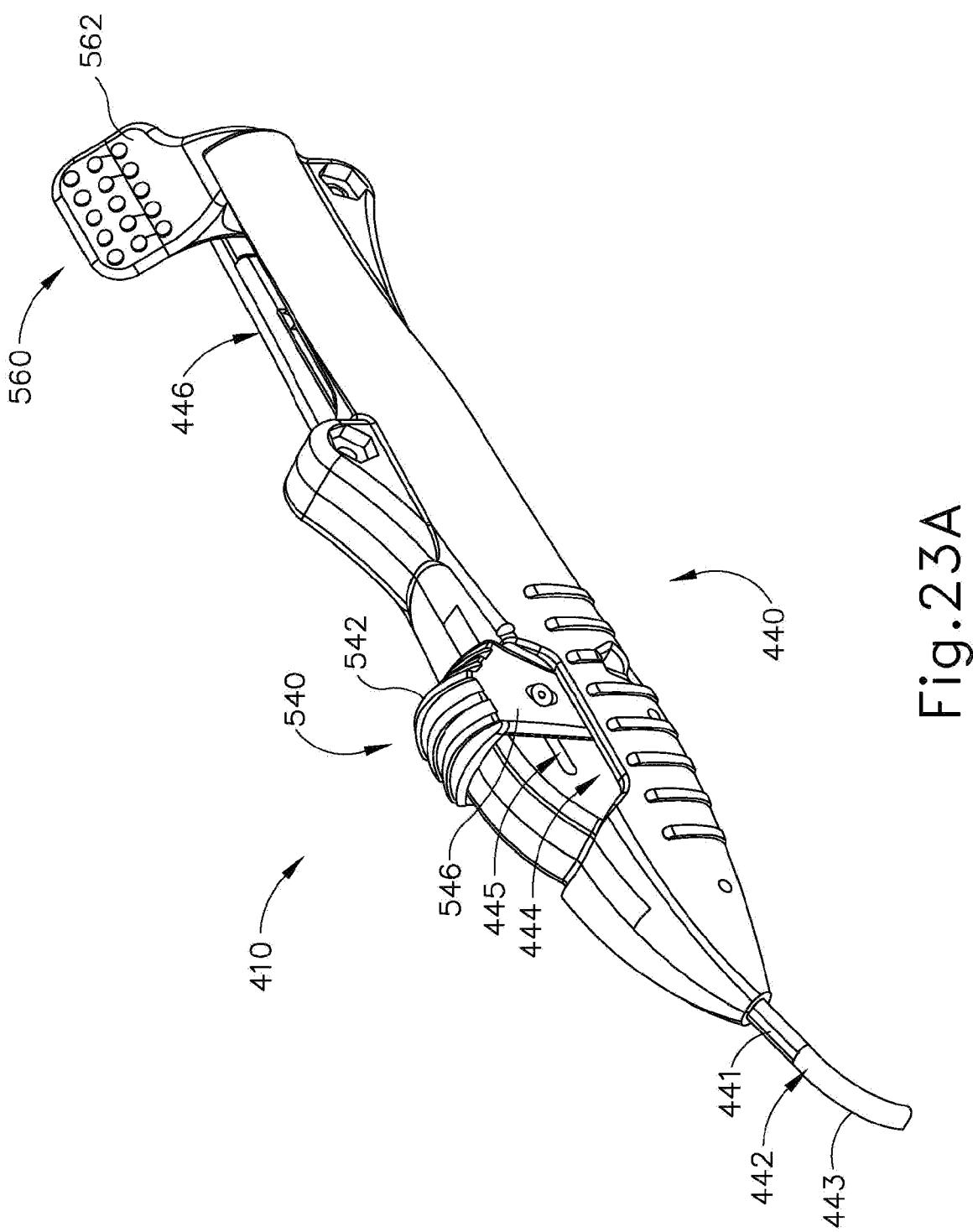


Fig. 23A

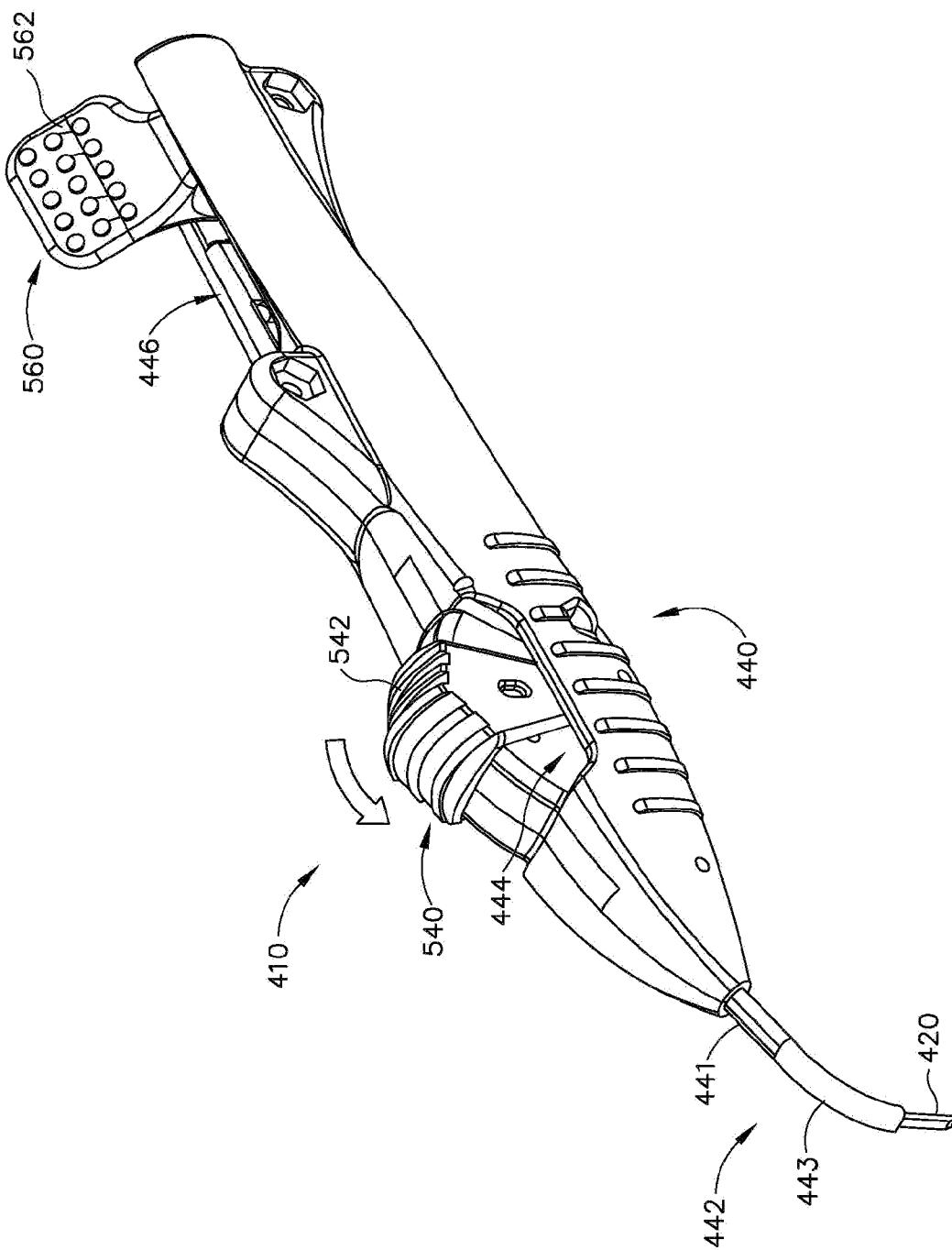


Fig. 23B

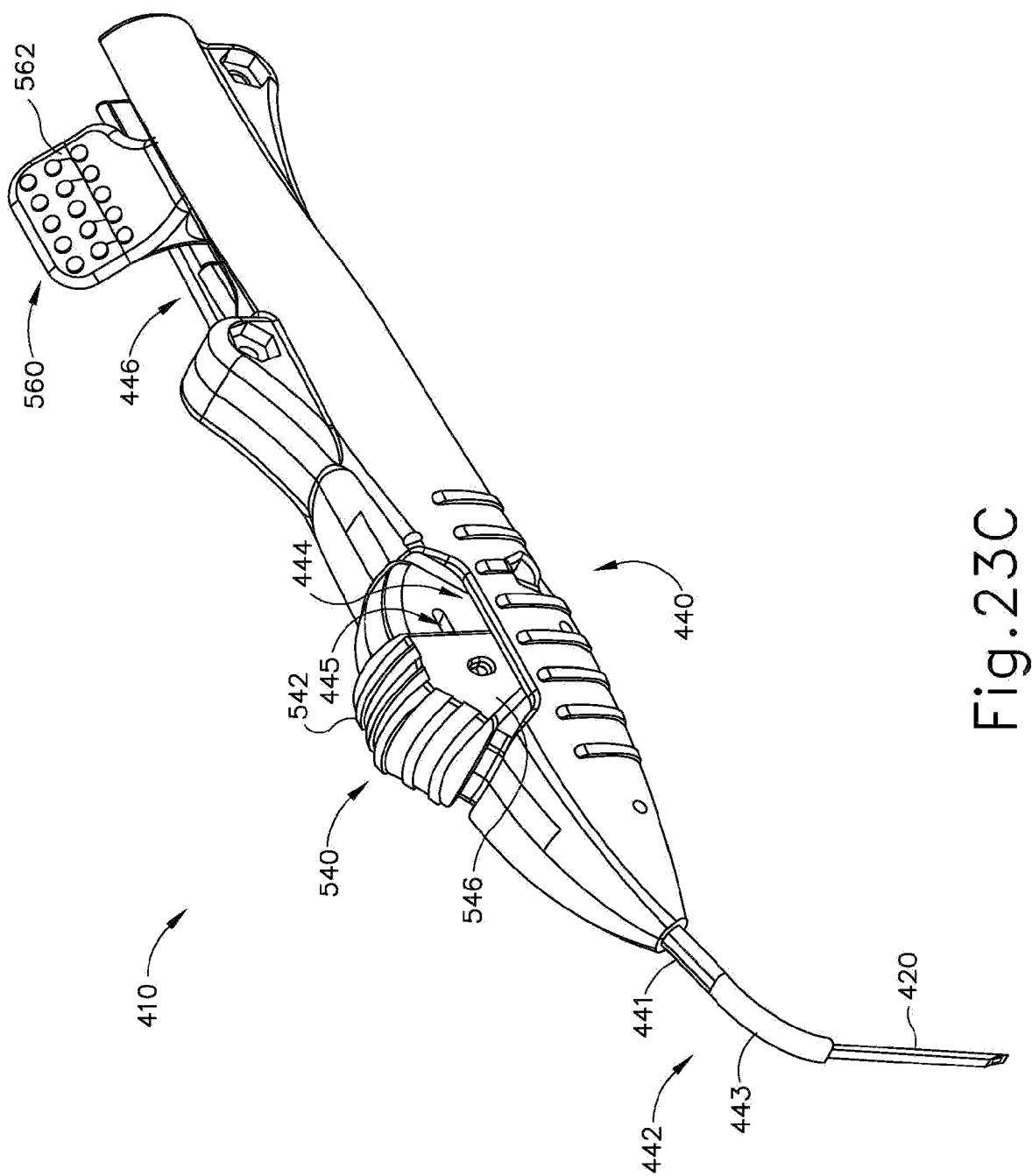


Fig. 23C

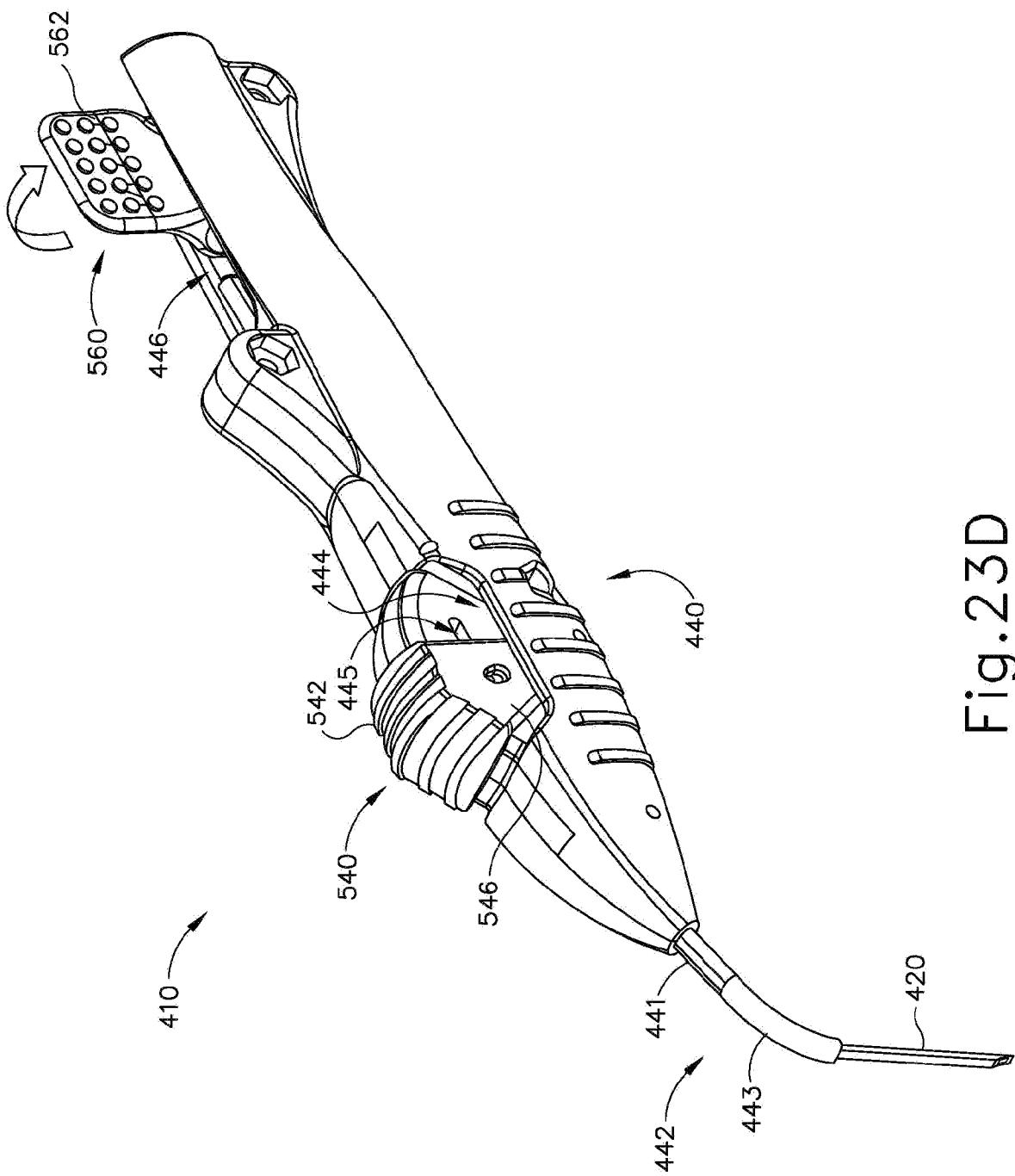


Fig. 23D

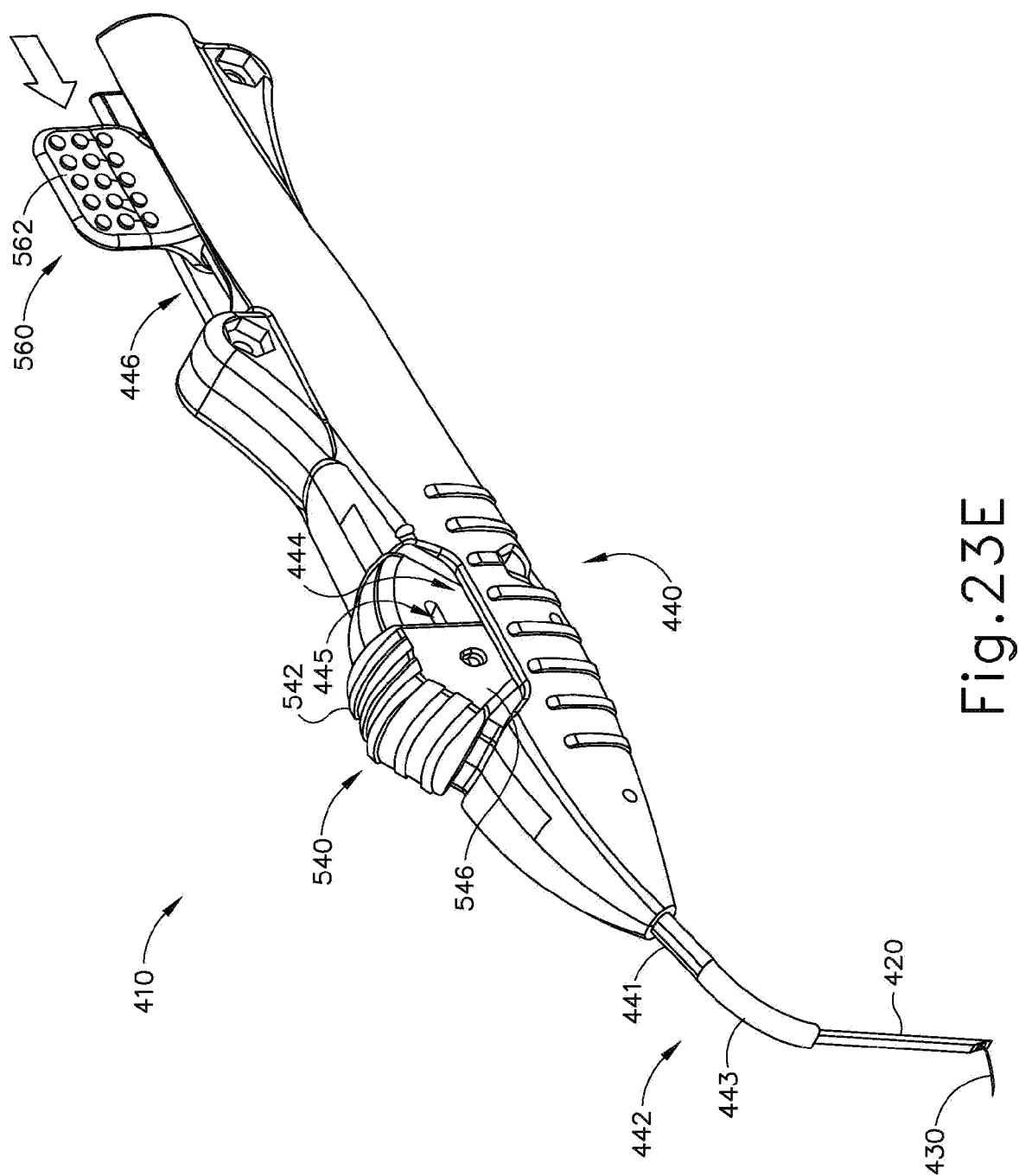


Fig. 23E

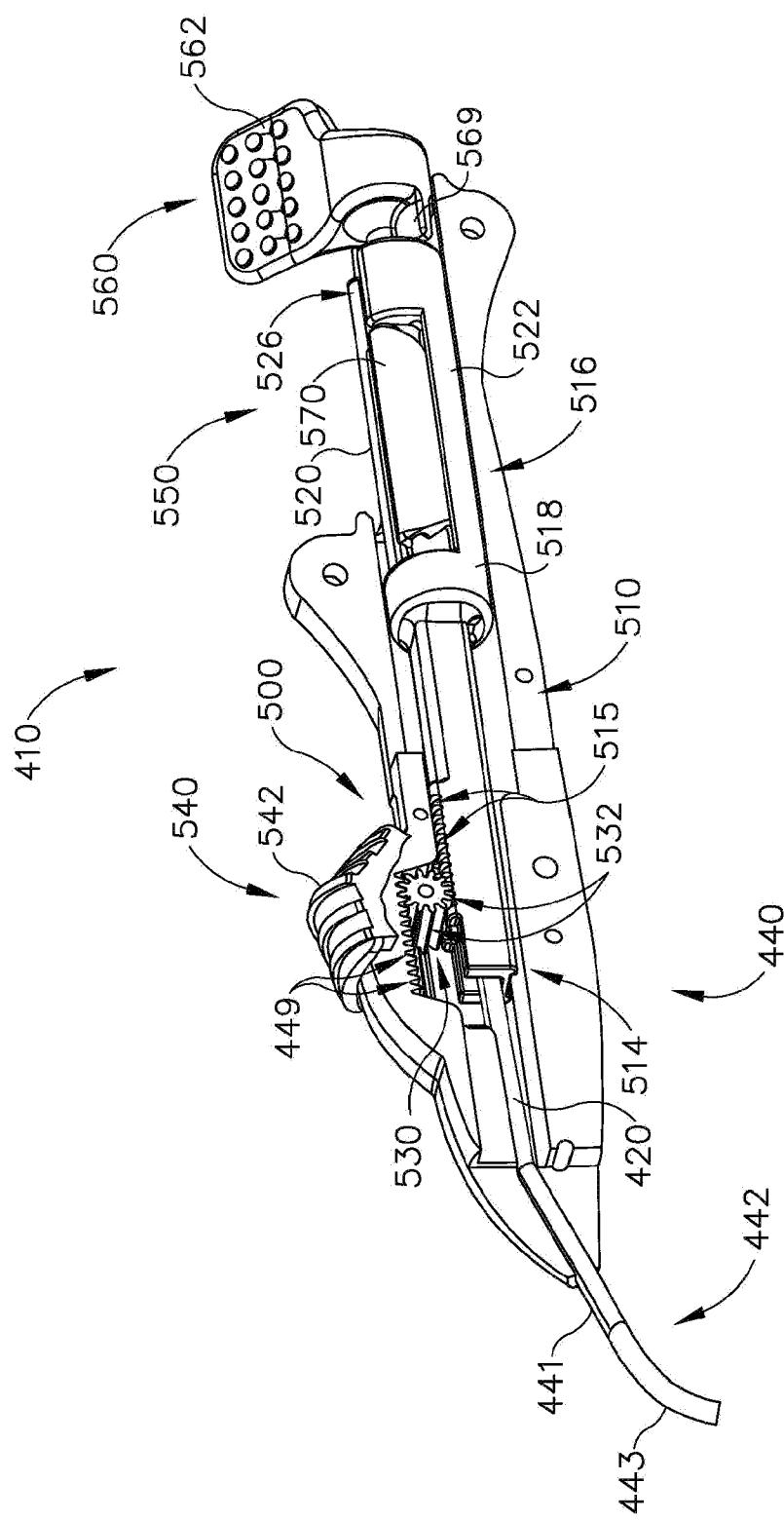


Fig.24A

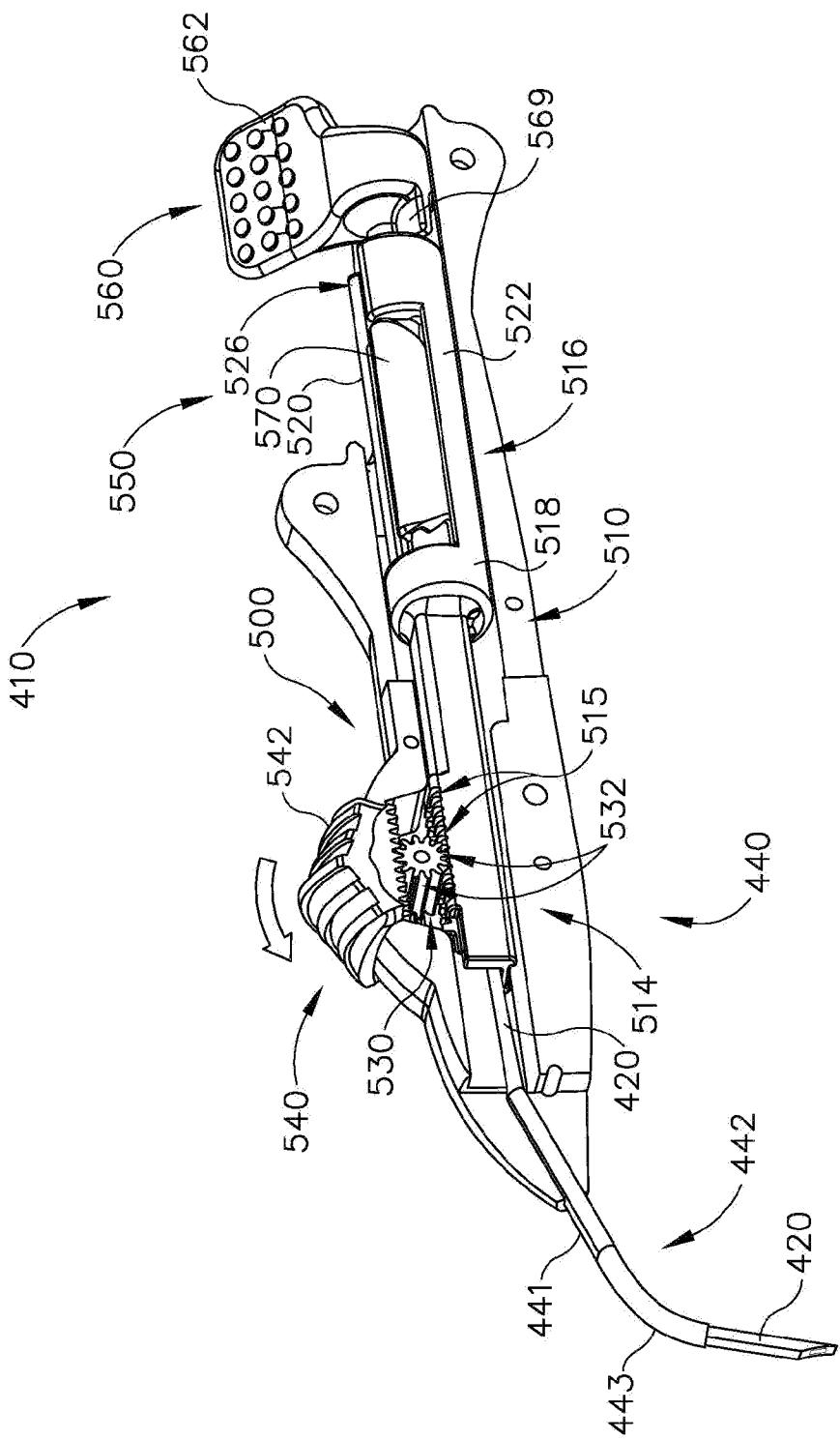


Fig. 24B

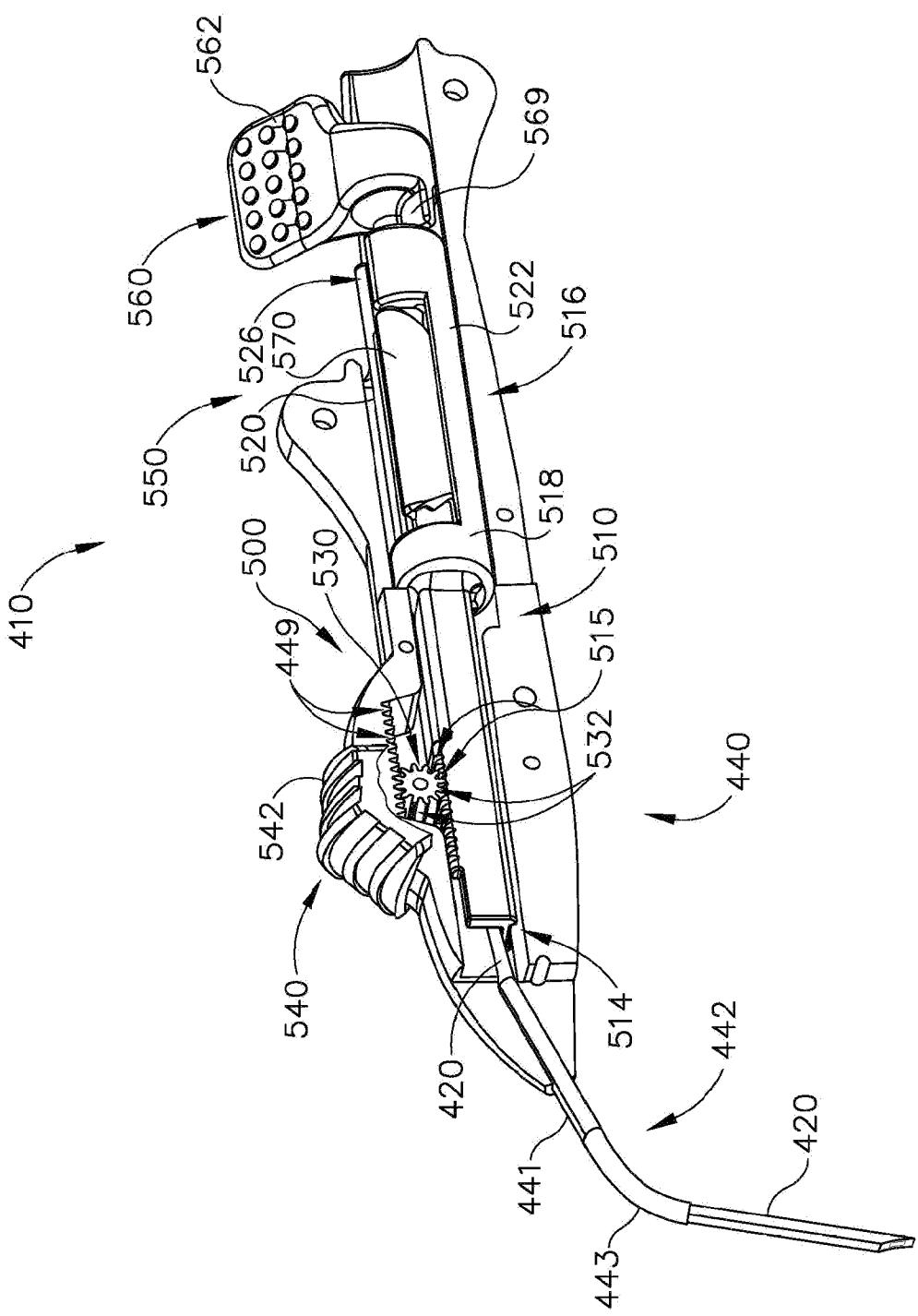


Fig.24C

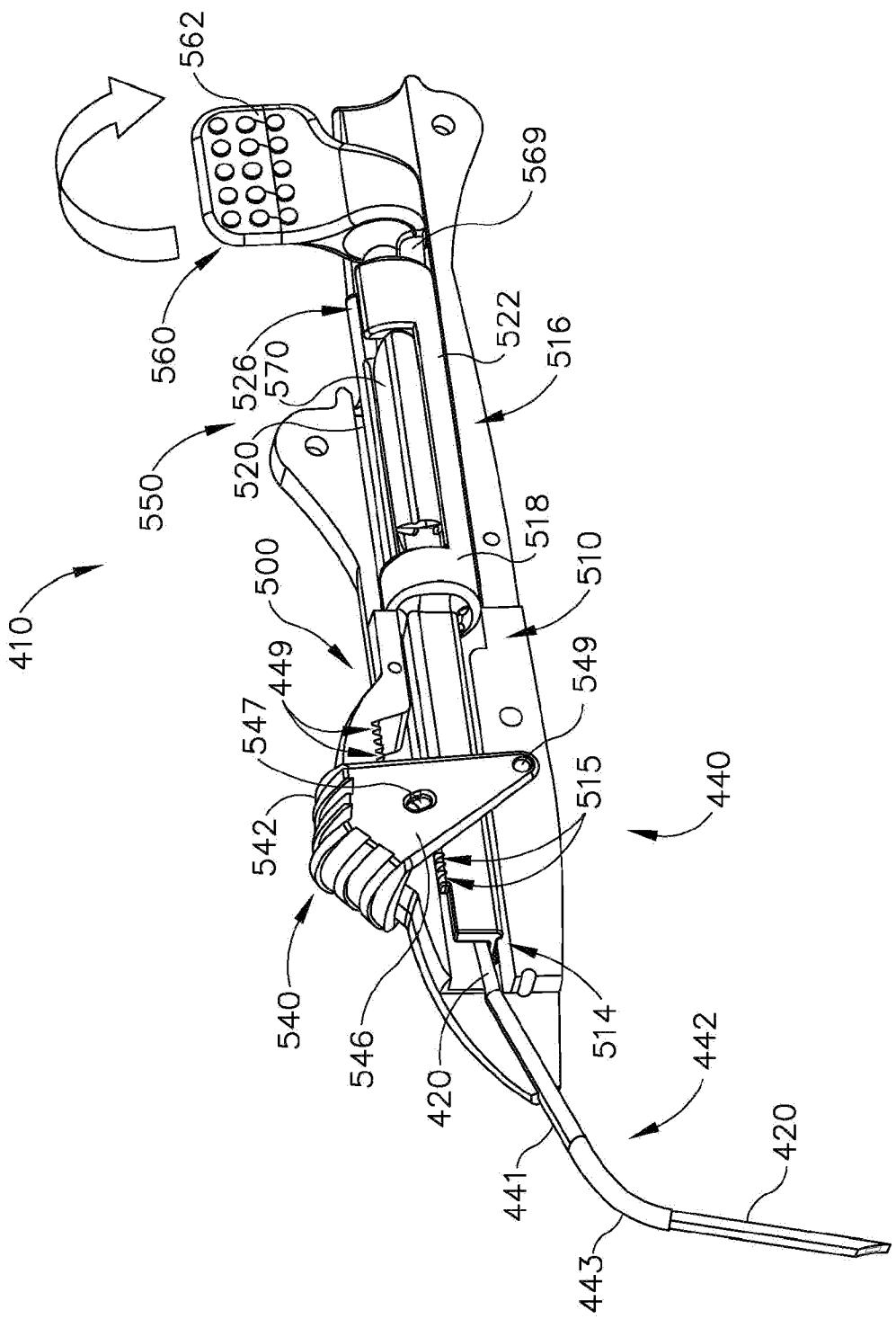


Fig. 24D

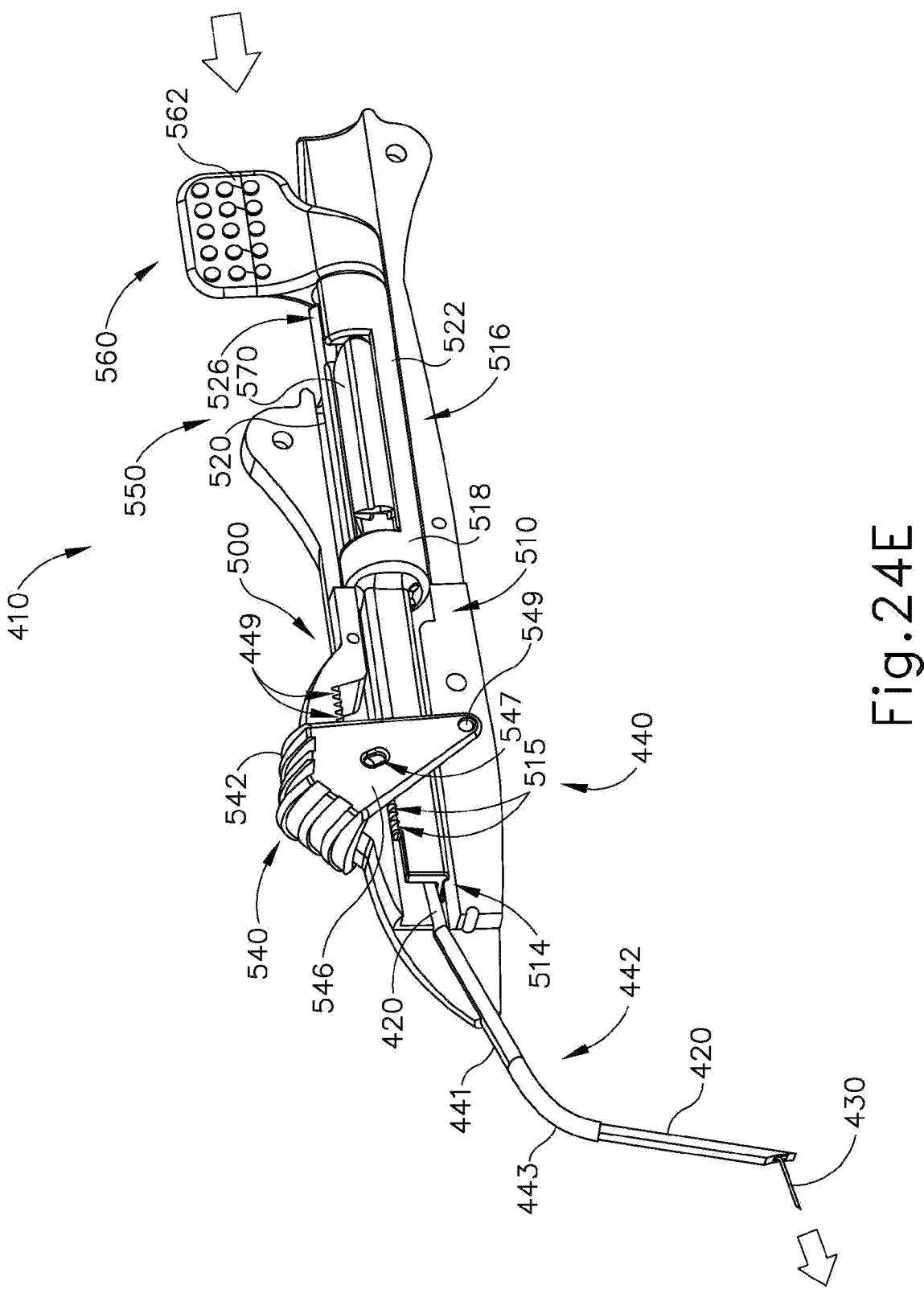


Fig. 24E

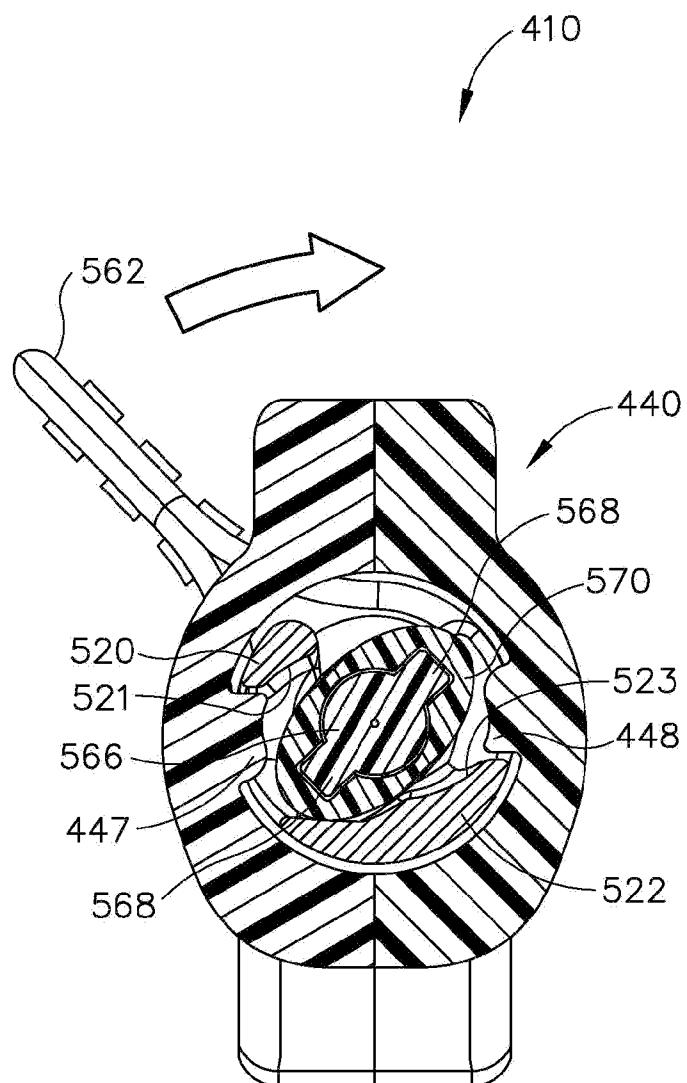


Fig.25A

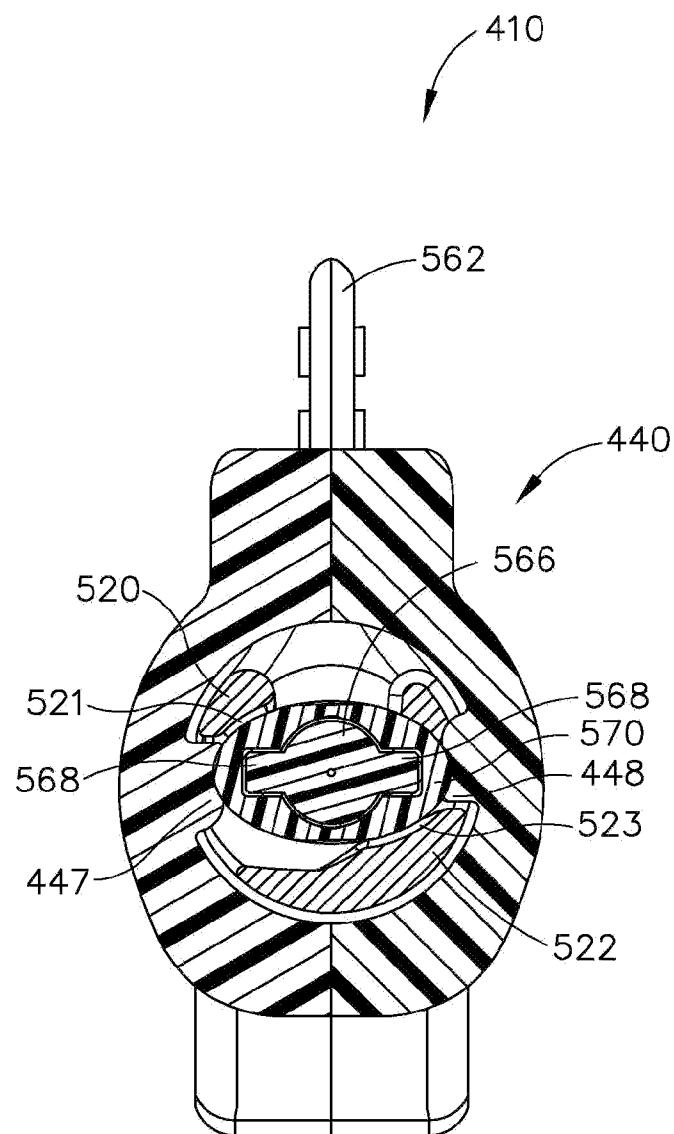


Fig.25B

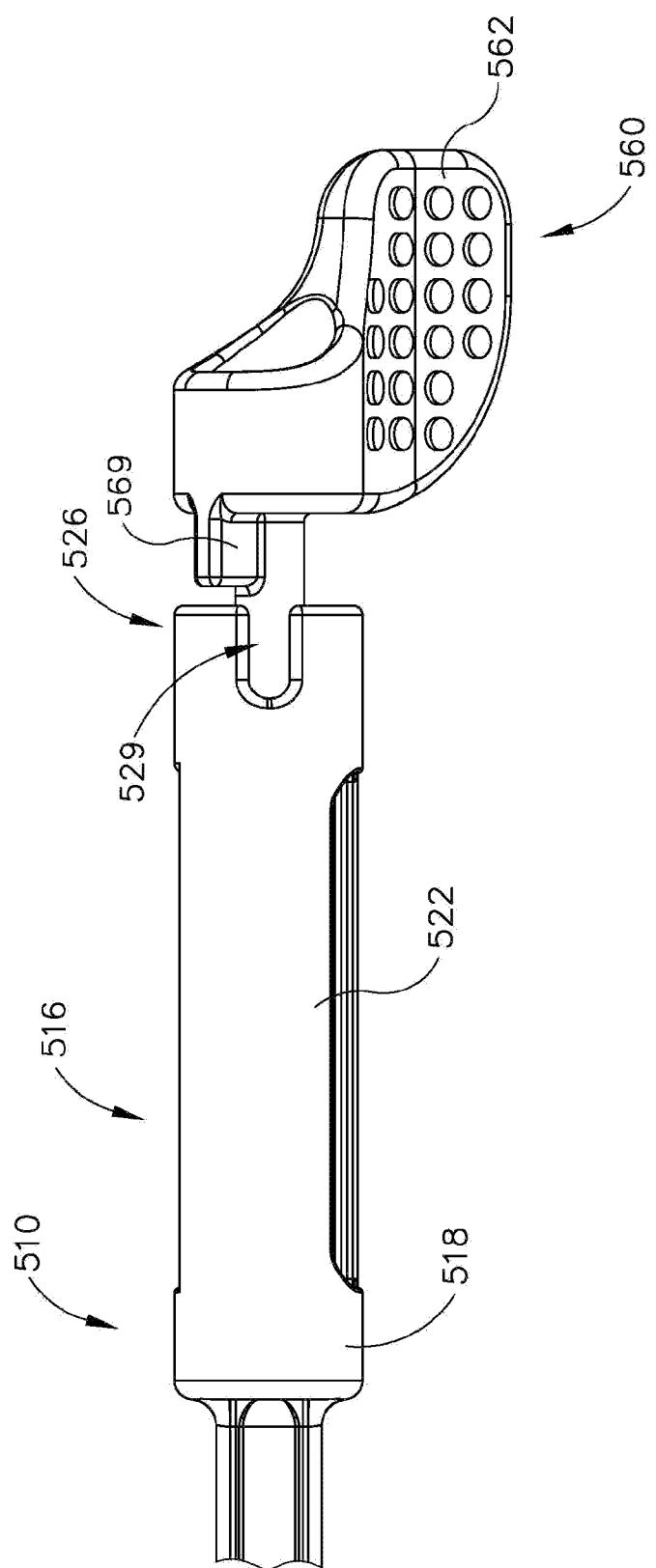


Fig.26A

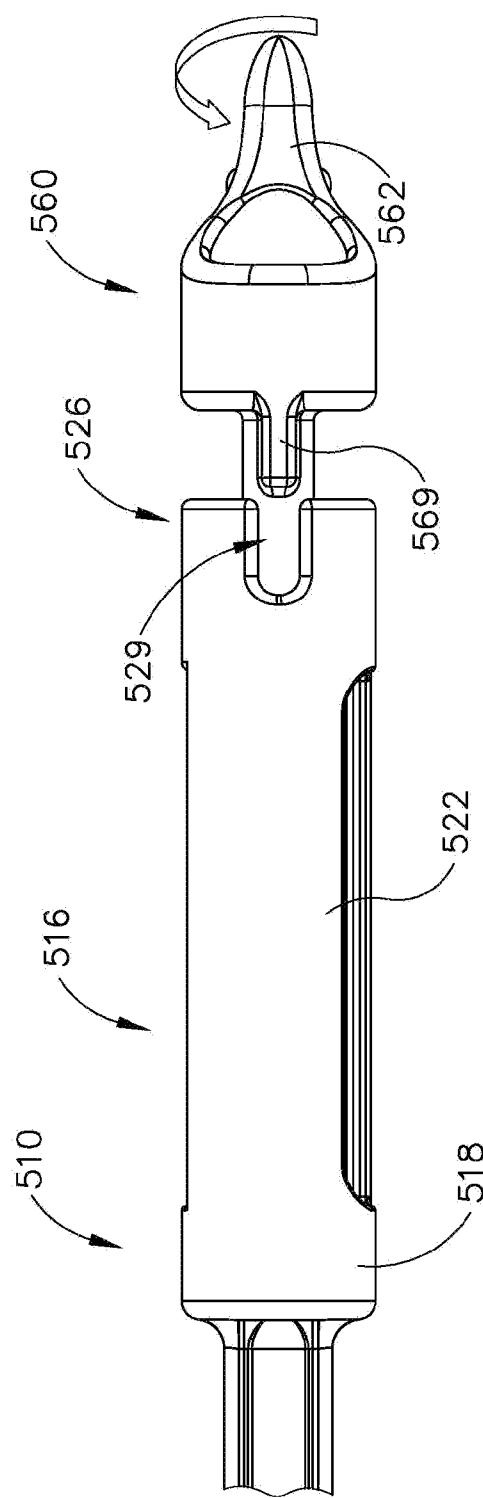


Fig.26B

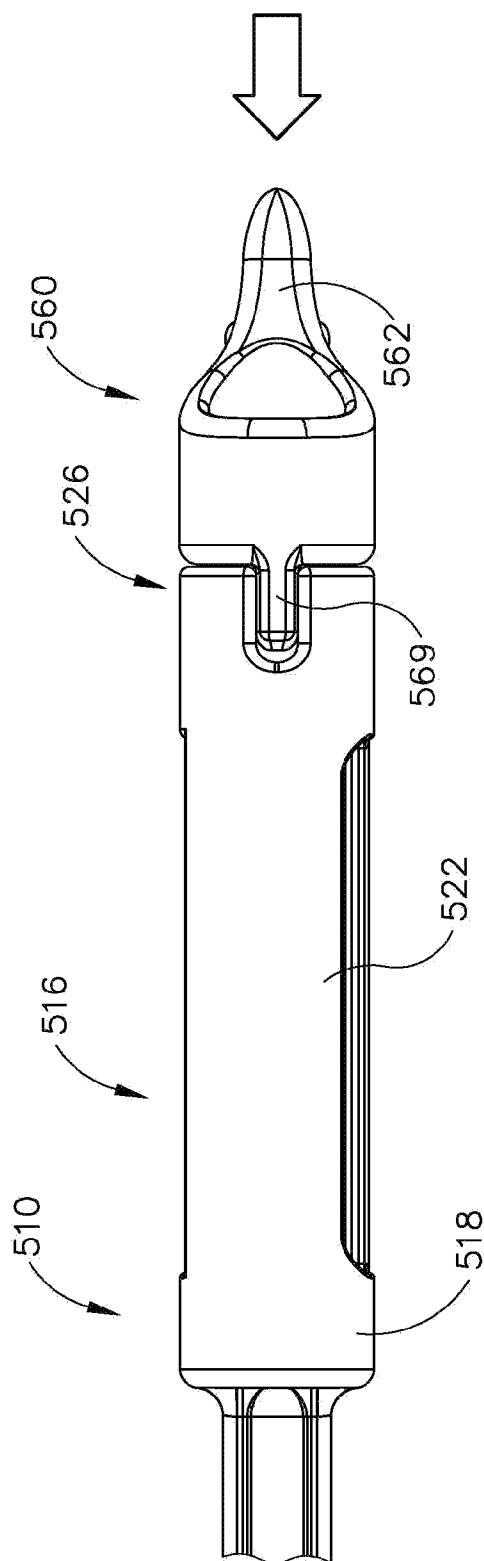


Fig.26C

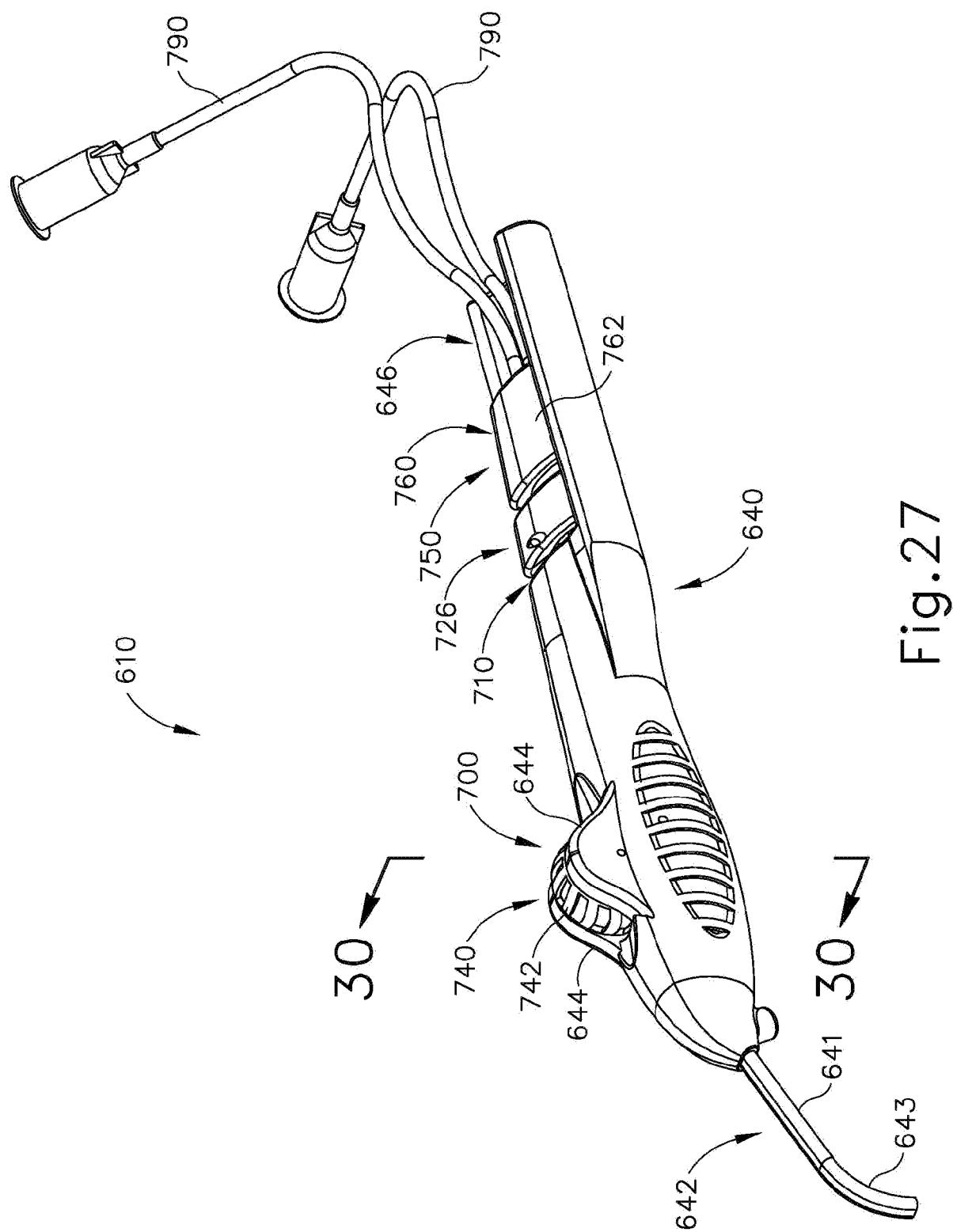


Fig. 27

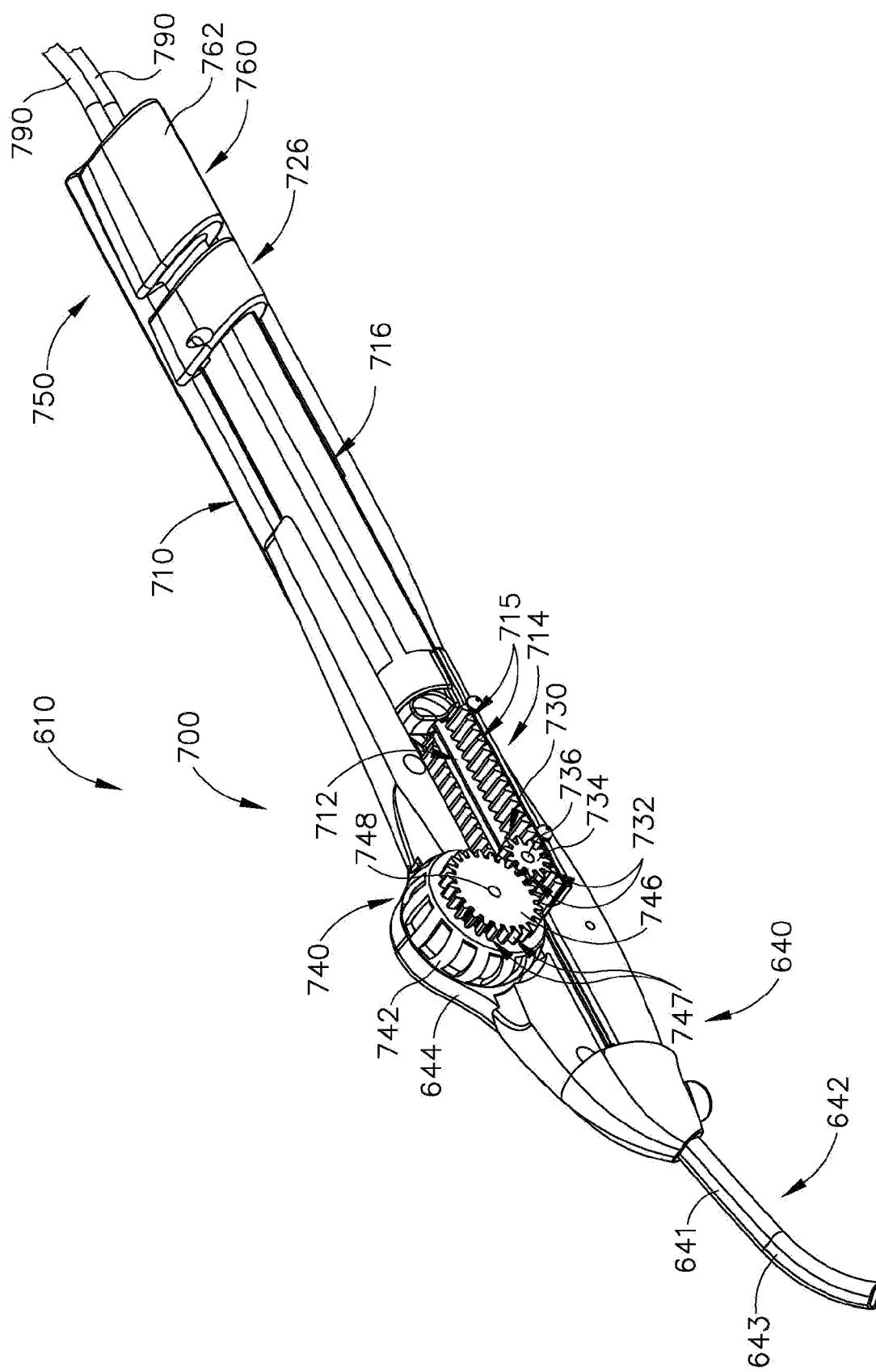


Fig. 28

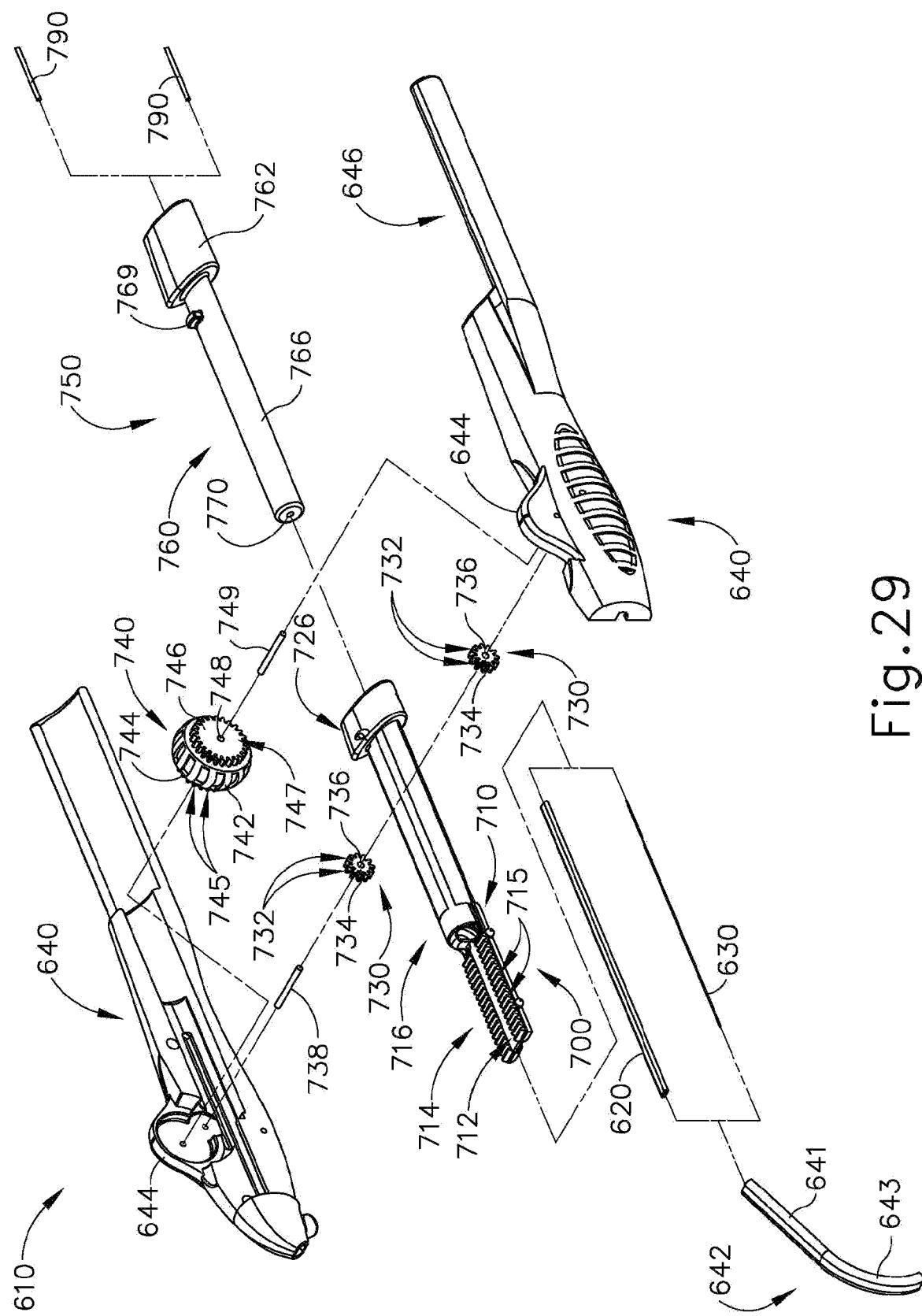


Fig. 29

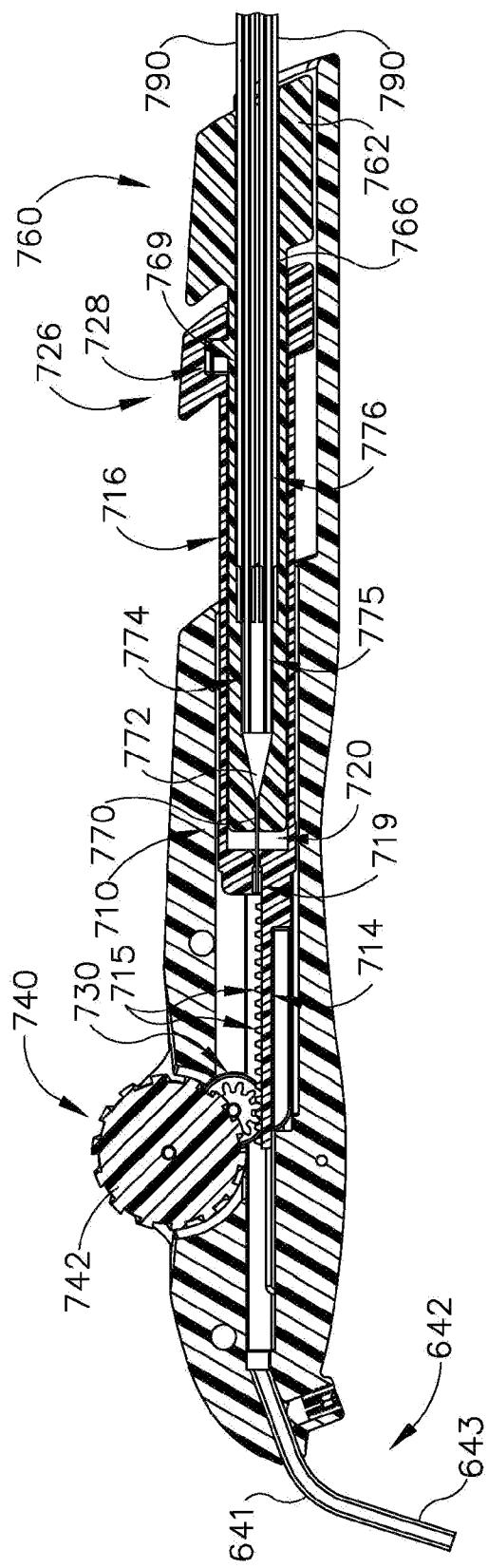


Fig.30

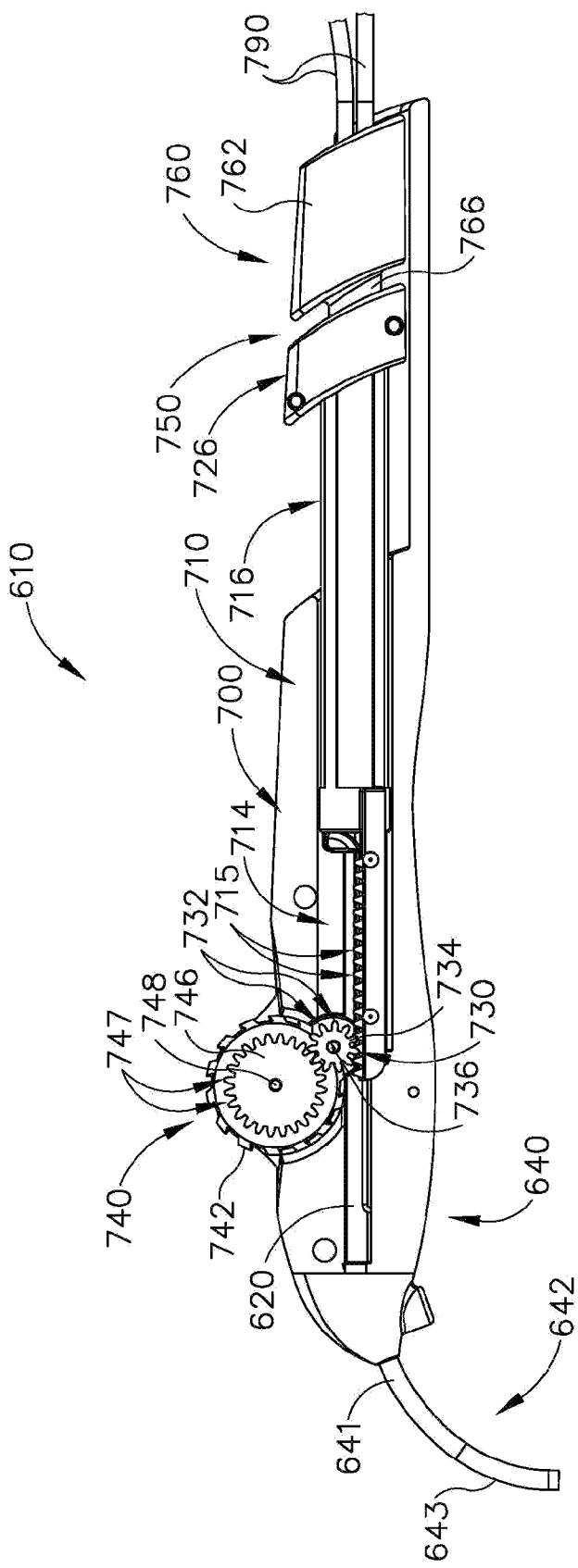


Fig. 31 A

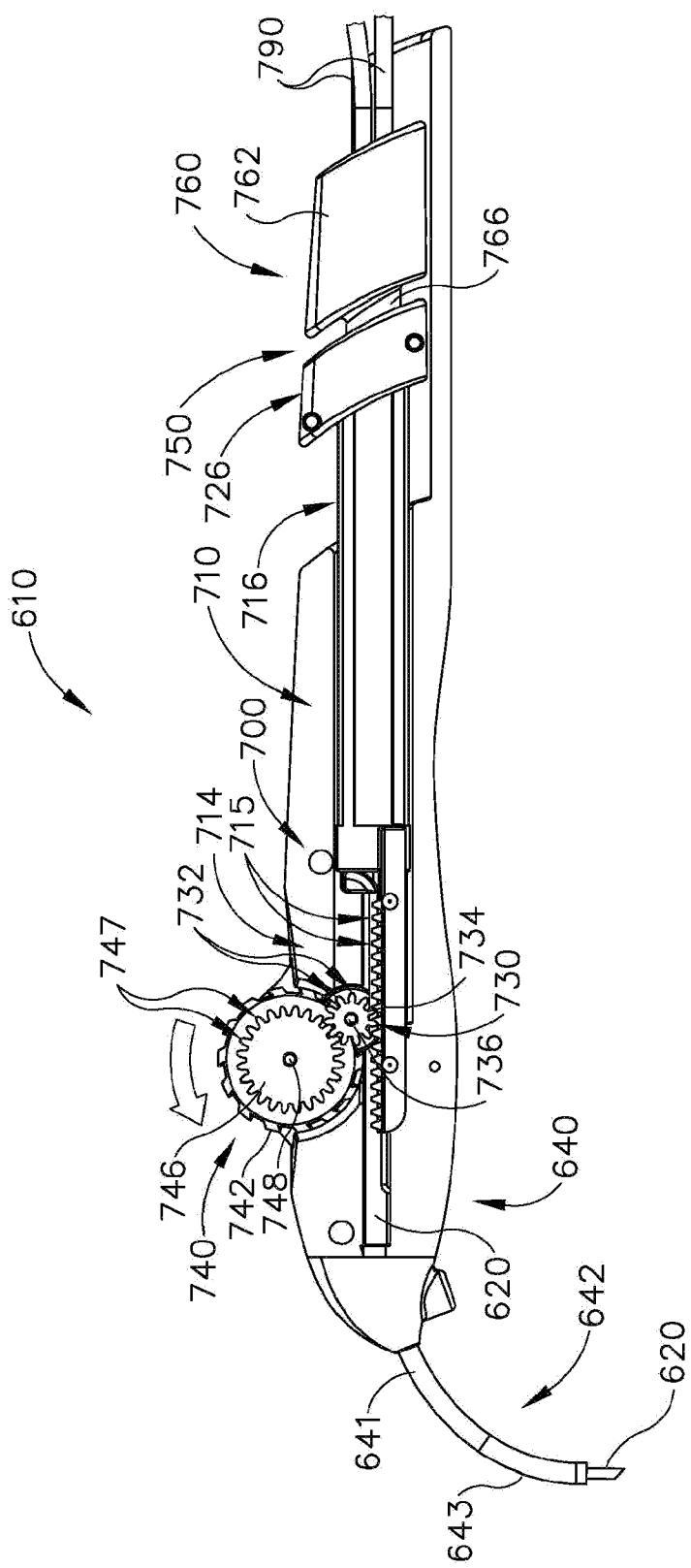


Fig. 31 B

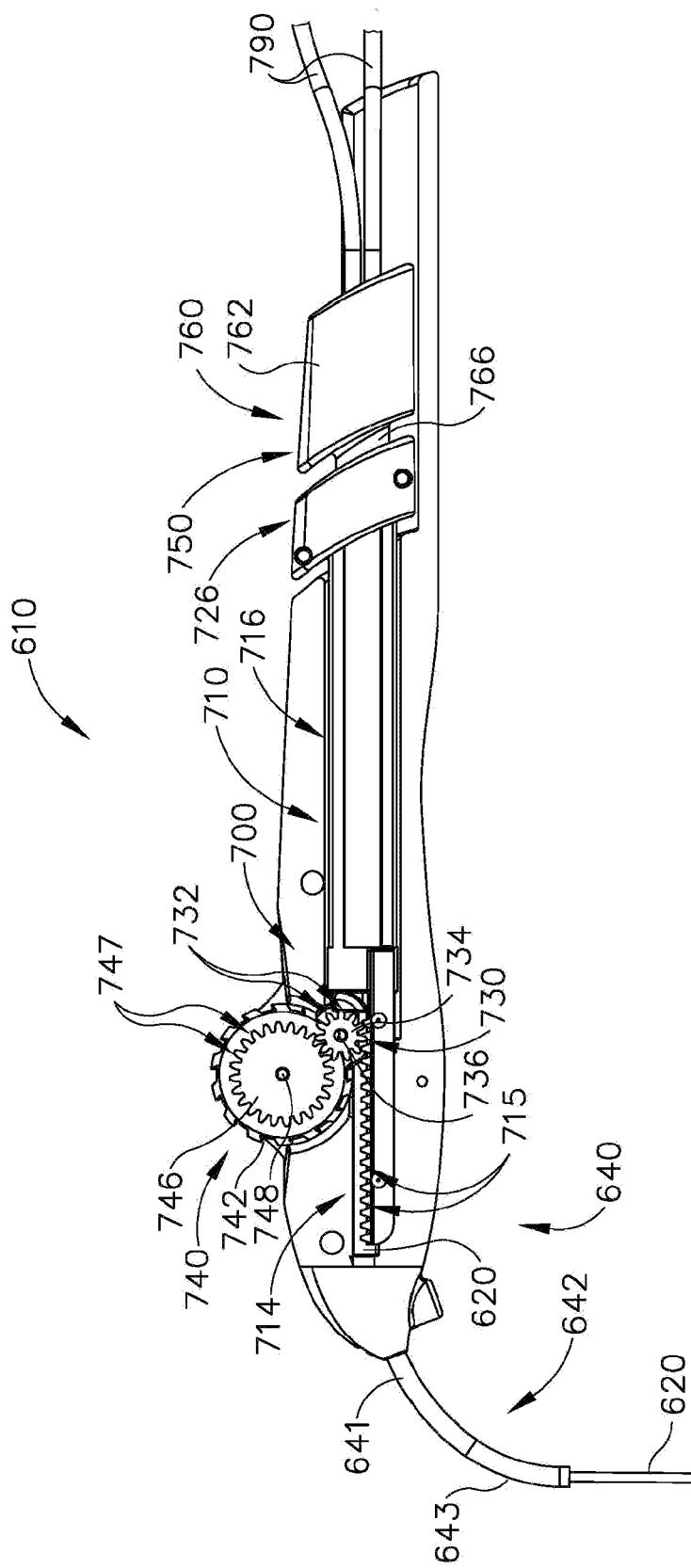


Fig. 31 C

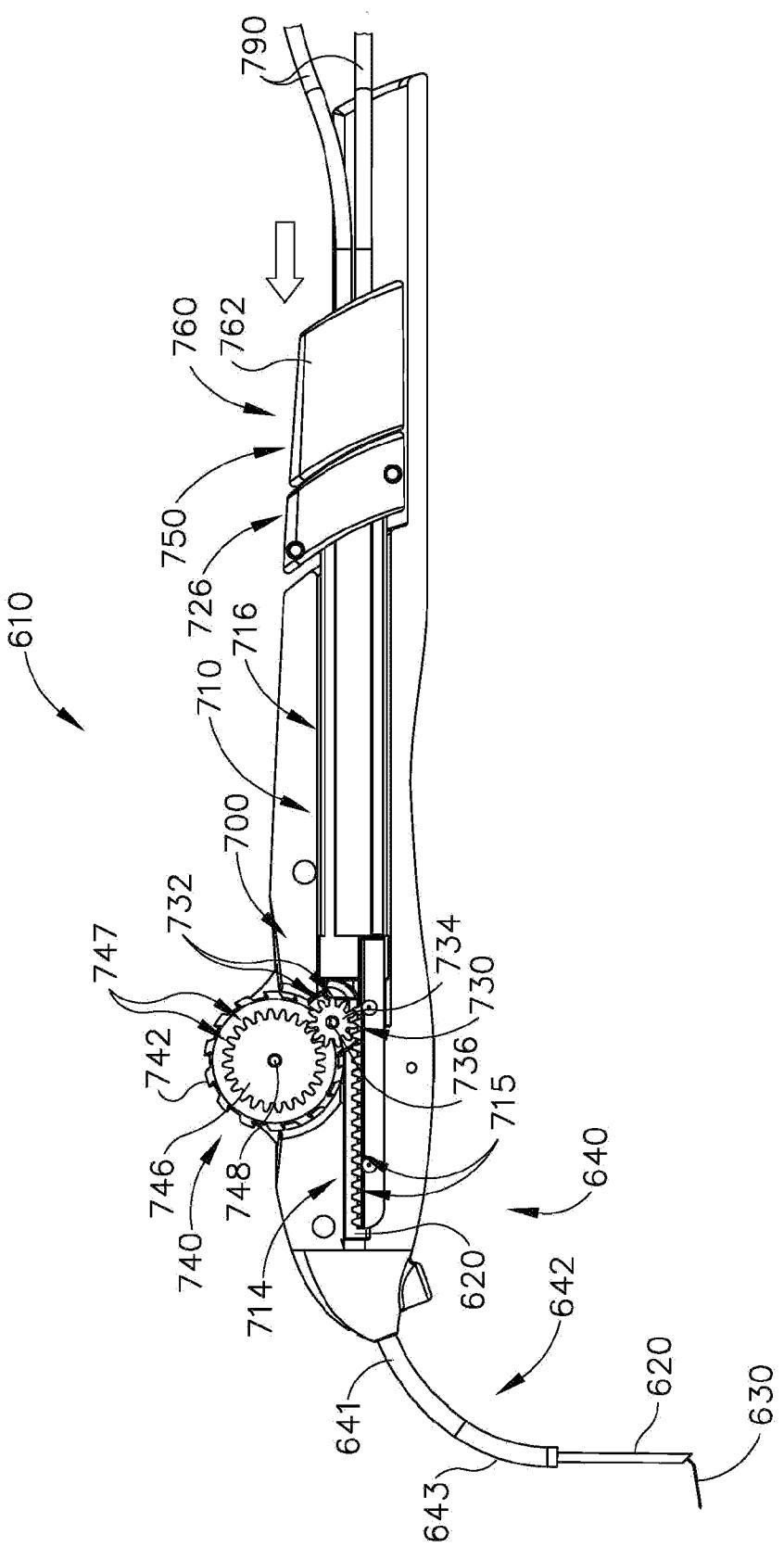


Fig. 31 D

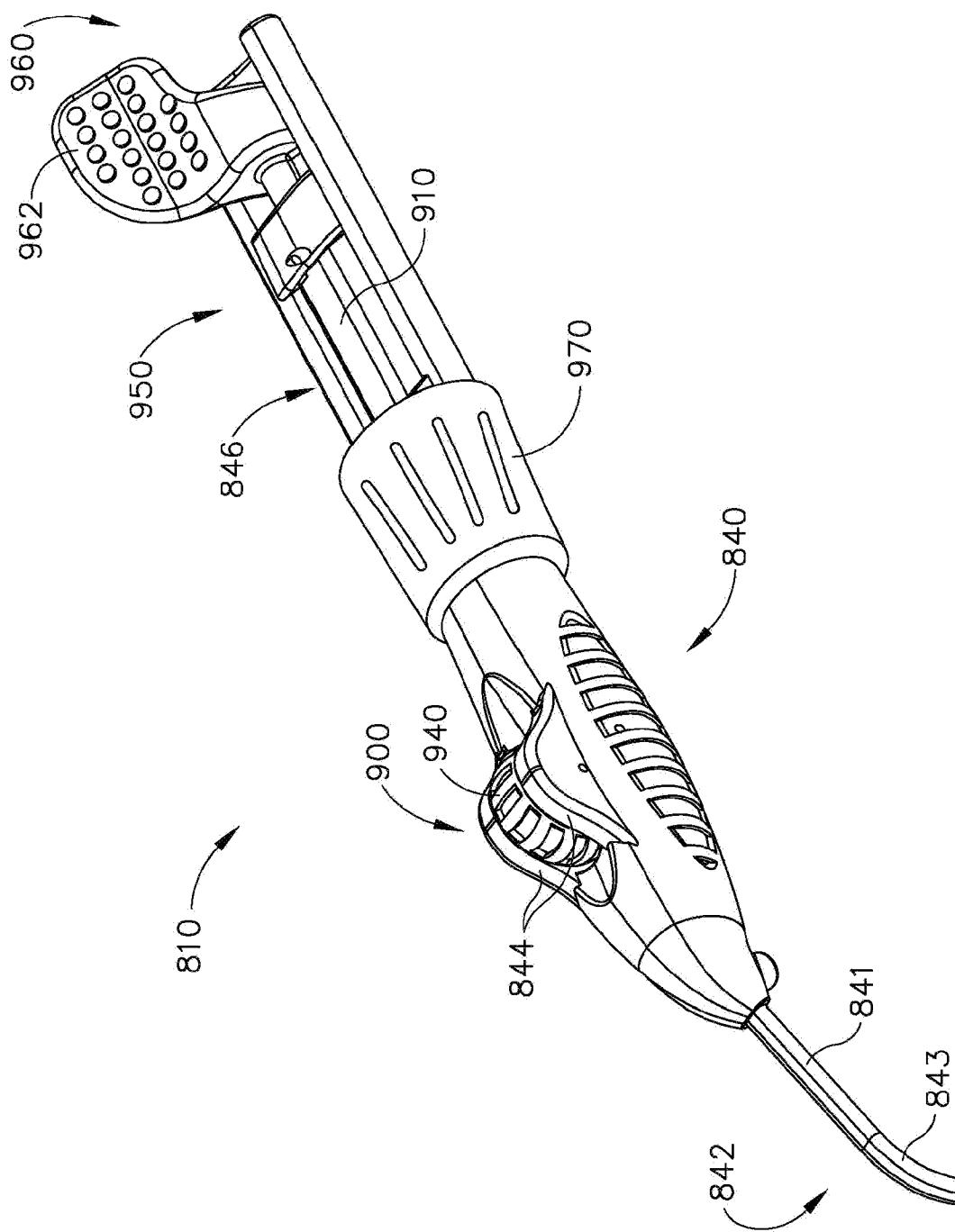


Fig. 32A

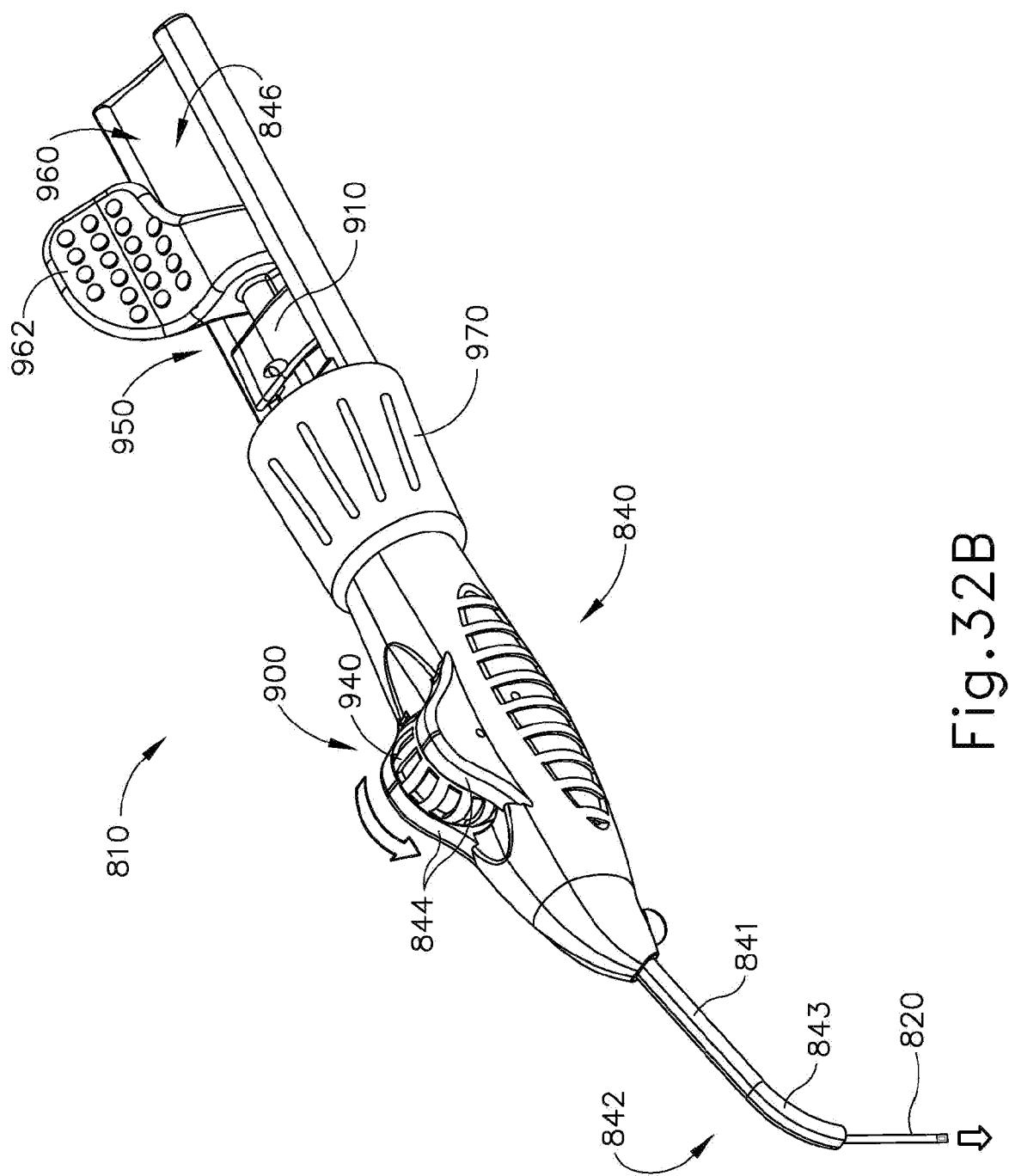


Fig. 32B

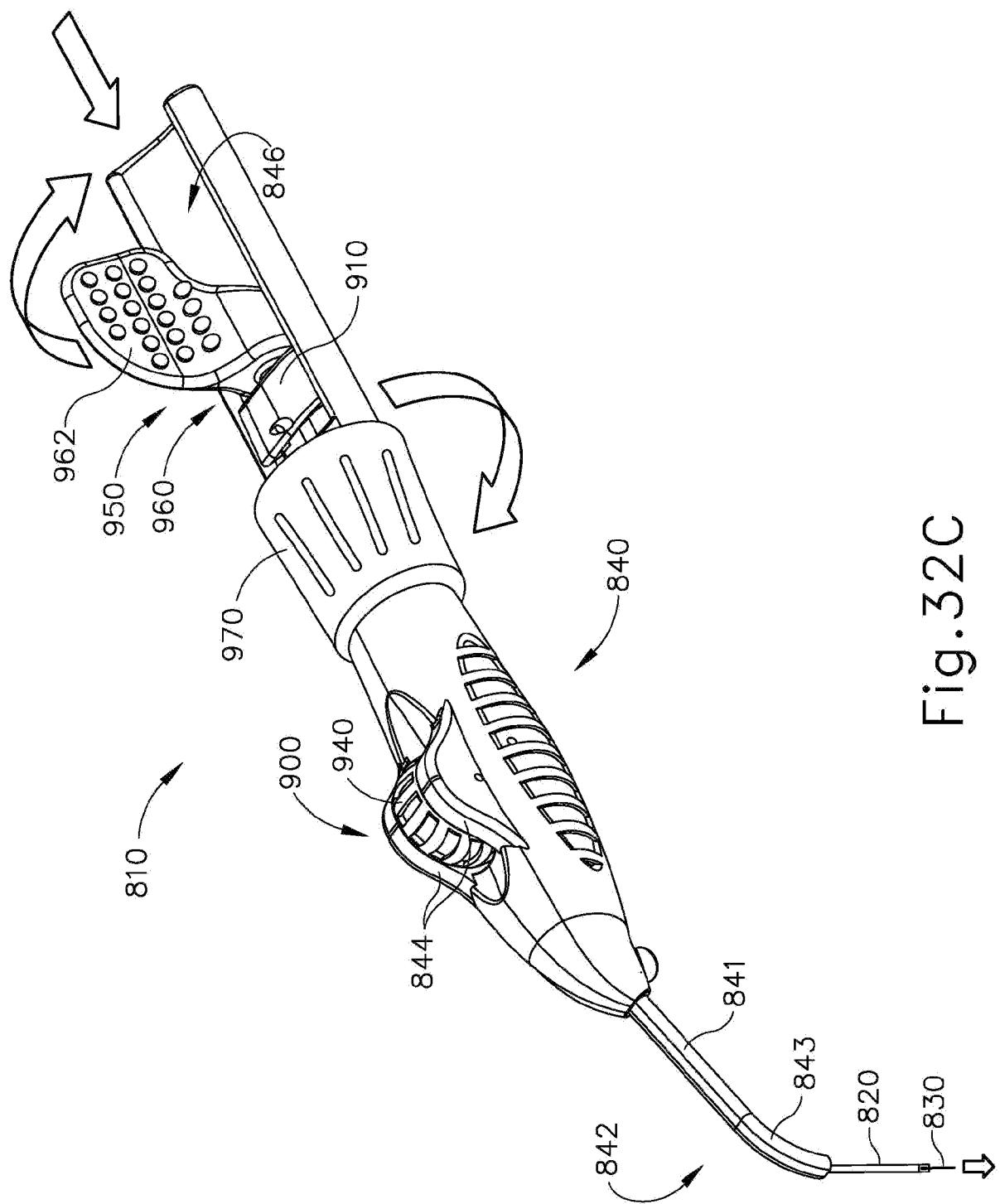


Fig. 32C