

1474/90

16309
74433A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ESZKÖZ HATÓANYAGOK ELLENŐRZÖTT FELSZABADÍTÁSÁRA

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH

Neuwied, Németország

A ~~hemzsetkötő~~ bejelentés napja: 1994. 11. 23.

(PCT/EP94/03865)

Elsőbbsége: 1993. 12. 04. (P 43 41 442.7 DE)

K i v o n a t

A találmány szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására szolgál folyékony közegekben, hatóanyagot tartalmazó, és a hatóanyag felszabadítására alkalmas felülettel rendelkező mátrixból (1), amelynek hatóanyagfelszabadító felületeit legalább részben egy erodálható szilárdanyagmassza (2) fedi; az erodálható massza vastagságát a hatóanyagfelszabadító felületek mentén gradiensek határozzák meg.

(1a. ábra)

Jeli. lla : 1a

4

1474/96

16389

A

Képviselő:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
Dr. HÖRCHER JÁNOS
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ESZKÖZ HATÓANYAGOK ELLENŐRZÖTT FELSZABADÍTÁSÁRA

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH

Neuwied, Németország

Feltaláló: CREMER Karsten

Bonn, Németország

A ~~nemzetközi~~ bejelentés napja: 1994. 11. 23.

~~(PCT/EP94/03865)~~

Elsőbbsége: 1993. 12. 04.

(P 43 41 442.7 DE)

11684/Dr. Hörcher

A találmány tárgya eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására folyékony közegekben, amely hatóanyagot tartalmazó, a hatóanyag leadására alkalmas felülettel rendelkező mátrixból, és egy ezt legalább részben befedő, erodálható szilárdanyagmasszából áll.

Az eszköznek lehetővé kell tenni hatóanyagok előre meghatározott sebességprofillal történő felszabadulását folyékony közegekben - pl. olyan testnedvekben, mint a gyomorsav - olymódon, hogy hosszabb időn át meghatározott plazmaszint álljon fenn. Eközben a hatóanyagok pl. szájon át történt alkalmazás után ellenőrzött sebességgel oldódnak ki a gyomor- és bélnedvekben. Implantációval történő alkalmazás után az intersticiális szövetnedv az a közeg, amellyel az eszköz közvetlen érintkezésben állva a hatóanyagokat leadja. Egy további alkalmazási lehetőség a növényvédelemre és/vagy növényi tápanyagként szolgáló hatóanyagok célzott felszabadítása, olyan folyadékok felé, amelyeket a növények felvesznek. Ez pl. úgy történhet, hogy a találmány szerinti eszközöket permetező- vagy öntözőfolyadékot tartalmazó tartályokba vagy vezetékekbe helyezzük be. A találmány értelmében a földbe történő közvetlen bevitel is elképzelhető, mivel ott általában elegendő kapilláris víz van jelen az erodálható massa eróziójához, és ezáltal a hatóanyag felszabadításához. Egy további potenciális alkalmazási lehetőség antibakteriális hatóanyagok ellenőrzött felszabadításából adódik, különösen háztartási vagy klinikai mosó- vagy öblítőberendezésekben.

Az ellenőrzött hatóanyagfelszabadításra szolgáló eszközökkel - pl. szájon át bevehető gyógyszereknél - főként az a cél, hogy a rövid biológiai félértékidejű hatóanyagokat úgy adják be, hogy ritkább bevétel esetén se legyenek nagyobb ingadozások a plazmakoncentrációban. Ezt a célt általában olyan eszközökkel érik el, amelyek a hatóanyagokat hosszabb időn át egyenletes sebességgel adják le. Néhány esetben azonban változó kioldódási sebesség is viszonylag állandó plazmaszinthez vezet, pl. ha egy hatóanyag a gasztrointesztinális traktus különböző szakaszaiban nagyon különböző sebességgel szívódik fel.

A plazma kis koncentrációingadozása azért előnyös, mert így egyrészt nincsenek toxikus hatások, amelyek a szokásos szájon át adagolt gyógyszerek bevétele utáni maximális koncentrációkból adódhatnak, másrészt pedig meghosszabbodik a gyógyhatás. Ezen kívül a ritkább gyógyszerbevételt a betegek pontosabban és rendszeresebben teljesítik.

Ismeretes, hogy a hatóanyag ellenőrzött felszabadítását bizonyos esetekben fizikokémiai intézkedésekkel érik el, amelyeknek a hatóanyagot alávetik. Ezekhez az intézkedésekhez tartozik az adszorbátok, nehezen oldható sók vagy komplex vegyületek alkalmazása. A késleltetés nagyobb mértékű ellenőrzését azonban általában galenusi intézkedésekkel valósítják meg. A hatóanyag ellenőrzött felszabadítására szolgáló ismert eszközök többsége két típusba sorolható, mégpedig a mátrixrendszerűek és a membránrendszerűek közé. A

mátrixrendszerek a hatóanyagokat oldott vagy diszpergált formában tartalmazzák, ritkábban egy multipartikuláris gyógyszerészeti közbenső termék alakjában is. A felszabadítás vagy a hatóanyagoknak a mátrixból történő kidiffundálásával, vagy a mátrix eróziójával történik. A membránrendszerek ezzel szemben a hatóanyagot tartalmazó tartóból állnak, amelyet a hatóanyag számára átjárható polimerfilm vesz körül. Ebben az esetben a hatóanyag a membránon keresztül diffundálva szabadul fel.

A felszabadulás sebessége különböző tényezőktől függ. A mátrixrendszereknél ide tartoznak többek között az alkalmazott anyagok specifikus tulajdonságai, így a molekulatömeg, az oldhatóság, a duzzadóképeség és az üvegátmeneti hőmérséklet, továbbá a hatóanyag koncentrációja és a mátrix geometriai alakja. A diffúzióval történő felszabaduláskor a felület nagysága, a mátrixtérfogát, a diffúziós együttható, a mátrixban levő hatóanyag koncentrációja és oldhatósága, a mátrix porozitása és ferdesége, valamint a mátrix és a környező folyékony közeg közötti diffúziós ellenállás tartozik a legfontosabb tényezők közé. A membránrendszerek olyan sebességgel szabadítják fel a hatóanyagokat, amely lényegében a felület nagyságától, a membránban levő hatóanyag permeabilitásától és a membrán két oldalán a koncentrációeséstől függ.

Ismeretesek olyan mátrix- és membránrendszerek, amelyek speciális geometriai alakjukkal befolyásolják a felszabadulási sebességet. Itt olyan eszközökről van szó,

amelyeknél a felszabadulás folyamán helyét változtató eróziós front méretei változnak. Ide tartoznak pl. azok az eszközök, amelyek eróziós felülete a konstans felszabadulási sebesség fenntartásához növekszik (Brooke, DE-O 2448631; McMullen, Eur.Pat.Appl. 0259219; Chopra et al., Eur.Pat.Appl. 0542364). Ellentétes hatás eléréséhez, azaz a felszabadulási sebesség ellenőrzött csökkentéséhez, ismeretes egy olyan tartó, amelynek eróziós frontja a felszabadulás folyamán kisebb lesz (Herrmann, DE 3809978).

Ismeretesek továbbá olyan eszközök, amelyek a felszabadulási sebesség ellenőrzését úgy valósítják meg, hogy egy vagy több hatóanyagtól mentes és nagymértékben át nem eresztő réteget tartalmaznak, amelyek felületük egy részét befedik (Zaffaroni, Eur.Pat.Appl. 0127282; Graham et al., US Pat. 4814182; Conte et al., Eur.Pat.Appl. 0432607).

A széles körben elterjedt mátrix- és membránrendszerek alternatívájaként speciális eszközöket fejlesztettek ki hatóanyagok ellenőrzött felszabadításához; ezek egy olyan hatóanyagtartóval rendelkeznek, amelyben víz belépése után ozmótikus nyomás alakul ki. A hatóanyagtartót körülvéő membránok féligáteresztők, azaz lehetővé teszik víz belépését, a hatóanyagokat azonban nem engedik át, de egy mikroszkópikusan kicsiny nyílással rendelkeznek, amelyen keresztül a bediffundált víz, valamint az oldott hatóanyag kiléphet. Az ilyen ozmótikusan aktív eszközök

egyik előnye az, hogy hosszabb időn át nagyon állandó felszabadulási sebességet biztosítanak (Theeuwes, Pharm.Int. 5, S. 293, 1984).

A szokásos mátrix- vagy membránrendszerekkel az ellenőrzött felszabadítási sebességek megvalósítása gyakran nehézségekbe ütközik. Az erodálható mátrixoknál - a mátrix alakja szerint - többé-kevésbé lelassul a felszabadulási sebesség a hatóanyag leadása folyamán, mivel csökken az erodálható felület. A fentiekben már említett eszközök, amelyek a lelassulást a mátrix speciális geometriai kialakításával kompenzálják, technikailag nehezen valósíthatók meg. A diffúziós mátrixoknál ezzel szemben a felszabadulás folyamán a hatóanyag fogyásával párhuzamosan egy folyamatosan növekvő diffúziós réteg képződik, aminek az a következménye, hogy a felszabadulási sebesség $t^{1/2}$ függvényében csökken (Higuchi, J. Pharm. Sci. 50, S. 874, 1961).

A membránrendszerek elvileg addig biztosítják az állandó felszabadulási sebességet, amíg a tartó a hatóanyagot telítési koncentrációban oldva tartalmazza. Ez akkor áll fenn, ha az eszközben az oldott mellett még feloldatlan hatóanyag is van, amely a tartóban elég gyorsan feloldódik ahhoz, hogy a már felszabadult hatóanyagot pótolja. Amikor a koncentráció a telítési érték alá csökken, a felszabadulás a membrán két oldalán a koncentrációgradiens csökkenésével arányosan lassul.

A fentiekben leírt ozmótikusan vezérelt rendszerek a hatóanyagokat állandó sebességgel szabadítják fel; előállításuk azonban különösen költséges technológiát igényel. Ezeknek az eszközöknek egy további hátránya az, hogy szájon át történő alkalmazás után fennáll a gasztrointesztinális nyálkahártya-sérülések veszélye. Végül ezek az eszközök gyakorlatilag alkalmatlanok azokban az esetekben, amikor nem állandó, hanem valamilyen más sebességprofil szerint kívánatos a hatóanyag felszabadulása.

Célunk a találmánnyal egy olyan eszköz létrehozása, amely egy folyékony közeg felé ellenőrzött sebességgel szabadítja fel a hatóanyagokat, de kiküszöböli az ismert megoldások említett hátrányait.

A kitűzött feladatot az 1. igénypont tárgyi köre szerinti eszköznél a jellemző részbe foglalt találmány szerinti jellemzőkkel oldjuk meg.

A találmány szerint "vastagsággradiens" alatt a massa olyan geometriai alakját értjük (2. és 3. ábra), amelynél az erodálható massa különböző helyeken különböző h vastagsággal rendelkezik. A vastagsággradiens a vastagság változása az erodálható massa egységnyi " a " hosszúságán, azaz $\Delta h / \Delta a$. Egy találmány szerinti erodálható massa rendelkezhet egyetlen vastagsággradienssel (amint az 1a. ábrán); ott $\Delta h / \Delta a$ állandó. Ha $\Delta h / \Delta a$ az " a " szakaszon folyamatosan változik (mint az 1b. ábrán), akkor mindegyik helyen más vastagsággradiens adódik. A találmány lényege a

vastagsággradiensek célzott alkalmazása, hogy az erodálható massa a kívánt sebességgel erodálódjon, és ezáltal megnövekedjen a hatóanyagot tartalmazó mátrix érintkezési felülete a környező folyadékkal.

Az "erózió" kifejezést a gyógyszertechnológiában minden olyan folyamatra használják, amelynél szilárdanyagmassza "lehordása" történik. Eközben nem döntő fontosságú az, hogy egy szilárd test tömegének csökkenése azáltal jön létre, hogy szilárd alkotórészek oldatba mennek és ennek következtében lediffundálnak, vagy hogy először egy kémiai leépülés megy végbe, amelynél pl. hosszú polimerláncok jobban oldható oligomerekké, monomerekké vagy különböző bomlástermékekké hasadnak.

Egy találmány szerinti eszköznél a hatóanyag felszabadulásának kezdetén egy folyékony külső közeggel a mátrixfelületnek legfeljebb egy része áll érintkezésben, azaz áll rendelkezésre kioldódási felületként. A kioldódás folyamán csökken a mátrixban a hatóanyag koncentrációja. Ez a hatás azonban a szokásos mátrixrendszerekkel szemben nem vezet a hatóanyagok felszabadulási sebességének csökkenéséhez, mivel egyidejűleg előrehalad a mátrixszal érintkezésben álló erodálható réteg eróziója, aminek következtében a mátrix hatóanyagot leadó felülete folyamatosan növekszik. A kioldódási felület növekedése az idő folyamán döntő jelentőségű a felszabadulási sebesség ellenőrzése szempontjából. Például. nulladik rendű felszabadulás

következik be, ha a felület növekedése pontosan kompenzálja a csökkenő hatóanyagkoncentráció hatását.

Különösen előnyös a feladat találmány szerinti megoldása az egyszerűség és rugalmasság tekintetében: az eróziós sebességet vezérlő vastagsággradienssel rendelkező erodálható masszák bármilyen megfelelő ismert gyógyszergyártási technológiával előállíthatók. Különböző típusú hatóanyagtartalmú mátrixok egy találmány szerinti erodálható massa felvitelével ellenőrzött hatóanyagfelszabadítást biztosító eszközökké alakíthatók. A gyakran szükséges állandó felszabadítási sebesség - amint más sebességprofilok is - nagyon pontosan megvalósítható. A kívánt profiltól való eltérések egy adott receptúra meghatározása után is korrigálhatók az erodálható massa alakjának módosításával.

Az erodálható massa az eszköz gyógyszerkénti alkalmazásakor általában fiziológiailag megfelelő polimerekből vagy viaszszerű anyagokból, és esetleg további gyógyszerészeti segédanyagokból áll. Ilyen polimerek lehetnek pl. poliszaharidok, így keményítő- vagy cellulózszármazékok, poliakrilátok és -metakrilátok, polilaktidok, poliglikolidok, polioxietilének és polioxipropilének, proteinek, polivinil-alkohol, polivinil-acetát, polivinil-klorid vagy polivinil-pirolidon. Viaszszerű anyag pl. a hidrált ricinusolaj vagy cetilsztearilalkohol. További gyógyszerészeti segédanyagok származhatnak a stabilizátorok, oldószeresek, tenzidek, töltőanyagok, lágyítók, hidrofilizáló anyagok,

pigmentek, ill. festékek, pH-értéket beállító anyagok, folyásszabályozó anyagok, formaleválasztó anyagok, kenőanyagok stb. csoportjaiból. A kompatibilitás és a kívánt eróziós sebesség szerint kell az egyes komponensek részarányát beállítani.

A növényvédelemben stb. a fiziológiai szempontok a biológiai lebonthatósággal ellentétben nem játszanak fontos szerepet.

A találmány szerinti eszköz előállítására egyszerű lehetőség az, hogy a hatóanyagot tartalmazó mátrixot magát réteg alakúra készítjük, majd legalább egy erodálható réteggel legalább részben bevonjuk.

A találmány tárgyát a továbbiakban kiviteli példa és rajzok alapján ismertetjük részletesebben. A rajzokon az

1. ábra: találmány szerinti eszközök réteg alakú mátrixszal, a

2. ábra: találmány szerinti eszközök egyenetlen felületű mátrixszal, és a

3. ábra: a vastagsággradienst szemléltető vázlat.

Az 1. ábrán a találmány szerinti eszközök láthatók, ahol a hatóanyagot tartalmazó 1 mátrix réteg alakú. A hatóanyagot tartalmazó 1 mátrix egy vagy több erodálható réteggel látható el, amint az 1a - 1c, ill. az 1d - 1e. ábrán látható. Bizonyos esetekben a hatóanyag felszabadulási sebességének szabályozásához elegendő az erodálható réteget vagy rétegeket ék alakú 2 réteggé kiképezni (1a, 1d. és 1e. ábra); más esetekben gömbszegmensszerű erodálható 3 rétegeket alakítunk ki

(1b. és 1f. ábra). A felszabadulási sebesség nagyon pontos vezérléséhez, valamint a kívánt lefutáshoz és az egyes mátrixtípusokhoz illesztéshez az 1c. ábrán látható módon lehetőség van arra is, hogy legalább egy, kiterjedése mentén komplex függvény szerint változó vastagsággradiensű erodálható 4 réteget alakítsunk ki.

Bizonyos esetekben előnyös lehet, ha a hatóanyagot tartalmazó mátrix többretegű. Ez pl. akkor fordul elő, ha az eszköz egynél több hatóanyagot tartalmaz, és különbözően kialakított erodálható rétegek szükségesek a kívánt felszabadulási profil eléréséhez. Az 1e. ábrán látható eszköznél a hatóanyagot tartalmazó mátrix kétrétegű, mégpedig az alsó 5 és 6 mátrixalegységekből, valamint az erodálható 7 és 8 rétegekből áll. A 7 réteg a hatóanyag felszabadulását vezérli az egyik 5 mátrixalegységből, a másik 8 réteg pedig a második 6 mátrixalegységből történő hatóanyag-felszabadulás profilját szabályozza.

Eljárástechnikai szempontból előnyös lehet, ha az erodálható réteget, ill. rétegeket a hatóanyagot tartalmazó mátrixok alakjának módosítása után visszük fel.

A 2. ábra olyan találmány szerinti eszközöket mutat, amelyek egyenetlen felületű 9 mátrixokat tartalmaznak, amelyek felületének mélyedéseit az erodálható rétegek töltik ki. A 2a. ábrán látható találmány szerinti eszköz egy egyenetlen 9 mátrixot és egy gömbszegmensszerű, erodálható 3 réteget tartalmaz, míg a 2d. és 2e. ábra

hasznos elrendezést mutat több ilyen réteggel. Hasonlóképpen a 2b. és a 2f. ábra egyenetlen 9 mátrixszal és egy vagy több ék alakú, erodálható 2 réteggel rendelkező eszközt mutat be. A 2c. ábrán egy egyenetlen 9 mátrix kombinációja látható egy olyan erodálható 4 réteggel, amelynek vastagsággradiensei a réteg mentén komplex függvények szerint változnak. A 2. ábrán látható összes példánál az erodálható rétegek a mátrixfelület kontúrjaihoz illeszkednek. Ezáltal az eszközök külső formája szabályos lehet, függetlenül az erodálható réteg és a mátrix alakjától.

A találmány szerinti eszközök alkotórészeként felhasználható, hatóanyagot tartalmazó mátrixok sokféle ismert gyógyszerészeti technológiával előállíthatók. Így pl. porok, porkeverékek vagy granulátumok szokásos tablettázószereszközök segítségével végzett sajtolásával réteg alakú mátrixok hozhatók létre. Többretegű mátrixok is készíthetők sajtolással. A vékony mátrixok pl. öntéssel vagy bevonással gyárthatók, ahol oldatokat vagy szuszpenziókat viszünk fel vékony rétegben többnyire egy közbelső hordozóanyagra, majd a bevonatot megszáritjuk. Ezen kívül a mátrixok előállítására olyan eljárások is alkalmasak, amelyeknél olvadákokat használunk. Ide tartoznak pl. a fröccsöntési és extrudálási eljárások.

Az erodálható rétegek a találmány szerint szintén előállíthatók minden olyan eljárással, amely a hatóanyagot tartalmazó mátrixok gyártásánál is rendelkezésre áll. Itt nem lényeges az, hogy a

hatóanyagot tartalmazó mátrixot és az erodálható réteget egymás után vagy egyidejűleg állítjuk elő. Azokban az esetekben, amikor a mátrix és az erodálható réteg közötti tapadás nem kielégítő, szükség lehet a tapadást javító adalékok alkalmazására. Ezek az adalékok fiziológiailag megfelelő polimerek lehetnek olyan adhéziós tulajdonságokkal, amelyek víz jelenlétében is megmaradnak.

A találmány szerinti eszközök többek között gyógyszerészeti hatóanyagok gyógyászati vagy diagnosztikai célból történő beadására szolgálnak, egyenletes plazmaszint biztosítása mellett. További alkalmazási lehetőséget képez a növényvédelemre vagy növényi tápanyagként használt hatóanyagok célzott felszabadítása olyan folyadékok felé, amelyeket a növények felvesznek; az eszközök alkalmasak antibakteriális anyagok leadására is mosó- és/vagy öblítőberendezésekben (WC) a háztartásban, az iparban (palackmosó berendezések) vagy klinikai területen.

Szabadalmi igénypontok

1. Eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására folyékony közegekben hatóanyagot tartalmazó, és a hatóanyag felszabadítására alkalmas felülettel rendelkező mátrixból, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a mátrix (1, 9) hatóanyagfelszabadító felületeit legalább részben egy erodálható szilárdanyagmassza fedi, továbbá az erodálható massa vastagságát a hatóanyagfelszabadító felületek mentén gradiensek határozzák meg.

2. Az 1.igénypont szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a mátrix (1, 9) egy vagy több rétegből áll.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a mátrix (1, 9) és az erodálható massa közötti tapadást adalékok okozzák, továbbá az adalékok olyan, fiziológiailag megfelelő polimerek, amelyek folyadékok jelenlétében is megmaradó adhéziós tulajdonságokkal rendelkeznek.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l

j e l l e m e z v e, hogy a mátrix $(1, 9)$ legalább egy különböző vastagsággradiensekkel rendelkező erodálható masszával van ellátva.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a mátrix $(1, 9)$ legalább egy ék alakú erodálható masszával van ellátva.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a mátrix $(1, 9)$ legalább egy gömbszegmensszerű erodálható masszával van ellátva.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a hatóanyagot tartalmazó mátrix $(1, 9)$ az erodálható masszával érintkezésben álló egyénetlen felülettel rendelkezik.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az erodálható massa érintkezési felülete megfelel a mátrix $(1, 9)$ kontúrjainak.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eszköz hatóanyagok ellenőrzött felszabadítására, a z z a l

j e l l e m e z v e, hogy az erodálható massa
hatóanyagot tartalmaz.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eszköz
alkalmazása gyógyszerként.

11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eszköz
alkalmazása növényvédőszer ellenőrzött
felszabadításához.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eszköz
alkalmazása növényi tápanyagok ellenőrzött
felszabadításához.

13. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eszköz
alkalmazása antibakteriális anyagok ellenőrzött
felszabadításához, elsősorban öblítő- vagy
mosóberendezésekben.

7. 2017
A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
Dr. HÖRCHER JÁNOS
szabadalmi ügyvivő

[Handwritten signature]

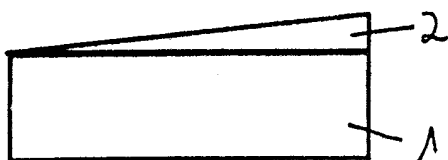


Fig. 1 a

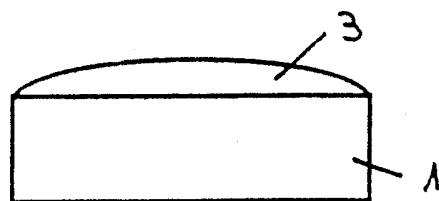


Fig. 1 b

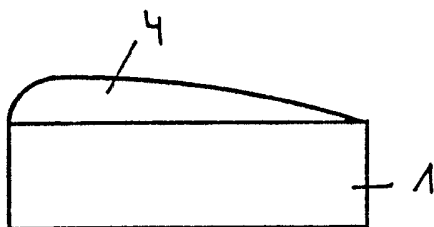


Fig. 1 c

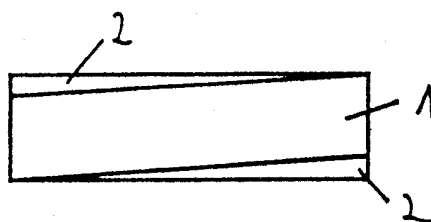


Fig. 1 d

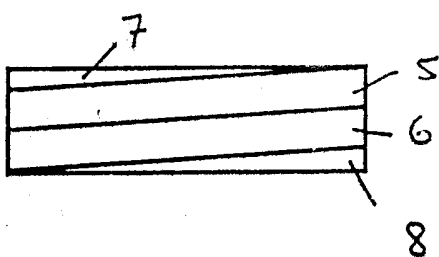


Fig. 1 e

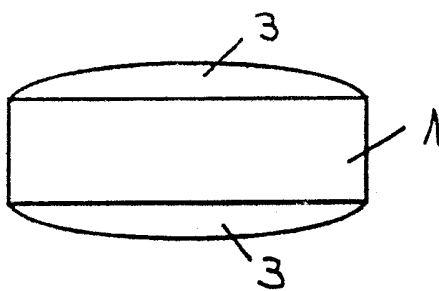


Fig. 1 f

Fig. 1

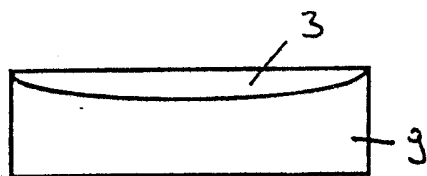


Fig. 2 a

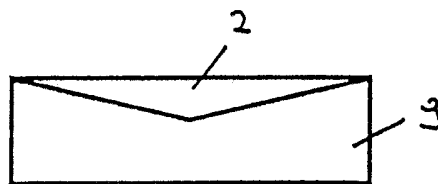


Fig. 2 b

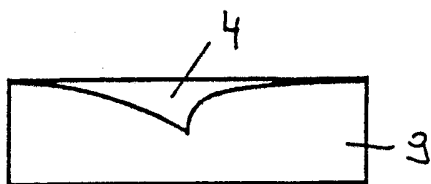


Fig. 2 c

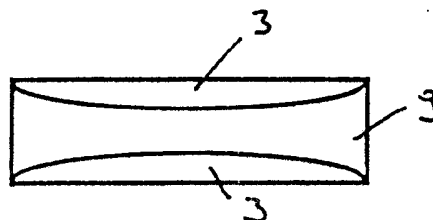


Fig. 2 d

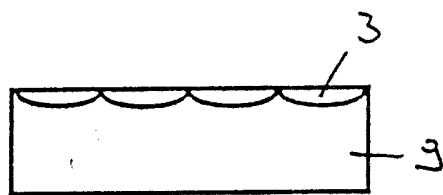


Fig. 2 e

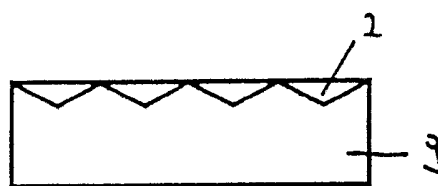


Fig 2 f

Fig. 2

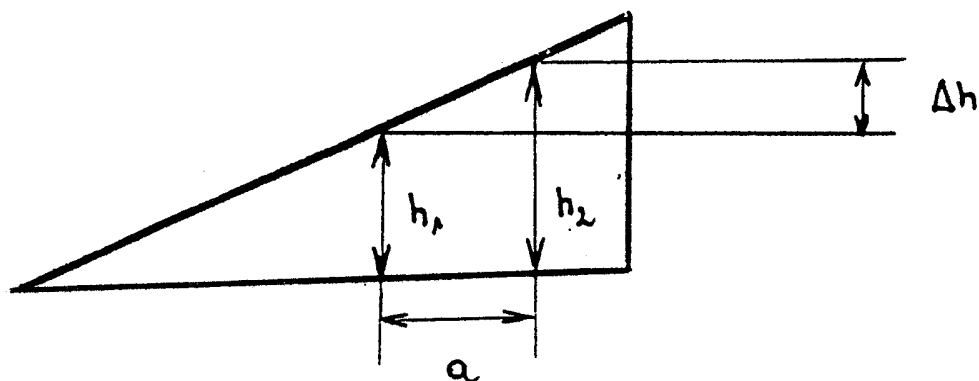


FIG. 3