



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 427**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98935755 .3**

86 Fecha de presentación : **24.07.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1041974**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2000**

54 Título: **Sistema de suministro de un agente beneficioso con una membrana obturadora.**

30 Prioridad: **30.12.1997 US 70011 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **ALZA CORPORATION**  
**1900 Charleston Road**  
**P.O. Box 7210, Building M10-3**  
**Mountain View, California 94039-7210, US**

72 Inventor/es: **Chen, Guohua;**  
**Dionne, Keith, E.;**  
**Hom, Lawton y**  
**Lautenbach, Scott, D.**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Sistema de suministro de un agente beneficioso con una membrana obturadora.

### Antecedentes de la invención

#### Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos de suministro implantables controlados por ósmosis y difusión, y más en particular, a un kit para formar un sistema de suministro osmótico con una membrana obturadora seleccionada que controla la velocidad de suministro de un agente beneficioso a partir del sistema de suministro.

#### Descripción de la técnica relacionada

El suministro controlado de agentes beneficiosos, tales como fármacos, en los ámbitos médico y veterinario se ha logrado mediante diversos procedimientos, incluidos los dispositivos de suministro implantables, tales como sistemas implantables de suministro osmótico y sistemas implantables de suministro controlados por difusión. Los sistemas de suministro osmótico son muy fiables para suministrar un agente beneficioso durante un período de tiempo prolongado, llamado período de administración. En general, los sistemas de suministro osmótico funcionan absorbiendo fluido de un ambiente exterior y liberando las cantidades correspondientes de un agente beneficioso a partir del sistema de suministro.

Los sistemas de suministro osmótico, denominados habitualmente "bombas osmóticas", incluyen generalmente algún tipo de cápsula que tiene paredes que dejan pasar selectivamente agua al interior de la cápsula que contiene un agente hidrófilo. La absorción de agua por el agente hidrófilo en el interior del depósito de la cápsula crea una presión osmótica en el interior de la cápsula que causa el suministro de un agente beneficioso en el interior de la cápsula. El agente hidrófilo puede ser el agente beneficioso que se suministra al paciente; no obstante, en la mayoría de los casos se utiliza un agente distinto específicamente por su capacidad para embeber agua en la cápsula.

Cuando se utiliza un agente osmótico distinto, el agente osmótico puede estar separado del agente beneficioso en el interior de la cápsula mediante un miembro divisor móvil o pistón. La estructura de la cápsula es generalmente rígida, de modo que cuando el agente osmótico absorbe agua y se expande, la cápsula no se expande. Cuando el agente osmótico se expande, el agente provoca el movimiento del miembro dispensador móvil o pistón, con lo que se descarga el agente beneficioso a través de un orificio o conducto de salida de la cápsula. El agente beneficioso se descarga a través del conducto de salida a la misma velocidad volumétrica a la que el agua penetra en el agente osmótico a través de las paredes semipermeables de la cápsula.

La velocidad a la que el agente beneficioso se descarga a partir del dispositivo de suministro está determinada por muchos factores, que incluyen el tipo de agente osmótico, la permeabilidad de las paredes de la membrana semipermeable, y el tamaño y la forma del conducto de salida. Una manera de controlar la velocidad de suministro del agente beneficioso es formar con medidores de flujo el conducto de salida de la cápsula, que consta generalmente de un conducto tubular que tiene dimensiones particulares de área y longitud en sección transversal.

En los sistemas de suministro osmótico conoci-

dos, se coloca un comprimido osmótico tal como una sal en el interior de la cápsula, y se coloca una membrana obturadora en un extremo abierto de la cápsula. La membrana obturadora sella el interior de la cápsula del ambiente exterior, permitiendo que sólo ciertas moléculas del líquido del ambiente atraviesen la membrana obturadora en dirección al interior de la cápsula. La membrana obturadora es impermeable al material alojado en el interior de la cápsula, incluidos el agente osmótico y el agente beneficioso. La velocidad a la que el líquido atraviesa la membrana obturadora y penetra en la cápsula varía en función del tipo de material de la membrana y del tamaño y la forma de la membrana obturadora. La velocidad a la que el líquido atraviesa la membrana obturadora controla la velocidad a la que el agente osmótico se expande impulsando el agente beneficioso desde el sistema de suministro a través del conducto de salida. Por consiguiente, la velocidad de suministro del agente beneficioso desde el sistema de suministro osmótico puede controlarse variando el coeficiente de permeabilidad de la membrana obturadora o el tamaño de la membrana obturadora.

Los sistemas de suministro osmótico que requieren una elevada velocidad de suministro del agente beneficioso utilizan típicamente membranas obturadoras que presentan elevados coeficientes de permeabilidad, mientras que los sistemas que requieren una baja velocidad de suministro del agente beneficioso utilizan membranas obturadoras que tienen un bajo coeficiente de permeabilidad. De este modo, la velocidad de suministro del agente beneficioso en un sistema de suministro osmótico conocido puede variarse formando una membrana obturadora que tiene el mismo tamaño y forma a partir de diferentes materiales semipermeables. La utilización de un material de la membrana distinto para cada sistema en el que se desea una velocidad diferente de suministro del agente beneficioso exige el desarrollo y fabricación de muchos materiales de membrana distintos y la fabricación de muchas membranas obturadoras diferentes.

Algunos tipos de membranas obturadoras pueden hincharse y expandirse de forma significativa cuanto se humedecen. Esta capacidad de hincharse proporciona una función de autosellado entre la membrana obturadora y las paredes de la cápsula, y evita la necesidad de utilizar un adhesivo para retener la membrana obturadora en el interior de la cápsula. Cuando la membrana obturadora se inserta en un extremo abierto de una cápsula rígida, el espacio para que se hinche y se dilate la membrana obturadora está limitado por las paredes de la cápsula; de este modo, la membrana obturadora estará funcionando a veces en estado constreñido. Este estado constreñido de la membrana obturadora provoca un cambio en el rendimiento de la membrana con el tiempo. Por ejemplo, cuando el funcionamiento de la membrana obturadora está constreñido debido a su hinchamiento, cambia la morfología del material de la membrana a consecuencia de la fluencia en frío, y la velocidad de suministro del agente beneficioso cambiará con el tiempo.

Debido al problema, identificado anteriormente, con los sistemas actuales de suministro osmótico, resulta costoso y particularmente difícil administrar agentes beneficiosos a partir de un sistema de suministro osmótico a diferentes velocidades de suministro cuando se utiliza el mismo sistema. Debe seleccionarse una material diferente de la membrana obtura-

dora para cada aplicación, en función de la velocidad deseada de suministro del agente beneficioso.

El documento WO97/27840 describe un dispositivo para el suministro sostenido de un agente activo. Un elemento obturador permite el paso de agua, con lo que se impulsa un agente que se hincha con el agua contra un pistón, para impulsar el agente activo a partir del dispositivo. El elemento obturador está provisto de salientes que sirven para su engranaje en las paredes del dispositivo, y que actúan como elementos sellantes antes de que el elemento obturador se dilate completamente debido a la hidratación.

El documento WO99/04767 describe un sistema de suministro osmótico con un elemento obturador semipermeable. La velocidad de suministro de un agente se controla por la velocidad de penetración del líquido a través del cuerpo del elemento obturador. La velocidad de penetración puede alterarse variando: el tamaño de un hueco formado en el elemento obturador; la utilización de una funda impermeable; la utilización de elementos obturadores e insertos o huecos con forma cónica; o la utilización de diferentes materiales para los elementos obturadores semipermeables.

El documento WO99/32095 describe un procedimiento de recocido para la producción de membranas más uniformes. Un elemento obturador semipermeable formado con la membrana se inserta en un dispositivo de suministro. Se afirma que la penetración del líquido a través del elemento obturador correlaciona estrechamente con la captación de agua por los materiales de la membrana.

#### Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona un kit de ensamblaje para formar un sistema de suministro osmótico de un agente beneficioso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que se adjuntan a continuación en la presente memoria. Se proporciona asimismo un procedimiento para formar un sistema de suministro de un agente beneficioso tal como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 que se adjuntan más adelante en la presente memoria.

La presente invención proporciona la ventaja de un mejor control de la velocidad de suministro del agente beneficioso al impedir la restricción de una membrana obturadora.

La presente invención también proporciona la ventaja de permitir el control de la velocidad de suministro de un agente beneficioso sin cambiar la forma de una cápsula para implantes o de un material de una membrana obturadora.

Además, la presente invención permite el control de la velocidad de suministro de un agente beneficioso cambiando la forma de la membrana.

#### Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá con más detalle haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que los mismos elementos se designan con los mismos números de referencia, y en los que:

la Fig. 1 es una vista transversal explosionada de un dispositivo de suministro osmótico de fármacos preparado según la presente invención;

la Fig. 2 es una vista en alzado lateral de una membrana obturadora utilizada en una realización de la presente invención;

la Fig. 3 es una vista transversal lateral de una parte de una cápsula para implantes para su utilización en una segunda realización de la invención;

la Fig. 4 es una vista ampliada del detalle A de la Fig. 3;

la Fig. 5 es una gráfica del efecto de pequeños cambios en el diámetro del núcleo de la membrana obturadora sobre la velocidad de liberación del fluido suministrado en el caso de un primer material de la membrana;

la Fig. 6 es una gráfica del efecto de pequeños cambios en el diámetro del núcleo de la membrana obturadora sobre la velocidad de liberación del fluido suministrado en el caso de un segundo material de la membrana;

la Fig. 7 es una gráfica del efecto de pequeños cambios en el diámetro del núcleo de la membrana obturadora sobre la velocidad de liberación del fluido suministrado en el caso de un tercer material de la membrana;

la Fig. 8 es una gráfica del efecto de pequeños cambios en el diámetro del núcleo de la membrana obturadora sobre la velocidad de liberación y la velocidad de captación de agua; y

la Fig. 9 es una gráfica del efecto de pequeños cambios en el diámetro del núcleo y en el diámetro del resalte sobre la velocidad de liberación del fluido suministrado en el caso del primer material de la membrana.

#### Descripción de las formas de realización preferidas

La presente invención se refiere a un sistema de suministro osmótico que tiene una membrana obturadora 30 seleccionada para controlar una velocidad de suministro de un agente beneficioso a partir del sistema de suministro osmótico. La Fig. 1 muestra el dispositivo de suministro osmótico 10, que incluye generalmente una primera cámara 12 que contiene un agente beneficioso, un pistón 14, y una segunda cámara 16 que contiene un agente osmótico, estando todos ellos alojados en el interior de una cápsula alargada sustancialmente cilíndrica 18. La cápsula 18 tiene un conducto de salida 20 en un primer extremo de la cápsula, y un extremo abierto 22 en el segundo extremo de la cápsula. La cápsula 18 esta formada preferentemente a partir de un material relativamente rígido, que soporta la expansión del agente osmótico sin cambiar su tamaño o su forma.

El extremo abierto 22 de la cápsula 18 está cerrado por la membrana obturadora 30, que se ilustra en la Fig. 1 en la orientación en la que se inserta en la abertura. La membrana obturadora 30 cierra el extremo abierto 22 de la segunda cámara 16 que contiene el agente osmótico. El agente osmótico puede ser, por ejemplo, un agente osmótico hidrosoluble no volátil, un polímero osmótico que se hincha en contacto con el agua, o una mezcla de ambos. La membrana obturadora 30 permite el paso de agua a través del elemento obturador desde el exterior de la cápsula 18 hasta la segunda cámara 16, impidiendo al mismo tiempo que las composiciones alojadas en el interior de la cápsula salgan de la cápsula a través de la membrana obturadora.

La primera cámara 12 que contiene el agente beneficioso está separada de la segunda cámara 16 que contiene el agente osmótico por un elemento separador, tal como el pistón móvil 14. El pistón 14 es un elemento sustancialmente cilíndrico que está configurado para encajar en el diámetro interior de la cápsula 18 con efecto sellante, y para deslizarse a lo largo del eje longitudinal de la cápsula. El pistón 14 propor-

na una barrera impermeable entre el agente beneficioso de la primera cámara 12 y el agente osmótico de la segunda cámara 16.

Según la presente invención, se selecciona una holgura entre la membrana obturadora 30 y el diámetro interior de la cápsula 18 para alcanzar una velocidad predeterminada de suministro del agente beneficioso a partir del dispositivo de suministro. Al cambiar la holgura de la membrana obturadora, se altera la velocidad a la que el líquido penetra en la membrana obturadora debido a que parte del material de la membrana está constreñido por las paredes laterales de la cápsula. El estado constreñido de la membrana obturadora se describirá con más detalle más adelante.

La membrana obturadora 30, tal como se muestra en la Fig. 2, incluye un cuerpo sustancialmente cilíndrico 32, que tiene una pluralidad de resaltes 34 y una tapa distal ensanchada 36 dispuesta en un extremo del cuerpo cilíndrico 32 y proporcionan unos medios para el sellado entre la superficie externa de la membrana obturadora 30 y las paredes interiores de la cápsula 18. Los resaltes 34 tienen una superficie inclinada hacia adelante 38 que facilita la inserción de la membrana obturadora 30 en la cápsula e impide la expulsión de la membrana obturadora. Aunque los resaltes 34 se han ilustrado como resaltes anulares continuos, los resaltes también pueden adoptar otras formas tales como roscas, resaltes interrumpidos, salientes, o similares.

Cuando se inserta la membrana obturadora 30 en el extremo abierto 22 de la cápsula 18, la tapa distal 36 actúa como elemento de detención que se acopla a un extremo de la cápsula y logra una posición repetible de la membrana obturadora en el interior de la cápsula. La tapa distal 36 también proporciona estanqueidad adicional. La membrana obturadora 30 se ilustra incluyendo una tapa distal 36 que ofrece una superficie de detención para proporcionar una distancia de inserción uniforme de la membrana obturadora en la cápsula 18. Como alternativa, puede proporcionarse el elemento obturador sin tapa distal, y el elemento obturador puede insertarse completamente en el interior del extremo abierto 22 de la cápsula 18.

Como se ha mencionado anteriormente, la membrana obturadora 30 está hecha de un material semipermeable que permite el paso de líquidos, especialmente agua, desde el ambiente exterior a la cápsula 18 provocando el hinchamiento del agente osmótico en el interior de la segunda cámara 16. El material semipermeable de la membrana obturadora 30 es en gran medida impermeable a los materiales alojados en el interior de la cápsula 18. Las composiciones semipermeables adecuadas para la membrana obturadora 30 son conocidas en la técnica, y ejemplos de dichas composiciones se describen en la patente US n.º 4.874.388.

El material semipermeable de la membrana obturadora 30, una vez insertada en el extremo abierto de la cápsula 18, se dilatará de forma significativa al humedecerse, en función del material de la membrana. Una membrana obturadora no constreñida se dilata entre 5 y 50 por ciento cuando se humedece, en función del material de la membrana. Esta dilatación de la membrana obturadora 30 cuando se humedece mejora las características de sellado entre los resaltes 34 de la membrana obturadora y las paredes interiores

de la cápsula. Sin embargo, en el caso de una cápsula rígida 18 el espacio para la dilatación de la membrana obturadora 30 cuando se hincha está limitado por las paredes de la cápsula. Esa dilatación limitada es la causa del denominado estado constreñido de la membrana obturadora. Con el tiempo, el estado constreñido causa la fluencia en frío del material de la membrana obturadora. La fluencia en frío provoca cambios en la morfología de la membrana obturadora 30 que dan lugar a un cambio en la velocidad de penetración del agua con el tiempo. El cambio en la permeabilidad de la membrana obturadora 30 con el tiempo da lugar a un cambio correspondiente en la velocidad de liberación del agente beneficioso a partir del sistema de suministro osmótico.

Para tener en cuenta los cambios en la velocidad de penetración del agua a través de la membrana obturadora 30 con el tiempo, se selecciona una holgura entre la membrana obturadora y las paredes de la cápsula para alcanzar la velocidad deseada de suministro. El cambio en la holgura puede lograrse cambiando una configuración de la membrana obturadora. Como se describe con más detalle más adelante, es generalmente más sencillo cambiar la forma de la membrana, en vez de cambiar la cápsula, debido a que la membrana obturadora puede cambiarse sin que sean necesarios cambios en otros componentes del dispositivo de suministro 10, tales como el pistón 14.

La Fig. 2 ilustra una membrana obturadora 30 que tiene un diámetro del núcleo C entre los resaltes 34 y un diámetro del resalte R de los resaltes. Cada uno de los resaltes 34 tiene una altura del resalte H y una altura del segmento de resalte S que abarca tanto el resalte como el espacio entre un resalte y el siguiente. Para un valor predeterminado del diámetro interior de la cápsula, se cambia la holgura cambiando diferentes dimensiones de la membrana, tales como el diámetro del núcleo C, el diámetro del resalte R, o la altura del resalte H. El diámetro del núcleo C de la membrana obturadora es preferentemente entre 0,5 y 15 por ciento inferior al diámetro interior de la cápsula. No obstante, un cambio en cualquiera de las dimensiones de la membrana obturadora mencionadas anteriormente afecta a la holgura y, por tanto, cambia la velocidad de suministro del agente beneficioso.

Según la presente invención, una velocidad deseada de suministro para un dispositivo de suministro osmótico puede lograrse sin variar la configuración física de la cápsula de suministro 18 o el material de la membrana obturadora 30. En un aspecto preferido de la invención se proporciona una pluralidad de membranas obturadoras 30 que tienen cada una 1) el mismo diámetro del resalte y un diámetro del núcleo distinto; 2) el mismo diámetro del núcleo y diámetros del resalte distintos; o 3) diferentes alturas del resalte para una altura constante del segmento de resalte S. Una membrana obturadora se selecciona a partir de la pluralidad de elementos obturadores distintos que están disponibles para alcanzar una velocidad deseada de suministro en función de la holgura. Este procedimiento para proporcionar sistemas de suministro osmótico con una pluralidad de velocidades diferentes de suministro de fármacos al cambiar la configuración de la membrana obturadora permitirá alcanzar distintas velocidades de suministro sin cambiar la configuración de la cápsula 18 o el material de la membrana obturadora 30.

La Fig. 3 muestra una forma de realización alter-

nativa de una cápsula 50 que tiene una pluralidad de estrías 52 para recibir los resaltes 34. Una vista ampliada del detalle A se muestra en la Fig. 4, en la que una estría 52 tiene una profundidad de estría D. La variación en la profundidad de estría D para una configuración predeterminada de membrana obturadora cambiará la holgura y, por tanto, la velocidad de suministro. Además, la variación en el diámetro interior I de la cápsula para una configuración predeterminada de la membrana obturadora cambiará también la holgura y la velocidad de suministro.

Como se ha descrito anteriormente, la holgura o el espacio entre la membrana obturadora y la cápsula puede modificarse cambiando las diferentes dimensiones de la membrana obturadora 30. Deberá entenderse que también pueden cambiarse otras dimensiones para cambiar la holgura, tales como el ángulo de las superficies inclinadas 38 de los resaltes.

El término holgura tiene por objeto incluir tanto holguras positivas en las que hay espacio entre la membrana obturadora 30 y la cápsula 18, como holguras negativas, o interferencias, entre la membrana obturadora y la cápsula. La interferencia del resalte entre cualquier resalte 34 y la correspondiente estría 52 varía hasta el 8% del diámetro interior de la estría, es decir, el resalte tiene preferentemente un diámetro que es hasta aproximadamente 8% mayor que el diámetro interior de la estría de la cápsula.

Además de permitir la modificación de una velocidad de suministro cambiando la holgura, la presente invención permite la compensación de la variación de lote a lote en las materias primas de la membrana obturadora 30. En particular, es difícil obtener materias primas de la membrana que presenten velocidades idénticas o sustancialmente idénticas de penetración de líquidos entre diferentes lotes de material. Por consiguiente, es posible fabricar una pluralidad de sistemas de suministro osmótico que tengan velocidades de suministro de fármacos muy uniformes, compensándose la ligera variación entre los lotes de material de la membrana mediante la variación de la holgura entre la membrana obturadora y la cápsula.

La Fig. 5 es una gráfica que ilustra el efecto de pequeños cambios en el diámetro del núcleo C de la membrana obturadora sobre la velocidad de liberación de un fluido durante un período de administración de 252 días. Para este ejemplo, cuatro membranas que tenían diferentes diámetros del núcleo C (holgura de 1,3%, 2,7%, 7,0% y 8,0%) y un diámetro constante del resalte R fueron insertadas en cápsulas de dispositivos de suministro provistas de agentes osmóticos y pistones, y con un colorante en lugar del agente beneficioso. Las cuatro membranas obturadoras estaban hechas de poliuretano Tecophilic (HP-60D-20). El diámetro del núcleo C de la membrana está representado por un porcentaje de holgura, de modo que una membrana obturadora con una holgura de 1,3% tiene un diámetro del núcleo que es 1,3% menor que un diámetro interior de la cápsula, y una membrana obturadora con una holgura de 2,7% tiene un diámetro del núcleo que es 2,7% menor que el diámetro interior de la cápsula.

Como se muestra en la Fig. 5, la velocidad de liberación para el sistema de suministro con una membrana obturadora que tenía una holgura de 1,3% disminuyó durante el período de administración de 252 días en aproximadamente 0,05  $\mu\text{l}/\text{día}$ , debido al estado constreñido del material de la membrana obturado-

ra y a cambios en la morfología del elemento obturador. En contraposición, los sistemas de implante que tienen membranas obturadoras con holguras de 2,7%, 7,0% y 8,0% alcanzan velocidades de liberación cada vez mayores y sustancialmente constantes durante el período de administración tras el período inicial de puesta en marcha.

Las Figs. 6 y 7 ilustran los resultados de un experimento similar al de la Fig. 5, con la excepción de que se utiliza un material de la membrana distinto. Las membranas utilizadas en los experimentos registrados en las FIGS. 6 y 7 están hechas de Tecophilic (HP-60D-35) y Tecophilic (HP-60D-60), respectivamente. Las velocidades de liberación de estos sistemas experimentan un cambio mínimo durante el periodo administración tras el período inicial de puesta en marcha. Sin embargo, estos tipos de materiales de membrana alcanzan velocidades de suministro sustancialmente diferentes en función del diámetro del núcleo C de la membrana obturadora. Por consiguiente, puede utilizarse el material de la membrana para lograr diferentes velocidades de suministro cambiando el diámetro del núcleo de la membrana obturadora C sin alterar de otra forma el sistema de implante. Hay que señalar que Tecophilic (HP-60D-60) apenas afectó a la velocidad de liberación entre la holgura de 1,3% y 2,7%, lo que indica que son necesarias holguras mayores para lograr un cambio en la velocidad de liberación para este material.

La Fig. 8 ilustra la correlación entre la velocidad de liberación y la captación de agua por la membrana en el caso de membranas obturadoras que tienen un diámetro del núcleo C de la membrana obturadora que es 1,5%, 4,5%, 7,5% y 10,5% menor que el diámetro interior de la cápsula del implante. El material de la membrana de la Fig. 8 es el mismo material (HP-60D-60) que el material de la Fig. 7. Como se muestra en la Fig. 8, la velocidad de liberación es proporcional a la velocidad de captación de agua por la membrana, y las holguras mayores proporcionan tanto una mayor captación de agua como una mayor velocidad de liberación del agente beneficioso.

En las Figs. 5 a 8 el diámetro del núcleo C de la membrana obturadora se cambia para cambiar la holgura, mientras permanecen constantes otras dimensiones de la membrana obturadora 30 y la cápsula 18. Deberá entenderse que puede lograrse un efecto similar en la velocidad de liberación cambiando el diámetro interior I de la cápsula para cambiar la holgura, o cambiando el diámetro del resalte R o la altura del resalte H.

La Fig. 9 ilustra el cambio en la velocidad de liberación cuando se varían tanto el diámetro del núcleo C como el diámetro del resalte R de la membrana obturadora. El material de la membrana utilizado en el ejemplo de la Fig. 9 es el mismo material utilizado en el ejemplo de la Fig. 5 (HP-60D-20). No obstante, en la Fig. 9 el diámetro del resalte R se varió desde una holgura de 1,0% hasta una holgura de -1,5% (interferencia de 1,5%). Cuando se aumentó el diámetro del resalte R en la holgura del núcleo de 7,0%, 1,5% de interferencia del resalte de la membrana, el resultado fue una disminución de la holgura total, dando lugar a una disminución de la velocidad de liberación, como demuestra el hecho de que la línea de la holgura del núcleo de 7,0% está por debajo de la línea de la holgura del núcleo de 5,5%. Por consiguiente, aunque el cambio en la holgura ha sido ilustrado cambiando

una o dos dimensiones del sistema de suministro, la holgura puede cambiarse variando una o más de las dimensiones que afectan a la holgura.

Los ejemplos de materiales semipermeables para la membrana obturadora 30 incluyen, sin limitarse a los mismos, poliuretano, poliéter-amida en bloque (PEBAX, comercializado por ELF ATOCHEM, Inc.), polímeros termoplásticos moldeables por inyección con algunos componentes hidrófilos tales como etileno-alcohol vinílico (EVA), y polímeros de acrilato hidrófilo, tales como hidroxietil-metacrilato (HEMA). En general, la membrana obturadora 30 está hecha de materiales semipermeables que presentan una captación de agua en el intervalo de 1% a 80%, y preferentemente inferior a 50%. La composición de la membrana obturadora semipermeable 30 es permeable a líquidos externos tales como agua y líquidos biológicos, y es sustancialmente impermeable a agentes beneficiosos, polímeros osmóticos, agentes osmóticos, y similares.

Otros materiales para la membrana obturadora 30 son elastómeros de poliéster Hytrel (DuPont), ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa, copolímeros de etileno-acetato de vinilo con flujo de agua mejorado, membranas semipermeables fabricadas mezclando un polímero rígido con compuestos hidrosolubles de bajo peso molecular, y otros materiales semipermeables bien conocidos en la técnica. Los polímeros celulósicos anteriores tienen un grado de sustitución, G.S., en la unidad de anhidroglucosa, desde más de 0 hasta 3, inclusive. "Grado de sustitución" o "G.S." denota el número promedio de grupos hidroxilo presentes originalmente en la unidad de anhidroglucosa que forma el polímero de celulosa que están reemplazados por un grupo sustituyente. Los materiales representativos incluyen, sin limitarse a los mismos, un material seleccionado a partir del grupo formado por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos de mono-, di- y tricelulosa, aroilatos de mono-, di- y tricelulosa, y similares. Los ejemplos de polímeros celulósicos incluyen acetato de celulosa con un G.S. de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta 21%; acetato de celulosa con un G.S. de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21% a 35%; acetato de celulosa con un G.S. de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 35% a 44,8 %, y similares. Los polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa con un G.S. de 1,8 y un contenido de propionilo de 39,2% a 45% y un contenido de hidroxilo de 2,8% a 5,4%; acetato-butilato de celulosa con un G.S. de 1,8 y un contenido de acetilo de 13% a 15% y un contenido de butirilo de 34% a 39%; acetato-butilato de celulosa con un contenido de acetilo de 2% a 29%, un contenido de butirilo de 17% a 53% y un contenido de hidroxilo de 0,5% a 4,7%; acetato-butilato de celulosa con un G.S. de 1,8 y un contenido de acetilo de 4% del promedio de porcentaje en peso y un contenido de butirilo de 51%; triacilatos de celulosa con un G.S. de 2,9 a 3 tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa y trioctanoato de celulosa; diacilatos de celulosa con un G.S. de 2,2 a 2,6 tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dipentato de celulosa; coésteres de celulosa tales como acetato-butilato de celulosa y celulosa, acetato-propionato de celulosa, y similares.

Los materiales que pueden utilizarse para la cápsula 18 deben ser suficientemente resistentes para garantizar que la cápsula no presente fugas, fisuras, roturas, o se deforme a consecuencia de las tensiones a las que se verá sometida durante la implantación o a consecuencia de las tensiones debidas a presiones generadas durante el funcionamiento. La cápsula puede estar hecha de materiales naturales o sintéticos químicamente inertes y biocompatibles, que son bien conocidos en la técnica. El material de la cápsula es preferentemente un material no bioerosionable que permanece en el paciente tras su empleo, tal como titanio. No obstante, como alternativa, el material de la cápsula puede estar fabricado de material bioerosionable que se bioerosiona en el ambiente tras la dispensación del agente beneficioso. En general, los materiales preferidos para la cápsula son aquellos aceptables para implantes en seres humanos.

En general, los materiales de fabricación adecuados para la cápsula según la presente invención incluyen polímeros no reactivos o metales o aleaciones biocompatibles. Los primeros incluyen polímeros de acrilonitrilo tales como terpolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno, y similares; polímeros halogenados tales como politetrafluoroetileno, policlorotetrafluoroetileno, copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoropropileno; poliimida; polisulfona; policarbonato; polietileno; polipropileno; copolímero de cloruro de polivinilo-acrílico; policarbonato-acrilonitrilo-butadieno-estireno; poliestireno; y similares. Los materiales metálicos útiles para la cápsula incluyen acero inoxidable, titanio, platino, tántalo, oro, y sus aleaciones, así como aleaciones ferrosas chapadas en oro, aleaciones ferrosas chapadas en platino, aleaciones de cobalto-cromo y acero inoxidable con recubrimiento de nitruro de titanio.

En general, los materiales adecuados para su utilización en el pistón son materiales elastoméricos que incluyen los polímeros no reactivos mencionados anteriormente, así como elastómeros en general, tales como poliuretanos y poliamidas, cauchos clorados, cauchos de estireno-butadieno y cauchos de cloropreno.

El comprimido osmótico es un agente osmótico que es un agente que absorbe fluidos y que se utiliza para impulsar el flujo de un agente beneficioso. El agente osmótico puede ser un osmoagente, un osmopolímero, o una mezcla de ambos. Las especies que se encuentran dentro de la categoría de osmoagentes, es decir, las especies no volátiles que son solubles en agua y crean el gradiente osmótico que impulsa la entrada de agua por ósmosis, varían considerablemente. Los ejemplos son bien conocidos en la técnica e incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de potasio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, d-manitol, sorbitol, inositol, urea, succinato de magnesio, ácido tartárico, rafinosa, y varios monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos tales como sacarosa, glucosa, lactosa, fructosa y dextrano, así como mezclas de cualquiera de dichas diversas especies.

Las especies que se encuentran dentro de la categoría de osmopolímeros son polímeros hidrófilos que se hinchan en contacto con el agua, y varían asimismo considerablemente. Los osmopolímeros pueden ser de origen vegetal o animal, o sintéticos, y ejemplos de osmopolímeros son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen: poli(hidroxial-

quil-metacrilatos) con pesos moleculares de 30.000 a 5.000.000, poli(vinil-pirrolidinona) con pesos moleculares de 10.000 a 360.000, hidrogeles aniónicos y catiónicos, complejos de polielectrolitos, poli(alcohol vinílico) con bajo residuo de acetato, reticulado opcionalmente con glioxal, formaldehído o glutaraldehído con un grado de polimerización de 200 a 30.000, una mezcla de metilcelulosa, agar reticulado y carboximetilcelulosa, una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, polímeros de N-vinil-lactamas, geles de polioxietileno-polioxipropileno, geles de copolímero en bloque de polioxibutileno-polietileno, goma de algarroba, geles poliacrílicos, geles de poliéster, geles de poliurea, geles de poliéter, geles de poliamida, geles de polipéptidos, geles de poliaminoácidos, geles policelulósicos, carboxipolímeros ácidos de Carbopol con pesos moleculares de 250.000 a 4.000.000, poli(acrilamidas de Cyanamer, polímeros reticulados de anhídrido indeno-maleico, ácidos poliacrílicos de Good-Rite con pesos moleculares de 80.000 a 200.000, polímeros de óxido de polietileno de Poliox con pesos moleculares de 100.000 a 5.000.000, copolímeros de injerto de almidón, y polisacáridos de polímero de acrilato de Aqua-Keeps.

En una forma de realización de la invención, los agentes beneficiosos alojados en la primera cámara 12 son composiciones fluidas tales como líquidos, suspensiones, suspensiones espesas, pastas, o polvos, y se vierten en la cápsula una vez insertados el agente osmótico y el pistón 14. Como alternativa, dichas composiciones fluidas pueden ser inyectadas con una aguja a través de una hendidura en un elemento obturador para puerto de suministro, que permite el llenado sin burbujas de aire. Otras alternativas adicionales pueden incluir cualquiera de la amplia variedad de técnicas conocidas en la técnica para la formación de cápsulas utilizadas en la industria farmacéutica.

Los animales a los que se pueden administrar fármacos utilizando los sistemas de la presente invención incluyen los seres humanos y otros animales. La invención es de particular interés para su aplicación a los seres humanos y a los animales de compañía, de deporte y de granja, en particular los mamíferos. Para la administración de los agentes beneficiosos a los animales pueden implantarse los dispositivos de la presente invención por vía subcutánea o intraperitoneal, o en cualquier otro lugar en un ambiente biológico en el que haya líquidos acuosos corporales para activar el motor osmótico.

Los dispositivos fabricados con arreglo a la presente invención son también útiles en ambientes localizados fuera de los ambientes fisiológicos o acuosos. Por ejemplo, los dispositivos pueden ser utilizados en sistemas intravenosos (acoplados a una bomba o bolsa i.v. o un frasco i.v., por ejemplo) para el suministro de agentes beneficiosos a animales, principalmente a los seres humanos. También pueden utilizarse en oxigenadores de sangre, aparatos para diálisis renal y electroforesis, por ejemplo. Además, los dispositivos de la presente invención pueden utilizarse en el ámbito de la biotecnología, tal como el suministro de nutrientes o de compuestos reguladores del crecimiento a cultivos celulares.

La presente invención se aplica a la administración de agentes beneficiosos en general, que incluyen cualquier sustancia activa desde el punto de vista fisiológico o farmacológico. El agente beneficioso puede ser cualquiera de los agentes que se sabe que se su-

ministran al organismo de un ser humano o de un animal, tales como agentes farmacológicos, medicamentos, vitaminas, nutrientes, o similares. El agente beneficioso también puede ser un agente que se suministra a otros tipos de ambientes acuosos tales como piscinas, tanques, depósitos, y similares. Entre los tipos de agentes que cumplen esta descripción se incluyen biocidas, agentes para la esterilización, nutrientes, vitaminas, complementos alimentarios, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad y potenciadores de la fertilidad.

Los agentes farmacológicos que puede suministrarse por la presente invención incluyen fármacos que actúan en los nervios periféricos, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, la musculatura esquelética, el sistema cardiovascular, la musculatura lisa, el sistema circulatorio sanguíneo, los sitios sinápticos, los sitios de uniones neuroefectoras, los sistemas endocrinos y hormonales, el sistema inmunitario, el sistema reproductor, el sistema esquelético, los sistemas autacoides, los sistemas digestivo y excretor, el sistema histaminérgico y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados puede seleccionarse a partir de, por ejemplo, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésicos locales, agentes antibióticos, corticosteroides antiinflamatorios, fármacos para oftalmología, y análogos sintéticos de dichas especies.

Los ejemplos de fármacos que puede suministrarse con los dispositivos según la presente invención incluyen, sin limitarse a los mismos, edisilato de proclorperazina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de anfetamina, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de benzanfetamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, clorhidrato de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de metilfenidato, teofilinato de colina, clorhidrato de cefalexina, difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tiethylperazina, anisindiona, difenadiona, tetranitrato de eritritilo, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, acetilsalicilato de aluminio, metotrexato, acetilsulfisoxazol, eritromicina, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de betisona, dexametasona y sus derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-S-estradiol, etinil-estradiol, éter 3-metilico de etinil-estradiol, prednisona, acetato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindaco, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepiraco, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, capropril, Mandol, guanabenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenufenol,

fluprofeno, tolmetina, alclofenaco, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diflunisal, nimodipino, nitrendipino, nisoldipino, nicardipino, felodipino, lidoflazina, tiapamilo, galopamilo, amlodipino, mioflazina, lisinopril, enalapril, enalaprilat, captopril, ramipril, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina, e imipramina. Otros ejemplos son proteínas y péptidos que incluyen, sin limitarse a los mismos, insulina, coluicina, glucagón, hormona estimulante del tiroides, hormonas paratiroides e hipofisarias, calcitonina, renina, prolactina, corticotropina, hormona tirotrópica, hormona estimulante de los folículos, gonadotropina coriónica, hormona liberadora de la gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopresina, GRF, prolactina, somatostatina, lipresina, pancreozimina, hormona luteinizante, LHRH, agonistas y antagonistas de la LHRH, leuprolida, interferones, interleucinas, hormonas del crecimiento tales como la hormona del crecimiento humana, la hormona del crecimiento bovina y la hormona del crecimiento porcina, inhibidores de la fertilidad tales como las prostaglandinas, potenciadores de la fertilidad, factores de crecimiento, factores de coagulación, factor liberador de la hormona pancreática humana, análogos y derivados de dichos compuestos, y sales de dichos compuestos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o de sus análogos o derivados.

El agente beneficioso puede estar en la presente invención en una amplia gama de formas químicas y físicas, tales como sólidos, líquidos y suspensio-

nes espesas. En el plano molecular, las diversas formas pueden incluir moléculas no cargadas, complejos moleculares, y sales por adición de ácidos y por adición de bases, aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfato, laurilato, oleato y salicilato. En el caso de los compuestos ácidos, pueden utilizarse sales de metales, aminas o cationes orgánicos. También pueden utilizarse derivados tales como ésteres, éteres y amidas. Un agente activo puede utilizarse solo o mezclado con otros agentes activos.

Según otras realizaciones de la presente invención, el dispositivo de suministro puede adoptar diferentes formas. Por ejemplo, el pistón puede sustituirse con un elemento flexible, tal como un diafragma, tabique, almohadilla, hoja plana, esferoide, o aleación metálica rígida, y puede estar fabricado a partir de diversos tipos de materiales inertes. Además, el dispositivo osmótico puede funcionar sin el pistón, presentando simplemente una interfaz entre el agente osmótico/aditivo fluido y el agente beneficioso, o estando el agente osmótico incorporado en el agente beneficioso.

Las realizaciones descritas anteriormente a título de ejemplo tienen por objeto ser ilustrativas en todos sus aspectos, en vez de limitantes de la presente invención. De este modo, la presente invención es capaz de presentar muchas variaciones en la puesta en práctica en detalle, que pueden deducirse de la descripción expuesta en la presente memoria por un experto en la materia.



## REIVINDICACIONES

1. Kit de ensamblaje para formar un sistema de suministro osmótico de un agente beneficioso que tiene velocidades preseleccionables y predeterminadas de suministro del agente, comprendiendo dicho kit:

una cápsula implantable (18) que presenta una abertura (22), un depósito para el agente beneficioso (12) en el interior de la cápsula, y una salida para el suministro del agente beneficioso (20) a través de la cual se libera el agente beneficioso;

una pluralidad de membranas obturadoras (30), pudiendo seleccionarse cada una de ellas para ser recibida en la abertura de la cápsula de modo que se proporcione una barrera permeable a los fluidos entre un interior y un exterior de la cápsula, presentando cada membrana obturadora una pluralidad de resaltes externos (34) para su engranaje en una superficie interior de la cápsula, teniendo los resaltes una altura H en una dirección paralela a un eje longitudinal del sistema de suministro, y una altura del segmento de resalte S que abarca tanto un resalte con un espacio entre un resalte y el siguiente; y en la que

- a) los resaltes externos están dispuestos para alojarse en las correspondientes estrías (52) de la superficie interior de la cápsula, siendo el diámetro (R) de cada resalte antes de la inserción en la estría mayor que el diámetro interior de la correspondiente estría de la cápsula en hasta 8 por ciento del diámetro interior de la estría, y/o
- b) existe una holgura del elemento obturador entre un diámetro del núcleo (C) de la membrana obturadora entre los resaltes y un diámetro interior de la cápsula cuando se inserta el elemento obturador en la cápsula, en el que el diámetro del núcleo es de entre 0,5 y 15 por ciento menor que el interior de la cápsula;

en el que la pluralidad de membranas obturadoras presentan cada una (i) el mismo diámetro del resalte y diferentes diámetros del núcleo, o (ii) el mismo diámetro del núcleo y diferentes diámetros del resalte, o (iii) diferentes alturas del resalte para una altura constante S del segmento de resalte, proporcionando de este modo la posibilidad de una pluralidad de velocidades de suministro del agente beneficioso en un sistema ensamblado, correspondiendo cada una de la pluralidad de velocidades a una membrana obturadora seleccionada que es recibida en la abertura de la cápsula.

2. Sistema de suministro según la reivindicación 1, en el que el máximo diámetro de dichos resaltes es mayor que el diámetro interior de la abertura cilíndrica de dicha cápsula.

3. Sistema de suministro según la reivindicación 1 ó 2, en el que dichos resaltes son unos resaltes anulares, que presentan cada uno un borde anterior cónico (38) en una dirección de inserción de la membrana obturadora.

4. Sistema de suministro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el núcleo de la membrana obturadora entre dichos resaltes tiene forma generalmente cilíndrica.

5. Sistema de suministro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha cápsula comprende, además, un pistón móvil (14) que separa

el depósito del agente beneficioso (12) de un depósito del agente osmótico (16).

6. Procedimiento para formar un sistema de suministro de un agente beneficioso (10) que sirve para el suministro controlado de un agente beneficioso a una velocidad de suministro predeterminada, que comprende:

proporcionar una cápsula implantable (18) que presenta una abertura (22), un depósito del agente beneficioso (12) en el interior de la cápsula, y una salida para el suministro del agente beneficioso (20), a través de la cual se libera el agente beneficioso;

proporcionar una membrana obturadora preseleccionada (30) que se recibe en la abertura de la cápsula para proporcionar una barrera permeable a los fluidos entre un interior y un exterior de la cápsula, presentando la membrana obturadora una pluralidad de resaltes externos (34) para su engranaje en una superficie interior de la cápsula; y en el que

- a) los resaltes externos están dispuestos para situarse en las correspondientes estrías (52) de la superficie interior de la cápsula, siendo el diámetro (R) de cada resalte antes de su inserción en la estría mayor que el diámetro interior de la correspondiente estría de la cápsula en hasta 8 por ciento del diámetro interior de la estría; y/o
- b) existe una holgura del elemento obturador entre un diámetro del núcleo (C) de la membrana obturadora entre los resaltes y un diámetro interior de la cápsula cuando se inserta el elemento obturador en la cápsula, en el que el diámetro del núcleo es entre 0,5 y 15 por ciento inferior al interior de la cápsula;

en el que el diámetro del resalte y/o la holgura del elemento obturador se seleccionan para proporcionar una velocidad de suministro predeterminada a la que se va a liberar el agente beneficioso a partir del depósito.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el diámetro del resalte o la holgura del elemento obturador se preseleccionan seleccionando una altura (H) de dichos resaltes en una dirección paralela al eje longitudinal del sistema de suministro, de modo que se alcanza dicha velocidad de suministro predeterminada de suministro del agente beneficioso.

8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en el que la membrana obturadora se selecciona a partir de una pluralidad de elementos obturadores que presentan cada uno diámetros del resalte que son iguales, y que presentan cada uno diferentes diámetros del núcleo.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el máximo diámetro de dichos resaltes es mayor que el diámetro interior de la abertura cilíndrica de dicha cápsula.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que dichos resaltes son resaltes anulares, que presentan cada uno un borde anterior cónico (38) en una dirección de inserción de la membrana obturadora.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que el núcleo de la membrana obturadora entre dichos resaltes tiene forma generalmente cilíndrica.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que dicha cápsula comprende, además, un pistón móvil (14) que separa el depósito del agente beneficioso (12) de un depósito del agente osmótico (16).

13. Procedimiento para formar un sistema de suministro de un agente beneficioso que presenta una velocidad preseleccionada y determinada de suministro del agente, que comprende:

proporcionar un kit según cualquiera de las reivin-

dicaciones 1 a 5; seleccionar una de la pluralidad de membranas obturadoras para proporcionar una velocidad determinada de suministro del agente beneficioso; y

disponer la membrana obturadora seleccionada de modo que se reciba en la abertura de la cápsula (22), para obtener de este modo un sistema de ensamblaje que proporciona la velocidad determinada de suministro del agente beneficioso correspondiente a la membrana obturadora seleccionada.

15

20

25

30

35

40

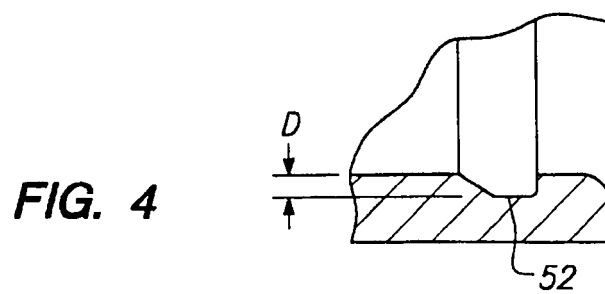
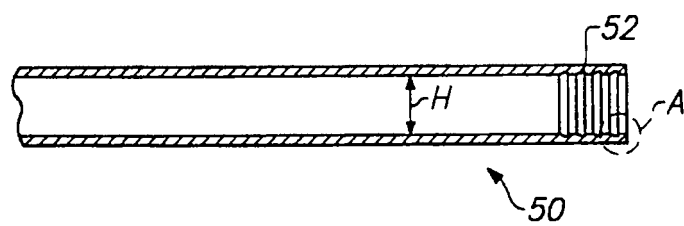
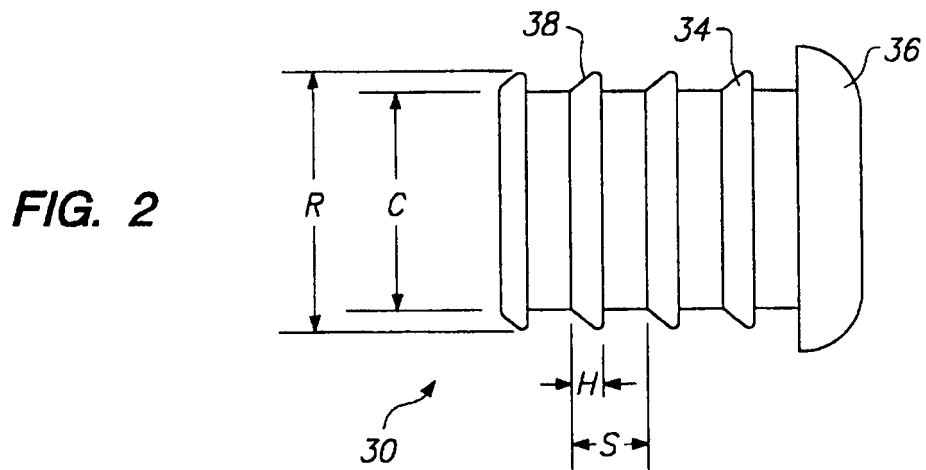
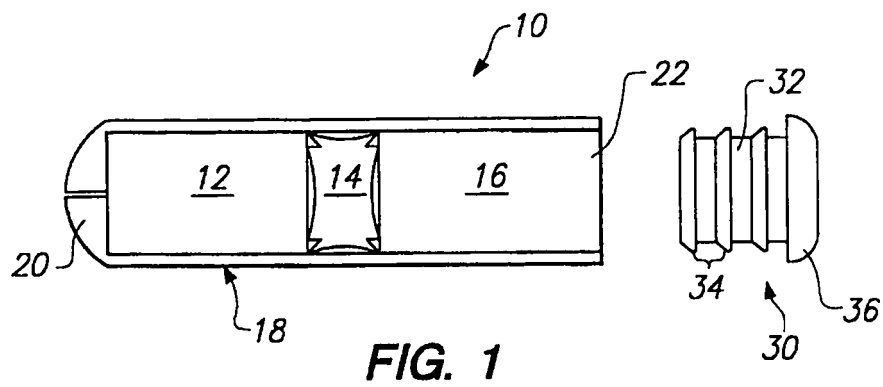
45

50

55

60

65



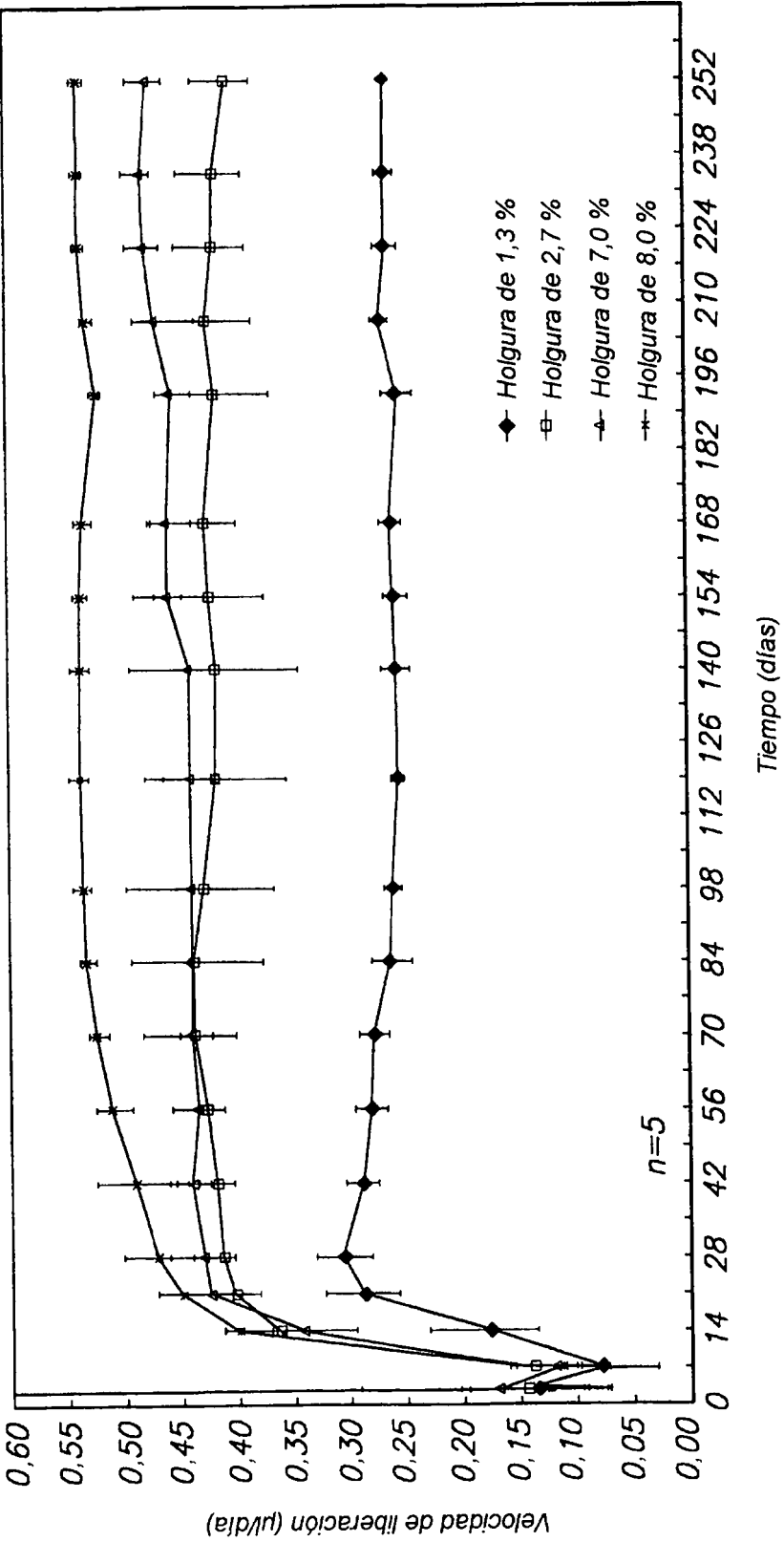


FIG. 5

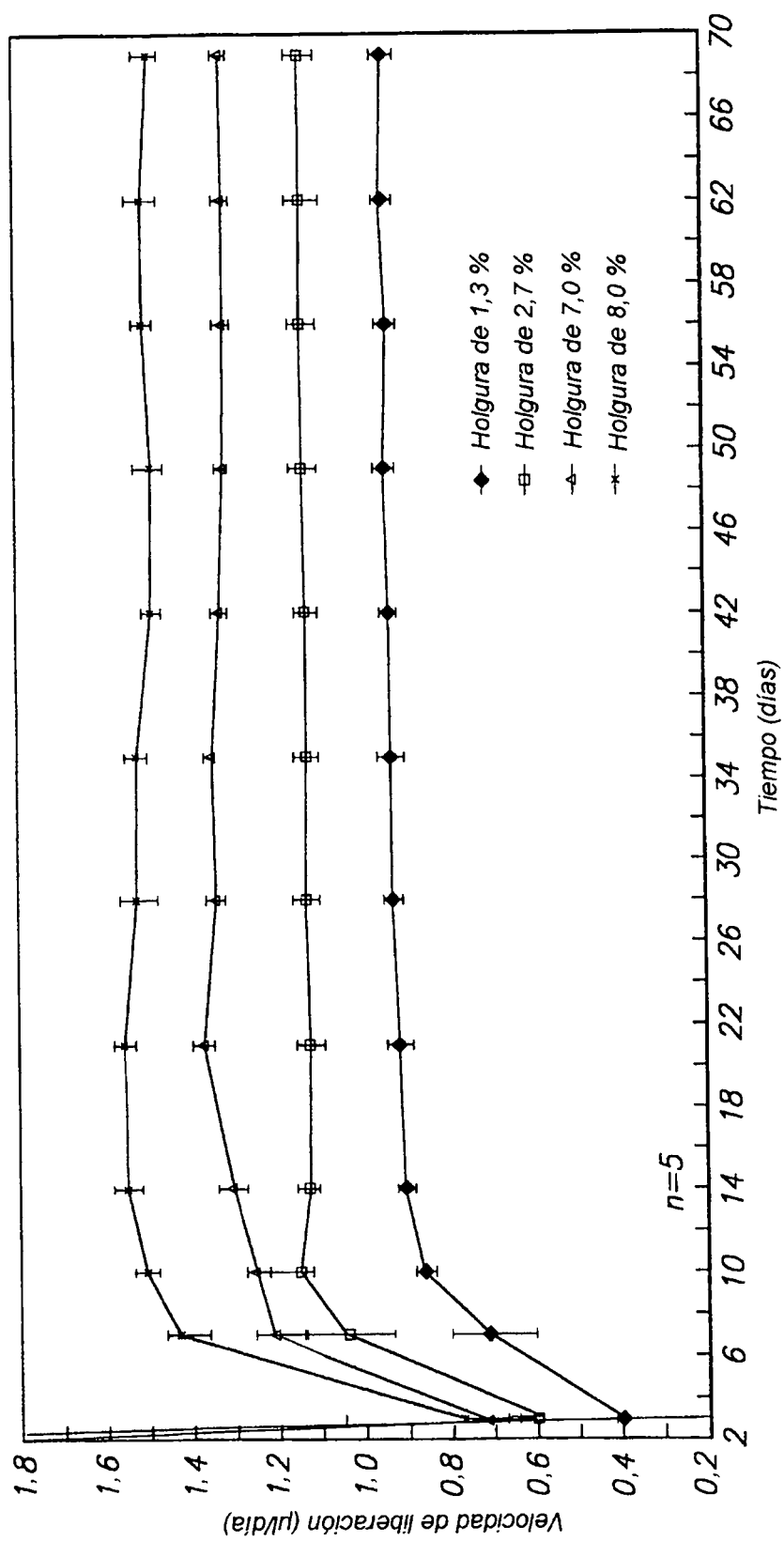


FIG. 6

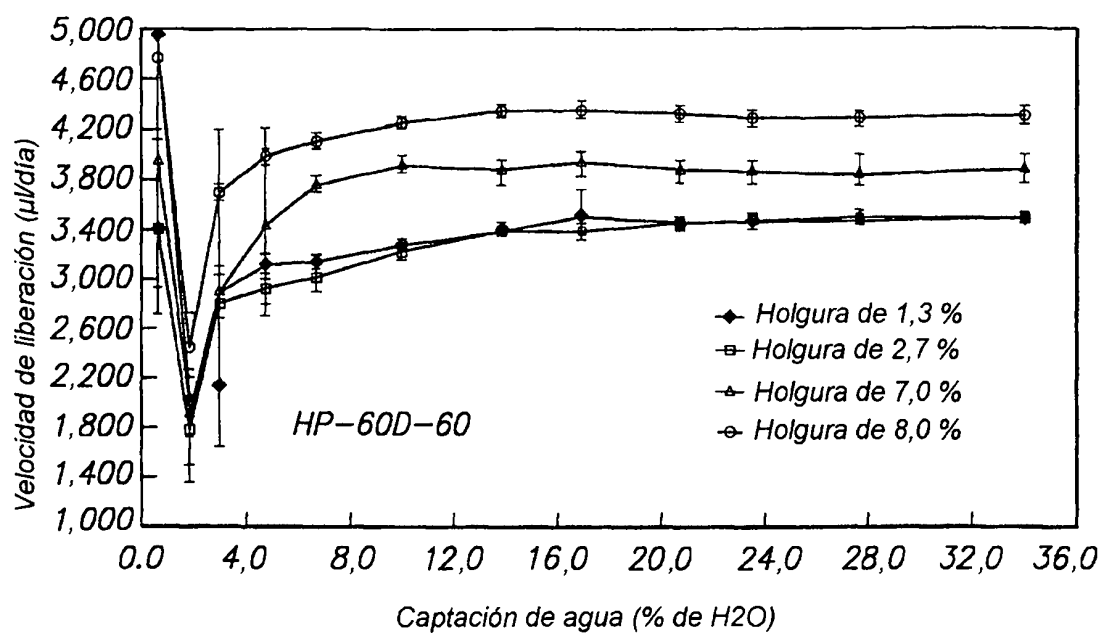


FIG. 7

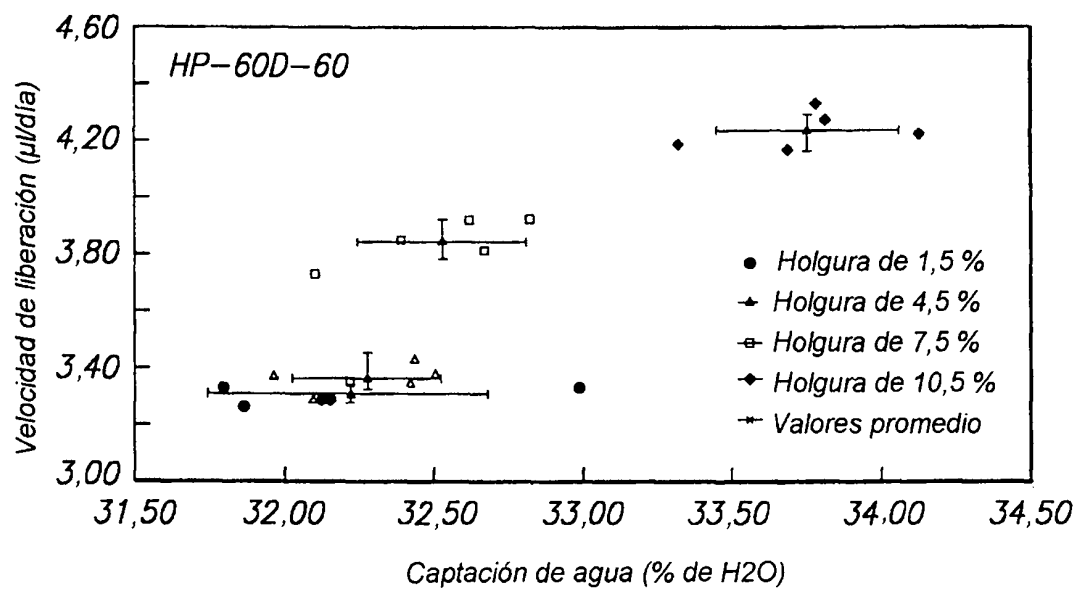


FIG. 8

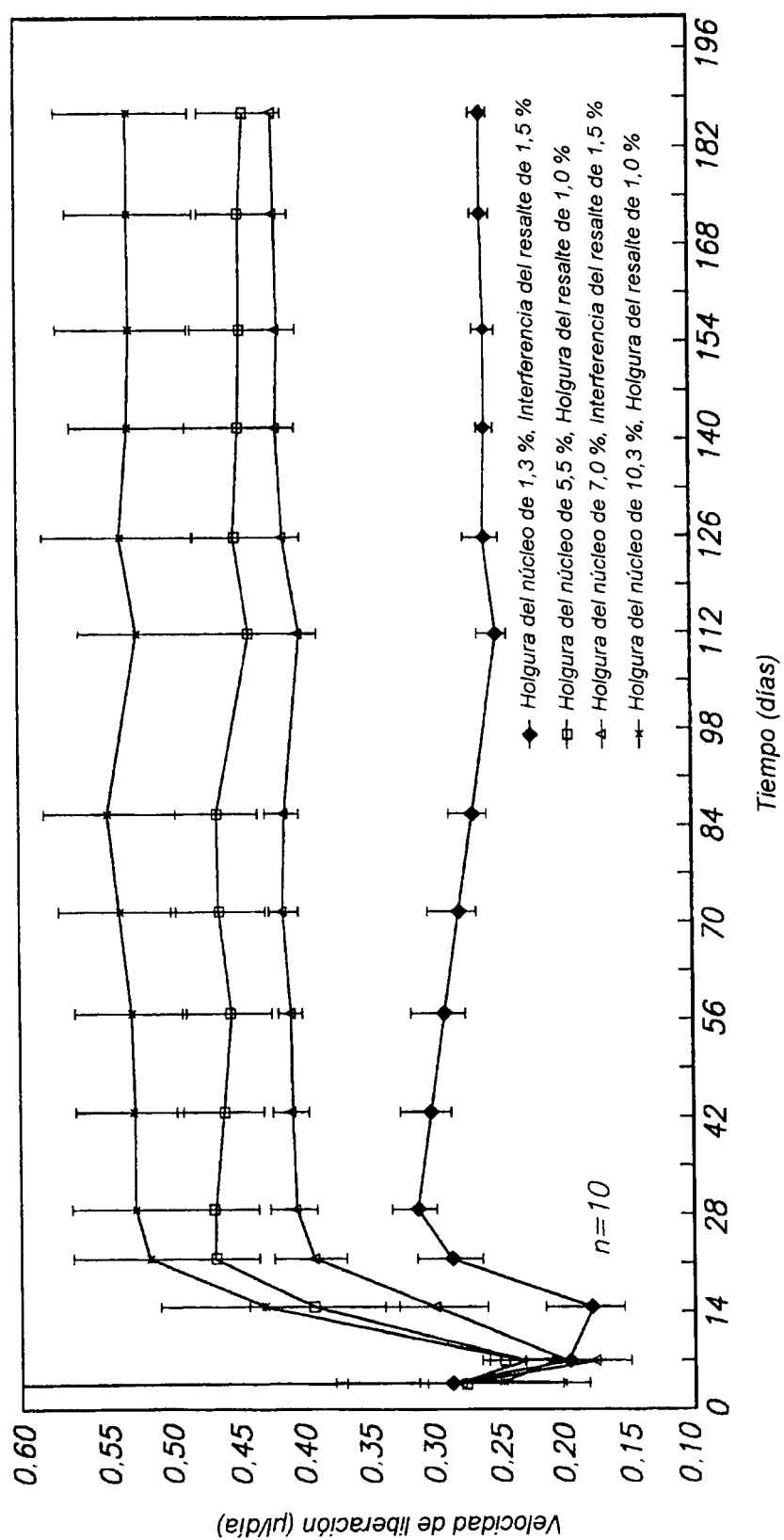


FIG. 9