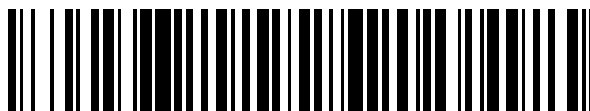


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 272**

51 Int. Cl.:

**A61C 5/04**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2003** **E 10176527 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013** **EP 2263596**

54 Título: **Aparato dispensador y cartucho**

30 Prioridad:

**29.03.2002 US 112450**

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

**29.10.2013**

73 Titular/es:

**ORAPHARMA, INC. (100.0%)**  
**700 Route 202-206 North**  
**Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**LAWTER, JAMES R.;**  
**LANZILOTTI, MICHAEL G.;**  
**BATES, MARK y**  
**HUNTER, GREGORY H.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 427 272 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

Aparato dispensador y cartucho.

# 1. Campo Técnico

La presente descripción está dirigida a un aparato para el tratamiento para una enfermedad periodontal.

## 5 ANTECEDENTES

La enfermedad periodontal es un término genérico o "paraguas" para una variedad de condiciones dentales asociadas bien con la gingivitis o bien con la periodontitis. La gingivitis es una inflamación gingival, de la "gingiva" comúnmente conocidas como encías, que está asociada comúnmente con una higiene oral pobre y/o el estado hormonal del paciente. Si se queda sin tratar, la gingivitis puede desarrollarse en periodontitis.

- 10 La periodontitis es una enfermedad bacteriana en que la infección ha progresado para implicar a los tejidos orales que retienen los dientes en la mandíbula. Con esta enfermedad las encías resultan rojas e inflamadas. Esta condición, si no es tratada, da como resultado daños en los ligamentos y hueso que sujetan los dientes en su lugar, y formación de bolsas o cavidades alrededor de los dientes. Cuando las bolsas resultan más profundas, los dientes se aflojan, hasta el punto de que pueden caerse. La severidad de la periodontitis es determinada por los dentistas y otros odontólogos, midiendo la
- 15 profundidad de estas bolsas y revisando con rayos X los dientes y la mandíbula.

- La enfermedad periodontal implica un protocolo de tratamiento diferente de otras enfermedades orales. Mientras que muchas enfermedades orales pueden ser tratadas con una higiene adecuada, fluoruro, pastas, lavados y enjuagues, la enfermedad periodontal es más refractaria al tratamiento. Esto es debido a las diferencias entre las cavidades oral y periodontal. La cavidad oral es esencialmente un entorno aeróbico, constantemente perfundido por la saliva. En contraste,
- 20 la cavidad periodontal es más anaeróbica, y es perfundida por el filtrado de plasma, conocido como "fluido crevicular". El crecimiento de microorganismos dentro del microentorno de la cavidad periodontal puede provocar la enfermedad periodontal. Cuando la enfermedad progresa, el microentorno periodontal se vuelve más anaeróbico, y el flujo de fluido crevicular aumenta.

- Esfuerzos para tratar la enfermedad periodontal han resultado con grados de éxito limitados. Esto es debido a que las zonas de las infecciones bacterianas en la cavidad periodontal son ampliamente inaccesibles para agentes presentes en la cavidad oral así como para agentes proporcionados a la cavidad oral, tal como lavados bucales, enjuagues y similares. Además, el flujo de salida incrementado de fluido crevicular que acompaña a la enfermedad periodontal inhiben a los agentes terapéuticos situados en la cavidad oral de introducirse en las bolsas.
- 25

- La administración sistémica oral de antibióticos se ha mostrado como un método útil de controlar flora subgingival. Sin embargo, debido a los efectos secundarios, tales como los del sistema digestivo, la administración sistémica oral ha sido solamente de uso limitado en el tratamiento de la enfermedad periodontal. La terapia sistémica oral requiere también dosificación frecuente, así que las quejas del paciente es un problema frecuentemente.
- 30

- Recientemente, los esfuerzos se han focalizado en entregar agentes terapéuticos directamente a estas bolsas, en algunos casos, en una formulación de liberación controlada. En general, la administración de agentes directamente a la bolsa permite concentraciones locales de medicamento más elevadas que las que pueden ser conseguidas por la administración sistémica. También, algunos agentes tales como factores de crecimiento de tejido deben ser administrados directamente a la zona objetivo, es decir, la bolsa periodontal. También, como estos productos son típicamente administrados por odontólogos o estomatólogos profesionales las quejas del paciente no tienen lugar en el momento.
- 35

- La patente Norteamericana N° 4.175.326 de Goodson describe el uso de una fibra hueca de polímero rellena de medicamento. El sistema de entrega descrito es atado alrededor de un diente y presionado suavemente por debajo del margen de la encía de manera que resida en la bolsa periodontal, y puede entregar tetraciclina durante un período prolongado, tal como una semana o más.
- 40

- Aunque estos dispositivos pueden ser capaces de dispensar un medicamento adecuado durante un período de tiempo de una semana o más no han sido ampliamente utilizados. Esto es debido a que su aplicación es difícil y consume mucho tiempo y el dispositivo puede ser desaplicado por el paciente durante el cepillado de dientes, el uso de hilo dental o al comer.
- 45

- Las desventajas antes mencionadas fueron superadas por la administración de micropartículas en forma seca a la bolsa periodontal mediante el uso de un aparato descrito en las patentes Norteamericanas N° 5.236.355 sobre la cual se basan las dos partes de la reivindicación 1, N° 5.366.733 y N° 5.622.498, todas de Brizzolara y col. Estas patentes describen el tratamiento de enfermedades dentales por la administración de micropartículas secas a la bolsa periodontal. Las micropartículas adecuadas para este propósito pueden tener composiciones, como se ha descrito en las Patentes Norteamericanas N° 5.000.886, N° 5.143.661 y N° 5.500.228, todas de Lawter y col. y las Patentes Norteamericanas N°
- 50

5.236.355, N° 5.366.733 y N° 5.622.498 todas de Brizzolara y col. y pueden ser producidas por los métodos descritos en las seis patentes Norteamericanas antes mencionadas.

El documento WO 01/72235 A1 describe un aparato para dispensar una sustancia dental tal como un material de relleno de cavidad donde la sustancia sigue un trayecto de flujo de fluido de dimensión interna sustancialmente constante. La sustancia está así sustancialmente libre de fuerzas de cizalladura de manera que el efecto de las fuerzas de cizalladura no cambia de manera indeseable las propiedades del material de relleno. El radio externo de la región de dispensación puede estrecharse debido a una reducción en el grosor de la pared, pero el radio interno permanece, en uso, sustancialmente constante.

El documento US 5.947.728 describe un aplicador dental que puede ser utilizado repetidamente sin peligro de obstrucción permanente por amalgama o material de relleno endurecido.

## RESUMEN

De acuerdo con el presente invento se ha proporcionado un aparato como se ha descrito en la reivindicación 1.

Las características preferidas están descritas en las reivindicaciones dependientes 2 a 14.

El aparato descrito aquí mejora la técnica contemporánea proporcionando un aparato dispensador que puede entregar agentes terapéuticos de forma efectiva directamente a las bolsas periodontales. El aparato descrito aquí puede incluir un mango o empuñadura reutilizable que es provista con cartuchos desechables, cargados con una composición, por ejemplo, una dosis precisa de un agente terapéutico. Esto ahorra el tiempo de clínica, elimina suposiciones en cuanto a la dosis apropiada, y reduce la cantidad de instrumentación desechable, haciendo el proceso más económico. Adicionalmente, el mango puede incluir un cuerpo que tiene una configuración familiar para los odontólogos, permitiéndoles utilizar el aparato descrito con mayor comodidad y menos tiempo de aprendizaje. El cartucho proporciona medios para la entrega efectiva de composiciones, tales como agentes, ya que su punta es deformable, típicamente de una forma circular a una forma ovalada, bien manualmente por el odontólogo o bien en contacto con los dientes u otros tejidos, por lo que esta punta aplanada puede penetrar profundamente en las bolsas para aplicación rápida y directa de agentes terapéuticos.

El aparato descrito está dirigido a un aparato para dispensar al menos un material a una bolsa periodontal. El aparato tiene un cilindro que incluye una parte de cuerpo y una parte de tubo, extendiéndose la parte de tubo desde la parte de cuerpo e incluyendo una punta configurada para ser deformada al menos a una geometría diferente de su geometría inicial. Hay también un émbolo buzo o empujador, estando al menos una parte del émbolo buzo alojada de forma deslizable dentro del cilindro, estando el émbolo buzo configurado para contactar con una parte de un miembro de aplicación de fuerza externa. Adicionalmente, hay una cantidad de partículas secas, por ejemplo una composición tal como un agente o agentes terapéuticos o similares, y al menos una parte de las partículas secas están dentro de la punta. Un capuchón o miembro de cierre puede ser fijado sobre la punta para mantener la integridad de la composición hasta que se desee utilizarla.

El aparato está configurado para recibir en un miembro de aplicación de fuerza externa, por ejemplo, un mango con un árbol cargado elásticamente, en una disposición de bloqueo temporal. Cuando se desea utilizar, el aparato puede fijarse por salto elástico o bloquearse en el mango y un árbol cargado elásticamente puede ser movido a contacto con el émbolo buzo, empujándolo, de modo que impulse la composición fuera de la punta a la bolsa periodontal.

El aparato está formado de un cilindro con un émbolo buzo, al menos una parte del cual está alojada de forma deslizable en el cilindro. El cilindro incluye una parte de cuerpo y una parte de tubo, extendiéndose la parte de tubo desde la parte de cuerpo e incluyendo una punta configurada para ser deformada al menos a una geometría diferente de su geometría inicial. El émbolo buzo está configurado para contactar con una parte de un miembro de aplicación de fuerza externa.

El aparato está configurado para recibir un miembro de aplicación de fuerza externa, por ejemplo, un mango con un árbol cargado elásticamente, en una disposición de bloqueo temporal. Cuando se desea utilizar, el aparato puede fijarse por salto elástico o bloquearse en el mango y el árbol cargado elásticamente puede ser movido a contacto con el émbolo buzo con el fin de empujarlo, para liberar una composición, previamente cargada al menos en la punta, fuera de la punta a la zona deseada.

El aparato puede ser utilizado en un método para tratar una enfermedad periodontal. Este método implica proporcionar el aparato que comprende, un miembro de aplicación de fuerza adaptado para recibir un cilindro de un cartucho y un cartucho. El cartucho tiene un cilindro que incluye una parte de cuerpo y una parte de tubo, y la parte de tubo termina en una punta, que está configurada para ser deformada al menos a una geometría diferente de su geometría inicial. Hay también un émbolo buzo, estando al menos una parte del émbolo buzo alojada de forma deslizable dentro del cilindro, el émbolo buzo está configurado para contactar con una parte del miembro de aplicación de fuerza. Hay también una cantidad de partículas secas, estando al menos una parte de las partículas secas dentro de la punta. El miembro de aplicación de fuerza y el cartucho son colocados a continuación en comunicación operativa entre sí, por ejemplo, mediante

una aplicación de bloqueo temporal. La punta es a continuación deformada, por ejemplo, a una geometría sustancialmente aplanada, y la punta deformada es movida al menos a una bolsa periodontal. El miembro de aplicación de fuerza puede tener una parte del mismo (por ejemplo, el árbol cargado elásticamente), movida a contacto con el émbolo buzo, moviendo el émbolo buzo de modo que entregue la composición al menos a una bolsa periodontal.

## 5 Breve Descripción de los Dibujos

La atención se dirige ahora a las figuras de los dibujos, donde números de referencia o caracteres similares indican componentes correspondientes o similares. En los dibujos:

La fig. 1 es una vista lateral del aparato descrito aquí;

La fig. 2 es una vista en sección transversal del manguito de la fig. 1 con el resto del dedo eliminado;

10 La fig. 3 es una vista en sección transversal del árbol y los componentes asociados de la fig. 1;

La fig. 4 es una vista superior del cartucho de la fig. 1;

La fig. 5A es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 5-5 del cartucho de la fig. 4 con el émbolo en una primera posición;

15 La fig. 5B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 5-5 del cartucho de la fig. 4 con el émbolo en una segunda posición;

La fig. 5C es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 5-5 del cartucho de la fig. 4 con el émbolo en una primera posición pero faltando el capuchón y retirada la composición;

La fig. 6 es una vista en perspectiva del émbolo del aparato;

La fig. 7 es una vista en sección transversal del émbolo del aparato;

20 La fig. 8 es una vista posterior del émbolo del aparato;

La fig. 9 es una vista en sección transversal del segmento de extremidad del émbolo de la fig. 7;

La fig. 10 es una vista en perspectiva de un cilindro de cartucho alternativo para el aparato de la fig. 1;

La fig. 11 es una vista en sección transversal del cilindro de cartucho de la fig. 10;

Las figs. 12-14 son vistas en perspectivas que detallan la operación del aparato de la fig. 1;

25 La fig. 15 es una vista en sección transversal del aparato de la fig. 1 con el cartucho en la posición bloqueada;

Las figs. 16A y 16B son vistas en perspectiva de la punta del aparato de la fig. 1 durante la operación del aparato de la fig. 1;

La fig. 17 es una vista en perspectiva del cartucho con una punta aplanada del aparato de la fig. 1 entrando en una bolsa periodontal en operación;

30 La fig. 18 es una vista de la punta del cartucho en una bolsa periodontal, con la punta exagerada para ilustrar la operación del aparato de la fig. 1;

La fig. 19 es una operación alternativa para el cartucho del aparato de la fig. 1, donde la punta es deformada al hacer contacto con los dientes o tejidos que los rodean; y

35 La fig. 20 es una vista en sección transversal del aparato de la fig. 1 con el cartucho desbloqueado para su retirada del mango.

## Descripción Detallada de los Dibujos

40 La fig. 1 muestra un aparato 20 formado por un mango o empuñadura 22 y un cartucho 24 que se conecta al mango 22 y puede ser separado del mismo. El cartucho 24 es desechable típicamente, y por ejemplo, es cargado previamente con una composición o sustancia, por ejemplo, un agente o agentes terapéuticos o similares, como se ha detallado a continuación. Aunque se ha mostrado un solo cartucho 24, este cartucho 24 es solamente ejemplar, ya que son utilizados típicamente múltiples cartuchos uno después de otro en un procedimiento típico, cuando el agente terapéutico de cada cartucho resulta agotado. El extremo del cartucho 24 está cubierto típicamente por un capuchón (o miembro de cubierta) 30 (típicamente con un anillo periférico 31 para facilitar el agarre por el odontólogo) u otro miembro de cierre, típicamente en una aplicación por fricción, que mantiene la integridad de la composición en el cartucho 24 hasta su uso real, cuando

éste capuchón 30 es retirado.

El mango 22 es de una configuración y dimensiones similar a otros instrumentos dentales. El mango 22 está formado de un manguito 40, con un agarre 42 para los dedos que lo rodea. Un anillo 44 para el dedo pulgar, conectado a un árbol 46 cargado elásticamente, se extiende desde el manguito 40, con él árbol 46 sujeto en su sitio por un elemento de tuerca 48, que incluye una parte roscada 50 (fig. 3) que conecta con una parte roscada 51 correspondientemente (fig. 2) en la pared interior 52 (fig. 2) del manguito 40. El elemento de tuerca 48, en una parte proximal 48a (fig. 3), incluye una superficie exterior 54 rugosa, estriada o ranurada, para ayudar al usuario en el agarre, cuando se desea abrir el mango 22.

Volviendo también a las figs. 2 y 3, el mango 22 está separado en el manguito 40 (fig. 2) y el árbol 46 y componentes asociados (fig. 3). El manguito 40 incluye un extremo proximal 60 y un extremo distal 61. El extremo proximal 60 incluye una parte roscada 51 a lo largo de su pared interior 52, para acomodar la parte roscada 50 correspondientemente sobre una parte intermedia 48b del elemento de tuerca 48. Moviéndose distalmente (en una dirección que se aleja del anillo de dedo 44), hay una sección 64 para acomodar el resorte 88 y su confinamiento o limitador proximal 86 y confinamiento o limitador distal 90, específicamente su cabeza 90a. Esta cámara 64 de sección elástica incluye una parte 66 de diámetro reducido, que sirve como una superficie de tope para la cabeza 90a del confinamiento distal 90, cuando el árbol 46 es empujado distalmente por el anillo 44 para el dedo pulgar.

El extremo distal 61 incluye una muesca (o hendidura) 70 en el extremo exterior 71 del manguito 40, para recibir una protuberancia correspondiente 130 (fig. 4) del cartucho 24, para impedir que el cartucho 24 gire en el manguito 40 (del mango 22) cuando el cartucho 24 (en particular, sus pestañas 128, véase fig. 4) es bloqueado en su lugar en el mango 22, como es detallado después. De manera proximal a esta muesca 70 hay una cámara 72 para acomodar las pestañas 128 del cartucho 24 cuando es empujado hacia fuera por el cuerpo 90b del confinamiento distal 90. La cámara 72 termina en una ranura 74 que se extiende típicamente de forma continua alrededor de la pared interior 52 del manguito 40. La ranura 74 es típicamente triangular en sus bordes 76, para acomodar los salientes 136 correspondientes (fig. 4) sobre las pestañas 128 (fig. 4) del cartucho 24, al producirse su asentamiento en ella, cuando el cartucho 24 es bloqueado en el mango 22.

Estos bordes triangulares 76 permiten la retirada del cartucho 24 del mango 22, ya que los salientes 136 de las pestañas 128 pueden deslizarse sobre estas superficies 76, permitiendo la liberación del cartucho 24, como se ha detallado a continuación. Una sección 80 para acomodar el cuerpo 90b del confinamiento distal 90 está entre la ranura 74 y la cámara elástica 64.

El árbol 46 se extiende (en la dirección distal) desde el anillo 44 para el dedo pulgar al extremo 84 del árbol (extremo distal). El elemento de tuerca 48, el confinamiento proximal 86, el resorte 88 y el confinamiento distal 90 (formado por una cabeza 90a y un cuerpo 90b) son todos toroidales y deslizables sobre el árbol 46. Cuando el elemento de tuerca 48 es unido al manguito 40 (de modo que sea fijado) en su operación normal, el miembro de tuerca 48, en su parte distal 48c, sirve como un confinamiento para el confinamiento proximal 86, cuando el árbol 46, típicamente mediante el anillo 44 para el dedo pulgar, es movido en la dirección proximal (hacia fuera con respecto al manguito 40). El árbol 46 incluye un anillo 92 que se extiende hacia fuera en su extremo distal 84. Este anillo 92, moldeado típicamente como parte del árbol 46, es fijado, y sirve para limitar el movimiento distal del confinamiento distal 90 para el resorte 88.

El mango 22 y todos los componentes del mismo, excepto el resorte 88, están hechos típicamente de materiales tales como metales y en particular aceros de grado quirúrgico, por ejemplo, Acero Inoxidable 303. El resorte 88 está hecho típicamente de metales tales como aceros de grado quirúrgico, y por ejemplo, aceros inoxidable distintos del Acero Inoxidable 303. Consiguientemente, el mango 22, incluyendo el resorte 88, es esterilizable y reutilizable. Los componentes del mango pueden ser hechos también mediante moldeo por inyección de resinas adecuadas.

Las figs. 4, 5A y 5B muestran el cartucho 24, como formado por un cilindro 100. El cilindro 100 tiene una parte de cuerpo 104 y una parte de tubo 106, en la que es ajustado un émbolo buzo 108, para el deslizamiento en el mismo. El émbolo buzo 108 incluye una cabeza 114 para su movimiento dentro de la parte de cuerpo del cilindro 100, y una cola 116, para su movimiento en la parte de tubo 106 del cilindro 100.

La parte de tubo 106 está típicamente inclinada, en un ángulo (H), que es por ejemplo, de aproximadamente 40 a 60 grados, y por ejemplo, en particular aproximadamente 50 grados, para proporcionar al odontólogo (clínico) un acceso fácil a las bolsas periodontales. El émbolo buzo 108, encerrado dentro del cilindro 100 está curvado de forma similar. Puede haber salientes 118 sobre la superficie exterior 119 del cilindro 100, para proporcionar una indicación táctil de un área de agarre para el cartucho 24.

La parte de cuerpo 104 es típicamente un segmento cilíndrico 120, con una parte 122 estrechada hacia dentro a la parte de tubo 106, y un collarín 124, en el extremo opuesto. Las pestañas 128 se extienden desde el collarín 124. El collarín 124 tiene un diámetro interior menor que el diámetro interior del manguito 40 (entre las paredes interiores 52a) del mango 22, extendiéndose este diámetro interior del collarín a un diámetro exterior que es mayor que este manguito, de tal manera que la superficie del collarín 124a hace tope con el borde 71 del manguito 40, de modo que limite el movimiento del

cartucho 24, y en particular, impida al segmento cilíndrico 120 moverse en el manguito 40 del mango 22. Por ejemplo, el diámetro exterior del collarín 124 es igual o ligeramente mayor que el diámetro exterior del manguito 40 del mango 22, de tal manera que el cartucho 24 y el mango están al ras a lo largo de sus superficies exteriores.

Una protuberancia 130 sobresale del collarín 124. Esta protuberancia 130 está conformada de manera correspondiente, por ejemplo, semicircular aquí, con respecto a la muesca 70 en el mango 22, para asentarse en ella, para impedir la rotación del cartucho 24. Esta protuberancia 130 podría ser también de cualquier otra forma prevista que se asiente en la muesca 70, conformada de manera correspondiente típicamente, de tal modo que el asentamiento impedirá la rotación del cartucho 24. La protuberancia 130 está por ejemplo, posicionada aproximadamente a 180 grados con respecto a la curva de la parte de tubo 106, para facilidad de acceso a la bolsa periodontal por el odontólogo. Sin embargo, cualquier otro posicionamiento es también adecuado.

Las pestañas 128 se extienden desde el collarín 124. Estas pestañas 128, basadas en la elasticidad del material del cilindro 100, son flexibles, y están diseñadas para moverse radialmente hacia afuera y hacia adentro. Los salientes 136 se extienden desde las superficies exteriores 128a de cada una de las pestañas 128. Estos salientes 136 son típicamente redondeados (pero podrían ser también triangulares o de cualquier otra forma que permita el deslizamiento fácilmente hacia fuera de las ranuras 74) y configurado para asentarse en la ranura 74 del mango 22, de modo que creen una aplicación de bloqueo del cartucho 24 en el mango 22. Aquí, por ejemplo, se han mostrado cuatro pestañas 128 en una orientación cilíndrica (redondeada), para corresponder en forma con el manguito 40 y el cuerpo de confinamiento distal 90b del mango 22. Sin embargo, cualquier número de pestañas 128 es adecuado, siempre que se pueda conseguir la aplicación de bloqueo del cartucho 24 en el mango 22.

Volviendo también a la fig. 5C, la parte de tubo 106 termina en una punta 140, que se estrecha hacia adentro. Este estrechamiento hacia adentro (distalmente) proporciona a la punta 140 con un grosor de pared interior 142 reducido, permitiendo que la punta 140, con su abertura 146 inicialmente circular y forma cilíndrica, cambie de geometría, y se aplane, de tal manera la abertura 146 y la punta 140 se deformen, típicamente a una forma ovalada (en sección transversal) y así, aplane la punta 140. Este cambio de geometría es hecho por manipulación manual por el odontólogo (antes de utilizar) o en contacto con un diente u otro tejido. Este aplanamiento proporciona mayor accesibilidad y maniobrabilidad de la punta 140 en la bolsa periodontal, como se ha detallado a continuación.

La parte de tubo 106 incluye un saliente de anillo 150 próximo a la punta 140 que sirve en la retención por fricción del capuchón 30 en la parte de tubo 106 (sobre la punta 140), antes de su retirada, cuando se desea el uso del cartucho 24.

Una cantidad de una composición 154 es colocada típicamente (precargada) en la punta 120 (y si es necesario en la parte de tubo 106). Esta composición es típicamente una composición particular, tal como una composición de micropartículas secas en una cantidad de tratamiento suficiente. Por ejemplo, la composición puede ser de microesferas de Hidrocloruro de minociclina (HCl) ARESTIN™, de OraPharma Inc., 732 Lewis Drive, Warminster, PA 18974, por ejemplo, en dosis de 1 mg, o tales composiciones como se ha descrito en las Patentes Norteamericanas N° 5.000.886, N° 5.143.661, N° 5.236.355, N° 5.366.733, N° 5.500.228 y N° 5.622.498. Estas composiciones pueden ser dispersadas en matrices de polímeros biocompatibles y biodegradables, de acuerdo con la descripción de la Patente Norteamericana N° 5.622.498.

Por ejemplo, las composiciones de micropartículas secas pueden incluir agentes terapéuticos, tales como agentes antibacterianos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agente inmunosupresores, agentes inmunoestimulantes, desensibilizantes dentales, agentes enmascarados del olor, reactivos inmunes, anestésicos, antisépticos, agentes nutricionales, antioxidantes, lipo-polisacáridos, agentes complejos, peróxidos, factores de crecimiento de tejido, o mezclas de los mismos. El agente terapéutico podría tener también actividad antibiótica.

Agentes terapéuticos ejemplares pueden ser antibióticos tales como la tetraciclina, una sal de una tetraciclina farmacéuticamente aceptable, hidratos de una tetraciclina e hidratos de una sal de una tetraciclina farmacéuticamente aceptable. Las tetraciclinas pueden ser doxiciclina, una sal de doxiciclina farmacéuticamente aceptable, hidratos de doxiciclina e hidratos de una sal de doxiciclina farmacéuticamente aceptable. También, la tetraciclina puede ser minociclina, una sal de minociclina farmacéuticamente aceptable, hidratos de minociclina e hidratos de sal de minociclina farmacéuticamente aceptable.

Estos agentes terapéuticos ejemplares están en forma de partículas y en particular, particular secas. Pueden oscilar típicamente desde aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 50 partes en peso por 100 partes en peso de las partículas o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 partes en peso por 100 partes en peso de las partículas, o más particularmente de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 40 partes en peso por 100 partes en peso de las partículas.

Por ejemplo, polímeros para las matrices antes mencionadas pueden incluir poliglicolida, poli(l-lactida), poli(dl) lactida, poli(glicolida-co-lactida), poli(glicolida-co-dl lactida), poli(ácido alfa hidroxibutírico, poli(ortoésteres), poli(p-dioxanona) y mezclas de ellos. Los polímeros pueden ser también bloques de copolímeros de poliglicolida, carbonato de trimetileno y óxido de polietileno. Estos polímeros pueden ser también de tal manera que se vuelven pegajosos en contacto con agua.

Las partículas antes mencionadas de composiciones de partículas que incluyen agentes terapéuticos, pueden por ejemplo, tener partículas con diámetros que oscilan desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 micras, y específicamente, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 200 micras, y más específicamente, desde aproximadamente 30 a aproximadamente 120 micras.

El cilindro 100 del cartucho 24 es de, por ejemplo, como una unidad integral de, por ejemplo, polímeros, tales como homopolímeros o copolímeros de olefina o mezclas de los mismos, tales como polipropileno (por ejemplo, Polipropileno MONTELL PD-626), o polietileno. Esta típicamente formado por técnicas tales como moldeo por inyección o similar. El curvado (curvado) de la parte de tubo 106 es realizado en una operación separada, después del moldeo por inyección. El capuchón 30 es típicamente de un material polimérico tal como polipropileno, y puede ser coloreado, de modo que puede ser fácilmente diferenciado de la parte de tubo 106.

El émbolo buzo 108 es encerrado dentro del cilindro 100, en una aplicación estrecha por fricción pero deslizable. La fig. 5A detalla el émbolo buzo 108 en una primera posición, antes de ser utilizado, mientras que la fig. 5B detalla el émbolo buzo 108 en una segunda posición o posición posterior al uso (después de que el émbolo buzo 108 haya sido empujado su distancia requerida por el árbol 46 del mango 22, como se ha detallado a continuación). La parte 122 estrechada hacia dentro de la sección cilíndrica sirve como un límite de desplazamiento para el émbolo buzo 108.

Volviendo a las figs. 6-9, el émbolo buzo 108 está mostrado en detalle. En estas figuras, el émbolo buzo 108 se ha mostrado recto y no curvado o inclinado. Esto es con propósitos de descripción, ya que el émbolo buzo 108, cuando es cargado en el cilindro 100 se adaptará a la forma del cilindro 100.

Las partes de cabeza 114 y de la cola 116 del émbolo buzo 108 están configuradas de manera correspondiente con respecto a las partes de cuerpo 104 y de tubo 106 del cilindro 100, donde residen.

Volviendo también a la fig. 8, la parte de cabeza 114 está formada de tiras 166, típicamente con una superficie exterior distal discontinua 166a, 166b. Estas tiras 166 se extienden desde un núcleo 168, que tiene una superficie central 170, típicamente al ras con las superficies exteriores proximales 166c de las tiras 166. Esta superficie central 170 es una superficie de contacto para el extremo distal 84 del árbol 46, que hace tope cuando se desea el movimiento del émbolo buzo 108 para liberar la composición 154. La parte de cabeza 114 se ajusta deslizablemente en la parte de cuerpo 104 del cilindro 100, descansando libremente en ella. Las tiras 166 impiden una desalineación basta de la superficie central 170 y del extremo distal 84 del árbol 46. Un segmento truncado 174 de la parte de cabeza 114 sirve como límite de desplazamiento para el émbolo buzo 108 en la parte de cuerpo 104 del cilindro 100, cuando la parte de cabeza 114 es empujada (distalmente) por el extremo distal 84 del árbol 46.

La parte de cola 116 se extiende desde el segmento truncado 174. La parte de cola 116 incluye un primer segmento 176, un segmento intermedio 178 y un segmento final 180 (segmento de extremidad distal). El primer segmento 176 es estrechado y engrosado, por ejemplo, para tener un diámetro exterior que proporciona al émbolo buzo 108 resistencia mecánica al tiempo que evita la tendencia a curvarse (arquearse) o plegarse si una excesiva presión es aplicada por el extremo distal del árbol 84 del árbol 46 del mango 22. El segmento intermedio 178 es de un diámetro menor o igual que el del primer segmento 176.

El segmento final 180 está estrechado hacia afuera (distalmente) a una superficie de borde 182, como se ha mostrado en la fig. 9. Esta superficie de borde 182 es típicamente de un diámetro mayor, de modo típico ligeramente mayor, que el diámetro interior de la punta 140, de tal manera que contacta con las paredes interiores 142 de la punta 140. Este contacto, es típicamente un ajuste de interferencia, para proporcionar el ajuste por fricción necesario para retener el émbolo buzo 108 en el cilindro 100, al tiempo que permite que el émbolo buzo 108 deslice en el cilindro 100. Permite también que la composición 154 sea limpiada de forma limpia de las paredes interiores 142 de la punta 140, de tal manera que la composición es empujada (distalmente) fuera de la punta 140 (a través de la abertura 146) a la zona de tratamiento, impidiendo que la composición 154 se mueva hacia atrás (proximalmente) en la parte de tubo 106, o impidiendo alternativamente que la composición se mueva entre el segmento final 180 y las paredes interiores 142 dando lugar a que el émbolo buzo 108 se atasque.

El émbolo buzo 108 es típicamente un miembro integral, y está fabricado de materiales tales como polímeros, por ejemplo, homopolímeros de olefina, copolímeros de olefina, y policarbonato (por ejemplo, 2458-1117-Policarbonato de Bayer®). El émbolo buzo 108 es formado por técnicas tales como moldeo por inyección o similar. El émbolo buzo 108 es típicamente de un polímero diferente que los polímeros para el cartucho 24, de modo que proporcione al émbolo buzo 108 con la capacidad de moverse de manera amovible entre la primera (fig. 5A) y segunda (fig. 5B) posiciones antes mencionadas.

Las figs. 10 y 11 muestran una realización alternativa del cartucho 224, en particular la parte de cilindro 100' (el émbolo no se ha mostrado). Esta realización es similar en todos los aspectos al cartucho 24 detallado antes, excepto en que la parte de tubo 106' (similar a la parte de tubo 106) y el émbolo correspondiente son rectos y no curvados. Todos los demás aspectos de construcción y disposición de componentes son similares a los detallados antes y están así, numerados de forma similar.

Las figs. 12-20 detallan operaciones ejemplares del aparato 20. Inicialmente, como se ha mostrado en la fig. 12, múltiples cartuchos 24, por ejemplo doce, son empaquetados en una bandeja 300. La bandeja 300 con cartuchos 24 es empaquetada de manera típica con desecante en una bolsa de estratificado de lámina termosellado que se puede liberar (no mostrada). El estratificado de lámina por ejemplo, puede ser un aluminio u otro estratificado de lámina de acuerdo con el estratificado de lámina descrito en la Patente Norteamericana N° 5.622.498. Las micropartículas en cada cartucho 24 pueden ser proporcionadas en forma estéril por técnicas de fabricación asépticas o por esterilización terminal, por ejemplo, por radiación gamma, después de ser cargadas en los respectivos cartuchos 24 y empaquetadas en una bolsa.

Una primera mano 302 del odontólogo agarra la bandeja 300, mientras una segunda mano 304 agarra el mango 22. Un cartucho 24 es retirado continuación de la bandeja 300, y movido en la dirección de la flecha 306 hacia el mango 22, como se ha mostrado en la fig. 13. El movimiento en la dirección de la flecha 306 continúa hasta el cartucho 24 entra en el manguito 40 del mango 22, que define el aparato 20 y lo bloquea in situ, como se ha mostrado en la fig. 14. El mango 22 reposa ahora confortablemente en la mano 304 del odontólogo con el pulgar 310 extendiéndose a través del anillo para el dedo pulgar y los dedos 312 sobre la empuñadura 42 para dedos para maniobrar adecuadamente. El capuchón 30 ha sido retirado ahora.

Volviendo a la fig. 15, el bloqueo del cartucho 24 en el manguito 40 está mostrado en detalle. Aquí, el cartucho 24 ha sido empujado de forma proximal, cuando el mango 22 permanece en reposo, cuando el anillo 44 para el dedo pulgar está a la distancia de reposo D del manguito 40. El empuje hacia adentro o proximal del cartucho 24 hace que las pestañas 128 hagan tope con el cuerpo 90b del confinamiento distal 90, por lo que las pestañas 128 se extienden radialmente hacia afuera. El movimiento hacia adentro continúa, hasta que la protuberancia 130 se asienta en la muesca 70 (el movimiento hacia adentro es hecho con la protuberancia 130 y la muesca en alineación) y los salientes 136 se aplican a la ranura 74. Esto es notado de forma típica táctilmente del mismo modo que puede ser detectado un "clic" sonoro.

Adicionalmente, el émbolo buzo 108 se alinea con el extremo 84 de árbol, por lo que el extremo 84 del árbol contacta con la superficie central 170. El émbolo buzo 108 está en la primera posición, como se ha mostrado en la fig. 5A. A lo largo de este proceso de unión, la resistencia distal es proporcionada por el resorte 88. El bloqueo del cartucho 24 es completado, cuando la protuberancia 130 se asienta en la muesca 70, el collarín 124 está próximo o hace tope con el borde 71 del manguito 40, y los salientes 136 de las pestañas 128 están asentados en la ranura 74.

La punta 140, con la composición 154 en ella, está en su geometría normal o de reposo, con una abertura y sección transversal circular o sustancialmente circular, como se ha mostrado en la fig. 16A. El odontólogo puede deformar ahora manualmente la punta 140, aplanándola típicamente con un instrumento. Este aplanamiento da como resultado que la abertura 146 y la punta 140 tienen forma ovalada o aplanada (y geometría), como se ha mostrado en la fig. 16B.

El odontólogo, familiarizado con los dispositivos de mango con anillo para el dedo pulgar, puede maniobrar ahora el aparato 20, en particular la punta 140 de la parte de tubo 106 del cartucho 24 del aparato 20 a la bolsa periodontal 320, entre el diente 322 y la encía 324, como se ha mostrado en la fig. 17. Aquí, la punta 140, que está ahora aplanada, puede ser maniobrada en profundidad en la bolsa periodontal 320 (para enfatizar, siendo la marca etiquetada como P), entre el diente 322 y la encía 324.

En la fig. 18, la composición 154 puede ahora ser liberada a la bolsa. Aquí, volviendo también fig. 15, el anillo 44 para el dedo pulgar es movido distalmente (hacia el manguito 40), de tal manera que el árbol 46 y la punta distal 84 del mismo se mueven distalmente, forzando al émbolo buzo 108 distalmente, en último término a la segunda posición mostrada en la fig. 5B, para forzar que la composición 154 salga de la punta 140 a través de la abertura 146 y a la bolsa 320.

Alternativamente, volviendo a la fig. 16A y su descripción adjunta, el odontólogo puede maniobrar el aparato 20 de modo que haga tope con el diente 322 o encía 324, como se ha mostrado en la fig. 19. Este tope, acoplado típicamente con el movimiento a la bolsa periodontal 320 provocará que la punta 140 se deforme, resultando más plana, para alcanzar más profundidad en la bolsa periodontal 320 (más allá de la marca etiquetada P), como se ha mostrado en la fig. 17. El proceso continúa, como se ha descrito para las figs. 17 y 18 anteriormente.

Volviendo a la fig. 18, para ambas operaciones, con el cartucho 24, y en particular con la punta 140, vaciada totalmente de composición 154, el aparato 20 es manipulado, de tal manera que el cartucho es retirado de la bolsa periodontal 320, en la dirección de la flecha 330.

La atención se dirige ahora a la fig. 20. Aquí, el cartucho 24 ha sido vaciado totalmente cuando el émbolo buzo 108 está en la segunda posición, como se ha mostrado en la fig. 5B anteriormente. El resorte 88 ha hecho que el extremo distal 84 y el árbol 46 se muevan fuera del contacto con la superficie central 170 del émbolo buzo 108, cuando el extremo distal 84 se mueve de forma proximal hacia el anillo 44 para el dedo pulgar, y se vuelve a la posición de reposo del mango 22.

El anillo 44 para el dedo pulgar es estirado de forma proximal (separándolo del manguito 40), en una distancia D más una distancia adicional n, expresada como  $D + n$ . El resorte 88 es comprimido, cuando esta tracción proximal separa el cuerpo 90b del confinamiento distal 90 del contacto de tope con las pestañas 128, permitiéndolas retroceder elásticamente,



- moviéndolas radialmente hacia dentro, a sus posiciones de reposo o normal. Los salientes 136 de las pestañas 128 no se asientan ya en la ranura 74, sino que se extienden ligeramente en la ranura 74. Esto permite la retirada manual fácil del cartucho 24 del mango 22, mientras el cartucho 24 retenido en aplicación con el mango 22, debe apuntarse el mango 22 hacia abajo, así el cartucho 24 permanece dentro y no se desprende del mango 22. Esta facilidad de retirada es conseguida cuando los bordes redondeados de los salientes 136, acoplados con los bordes triangulares 76 de la ranura 74, permiten que el cartucho 24 sea fácilmente estirado hacia fuera del manguito 40 con una fuerza mínima. Una vez que el cartucho 24 es retirado del mango 22, el proceso puede ser repetido con cartuchos adicionales durante el tiempo que se desee.
- El presente invento proporciona así un aparato para dispensar al menos un material a una bolsa periodontal, como se ha descrito en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones dependientes 2 a 14.
- El aparato del invento puede, adicionalmente, incluir una o más de las siguientes características:
- Las partículas secas pueden comprender al menos un agente terapéutico.
- Las partículas secas pueden comprender una cantidad efectiva de al menos un agente terapéutico, siendo dispersado el agente terapéutico en una matriz seca que comprende un polímero biocompatible y biodegradable.
- El agente terapéutico puede ser seleccionado del grupo que consiste de un antibacteriano, un antibiótico, un agente antifúngico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor, un agente inmunoestimulador, un desensibilizante dental, un agente enmascarador del olor, un reactivo inmune, un anestésico, un antiséptico, un agente nutricional, un antioxidante, un complejo lipo-polisacárido, un peróxido, un factor de crecimiento de tejido, o mezclas de los mismos.
- El agente terapéutico puede tener actividad antibiótica.
- El agente terapéutico puede comprender un antibiótico seleccionado del grupo que consiste de una tetraciclina, una sal de una tetraciclina farmacéuticamente aceptable, hidratos de una tetraciclina e hidratos de una sal de una tetraciclina farmacéuticamente aceptable.
- La tetraciclina puede ser seleccionada del grupo que consiste de doxiciclina, una sal de una doxiciclina farmacéuticamente aceptable, hidratos de una doxiciclina e hidratos de una sal de una doxiciclina farmacéuticamente aceptable.
- La tetraciclina puede ser seleccionada del grupo que consiste de minociclina, una sal de una minociclina farmacéuticamente aceptable, hidratos de una minociclina e hidratos de una sal de una minociclina farmacéuticamente aceptable.
- El agente terapéutico puede comprender desde aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 50 partes en peso por 100 partes en peso de las partículas.
- El polímero biocompatible y biodegradable puede ser seleccionado del grupo que consiste de poliglicolida, poli(l-lactida), poli(dl) lactida, poli (glicolida-co-lactida), poli (glicolida-co-dl lactida), poli (ácido alfa hidroxibutírico, poli(ortoésteres), poli (p-dioxanona) y mezclas de ellos.
- El polímero biocompatible y biodegradable puede comprender un copolímero de bloque de poliglicolida, carbonato de trimetileno y óxido de polietileno
- El polímero biocompatible y biodegradable puede resultar pegajoso en contacto con agua.
- Las partículas pueden tener un diámetro de desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 micras.
- Las micropartículas pueden tener un diámetro de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 200 micras.
- Las micropartículas pueden tener un diámetro de desde aproximadamente 30 a aproximadamente 120 micras.
- El agente terapéutico puede comprender desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 partes en peso por 100 partes en peso de las partículas.
- El agente terapéutico puede comprender desde aproximadamente 5 a aproximadamente 40 partes en peso por 100 partes en peso de las partículas.
- El cilindro puede comprender un polímero seleccionado del grupo que consiste de homopolímeros de olefina, copolímeros de olefina y mezclas de ellos.
- El émbolo buzo puede comprender un polímero seleccionado del grupo que consiste de homopolímeros de olefina, copolímeros de olefina y policarbonatos.

El homopolímero o copolímero de olefina puede comprender un polímero seleccionado del grupo consistente de polietileno y polipropileno.

El agente terapéutico al menos puede incluir hidrocloruro de minociclina.

- 5 El aparato puede comprender adicionalmente un cierre que se puede retirar configurado para cubrir al menos una parte de la punta para mantener la integridad de las partículas secas.

El aparato del presente invento puede ser utilizado en un método para tratar enfermedades dentales que comprende:  
proporcionar el presente aparato en una forma que comprende:

un miembro de aplicación de fuerza adaptado para recibir un cilindro de cartucho;

un cartucho que comprende:

- 10 un cilindro que incluye una parte de cuerpo y una parte de tubo, extendiéndose la parte de tubo desde la parte de cuerpo e incluyendo una punta configurada para ser deformada al menos a una geometría diferente de su geometría inicial;

un émbolo buzo, estando al menos una parte del émbolo buzo alojada deslizablemente dentro del cilindro, estando el émbolo buzo configurado para entrar en contacto con una parte del miembro de aplicación de fuerza; y

una cantidad de partículas secas, estando al menos una parte de las partículas secas dentro de la punta;

- 15 atando el miembro de aplicación de fuerza en comunicación operativa con el cartucho;

deformando la punta a una geometría sustancialmente aplanada; y

moviendo la punta deformada al menos a una bolsa periodontal.

El método puede comprender adicionalmente entregar la composición al menos a una bolsa periodontal.

- 20 El método de entrega de la composición a la bolsa periodontal puede incluir, mover al menos una parte del miembro de aplicación de fuerza para mover el émbolo, y liberar la composición de la punta.

El método puede comprender deformar la punta manualmente.

El método puede comprender deformar la punta al hacer contacto con un diente u otro tejido.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Un aparato (20) para dispensar al menos un material a una bolsa periodontal, comprendiendo el aparato:  
un cilindro (100) que incluye una parte de cuerpo (104) y una parte de tubo (106), extendiéndose la parte de tubo (106) desde la parte de cuerpo (104) e incluyendo una punta (140) que comprende un grosor de pared interior (142);
- 5 un émbolo buzo (108), estando al menos una parte del émbolo buzo (108) alojada deslizablemente dentro del cilindro (100), estando el émbolo buzo (108) configurado para contactar con una parte de un miembro de aplicación de fuerza externa; y  
una cantidad de partículas secas, estando al menos una parte de las partículas secas dentro de la punta (140), caracterizado por que:
- 10 dicha punta (140) se estrecha distalmente de manera que dicho grosor de pared interior (142) es reducido por dicho estrechamiento, permitiendo por ello que dicha punta (140) sea deformada al menos a una geometría de sección transversal diferente de su geometría en sección transversal inicial; y  
la parte de cuerpo (104) incluye pestañas flexibles (128) para formar una aplicación de bloqueo temporal con al menos una parte de un miembro de aplicación de fuerza externa.
- 15 2.- El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que dicha parte de cuerpo (104) incluye al menos una protuberancia (130) para ser recibida en una hendidura (70) configurada de modo correspondiente en al menos una parte de un miembro de aplicación de fuerza externa para impedir que el cilindro (100) gire.
- 3.- El aparato (20) según la reivindicación 2, que comprende adicionalmente: un miembro de aplicación de fuerza externa.
- 4.- El aparato (20) según la reivindicación 3, en el que el miembro de aplicación de fuerza externa incluye un mango (22).
- 20 5.- El aparato (20) según la reivindicación 4, en el que el mango (22) incluye:  
un manguito (40) que incluye una hendidura (70) para aplicarse al menos a una protuberancia (130) del cilindro (100);  
un árbol (46) cargado elásticamente alojado al menos parcialmente dentro del manguito (40);  
estando el manguito (40) y el árbol (46) configurados para aplicarse al menos a una parte de cada una de las pestañas flexibles (128) de la parte de cuerpo (104) del cilindro (100).
- 25 6.- El aparato (20) según la reivindicación 5, en el que el árbol (46) cargado elásticamente incluye:  
un extremo proximal y un extremo distal (84); y  
un anillo para el dedo pulgar en el extremo proximal.
- 7.- El aparato (20) según la reivindicación 1 en el que la parte de cuerpo (104) del cilindro (100) comprende además un collarín (124) desde el cual se extienden las pestañas (128).
- 30 8.- El aparato (20) según la reivindicación 1, en el que las pestañas flexibles (128) están diseñadas para moverse hacia afuera y hacia adentro radialmente.
- 9.- El aparato (20) según cualquier reivindicación precedente, encerrado en un paquete.
- 10.- El aparato (20) según la reivindicación 9, en el que el paquete comprende una bolsa de estratificado de aluminio.
- 11.- El aparato (20) según la reivindicación 9, en el que el paquete es liberable.
- 35 12.- El aparato (20) según cualquier reivindicación precedente, encerrado en un paquete esterilizable.
- 13.- El aparato (20) según la reivindicación 12, en el que el paquete esterilizable comprende una bolsa de estratificado de aluminio.
- 14.- El aparato (20) según cualquier reivindicación precedente, en el que el cilindro (100) y el émbolo buzo (108) están formados de materiales esterilizables por radiación.

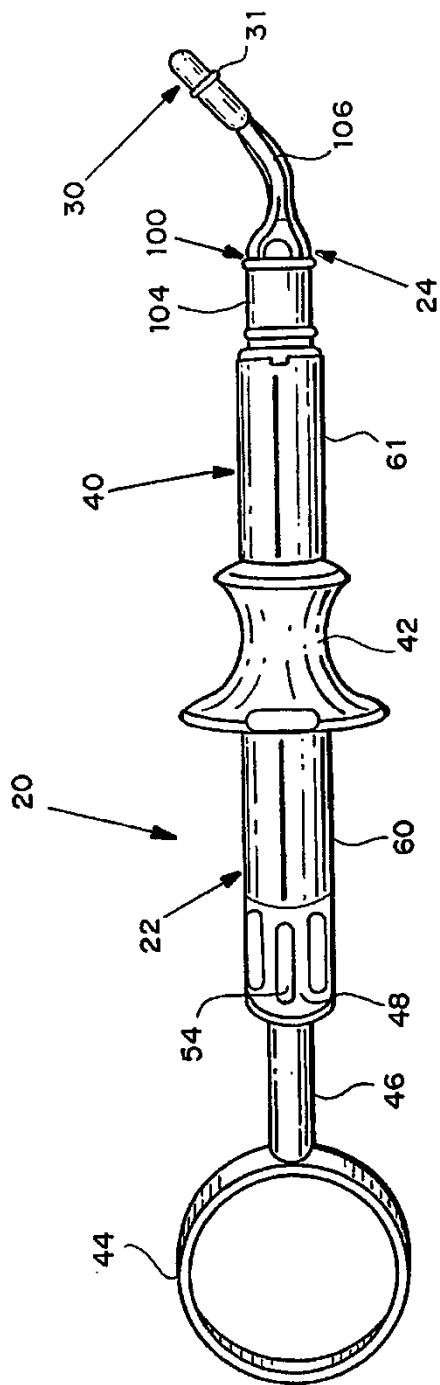
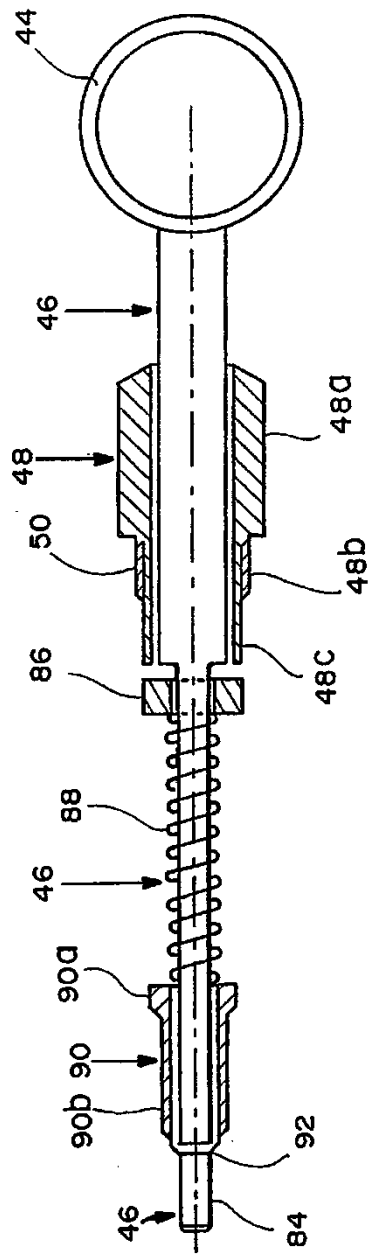
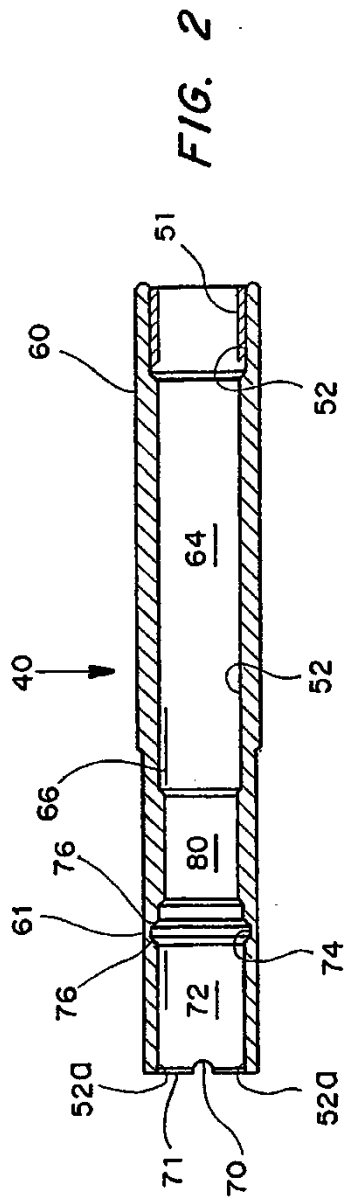
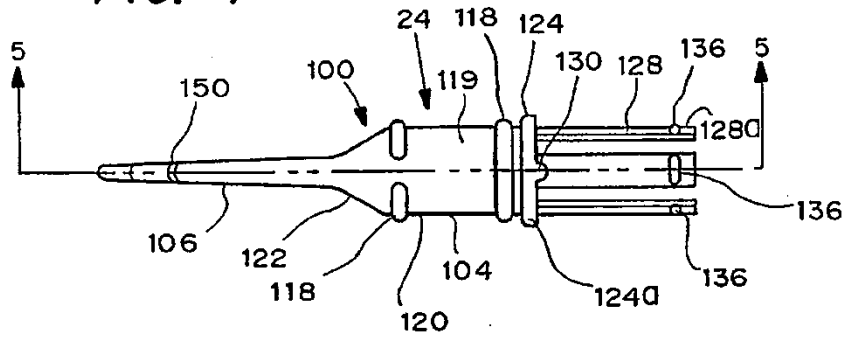


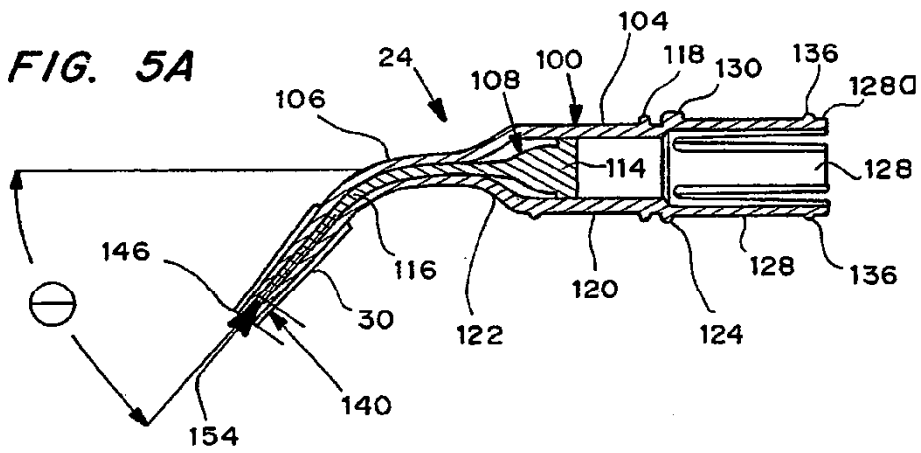
FIG. 1



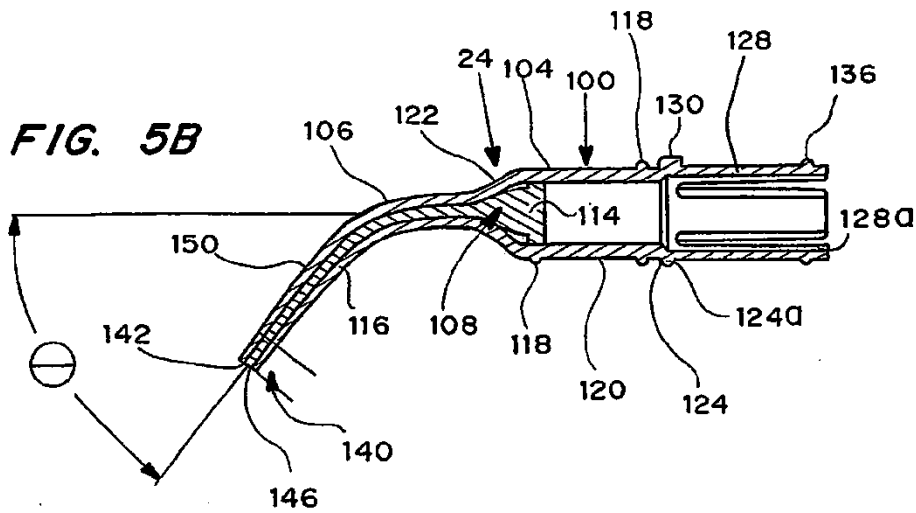
**FIG. 4**

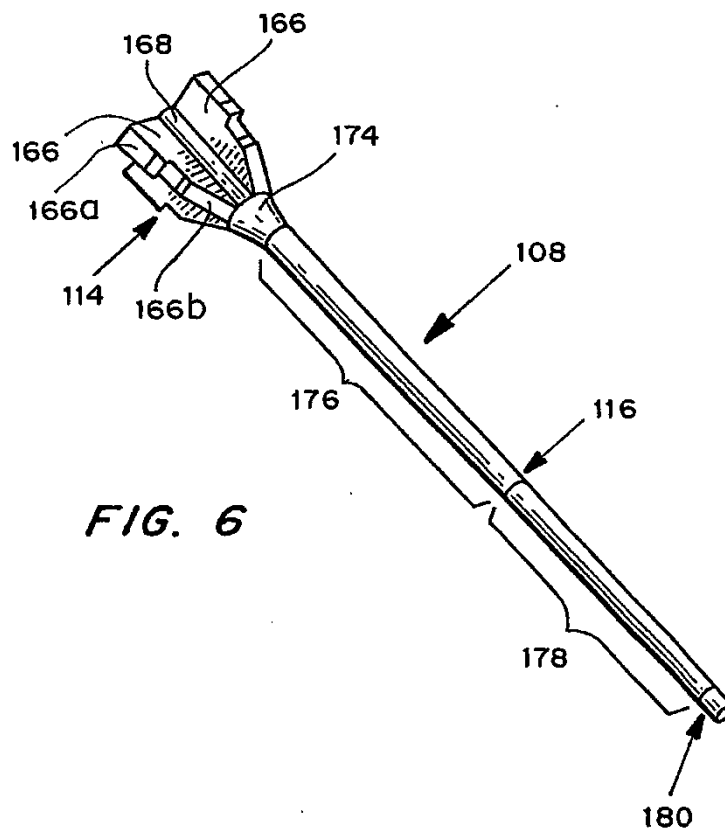
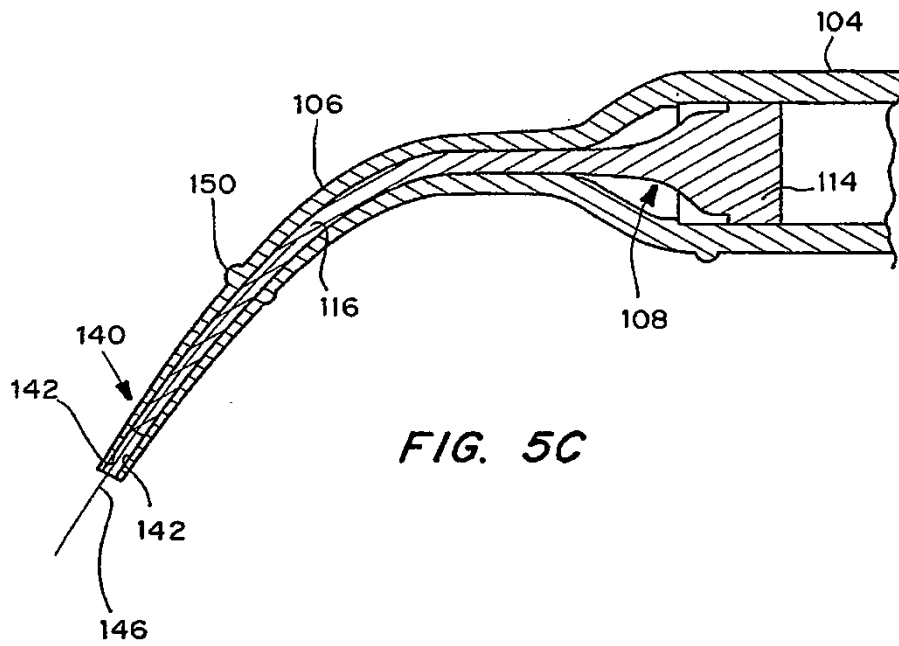


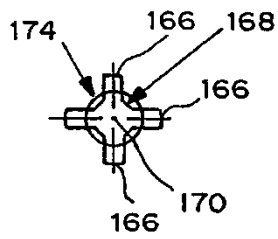
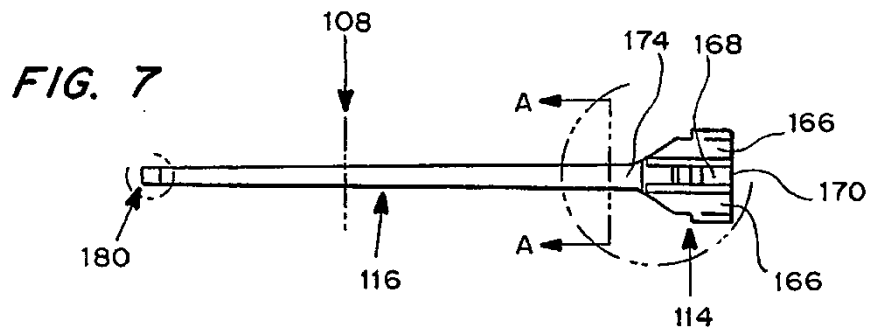
**FIG. 5A**



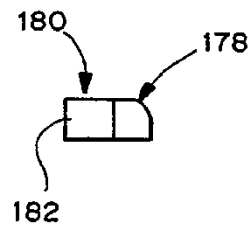
**FIG. 5B**



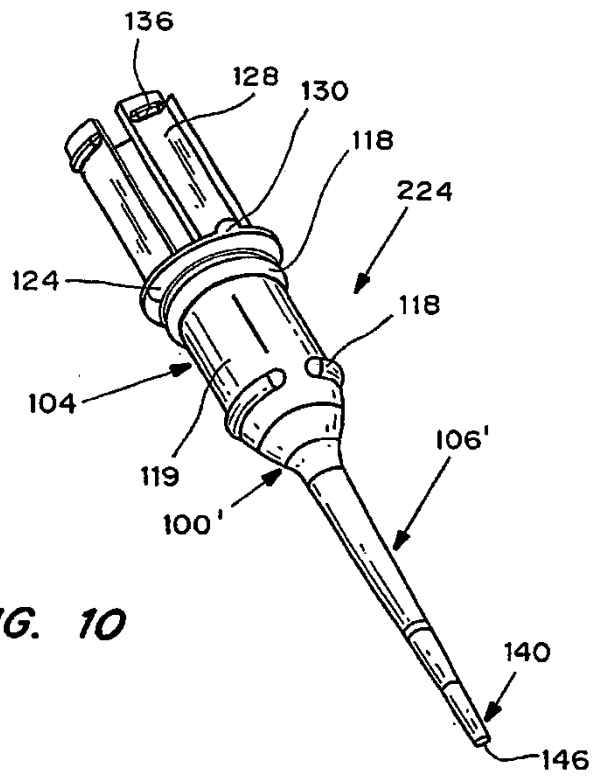




**FIG. 8**



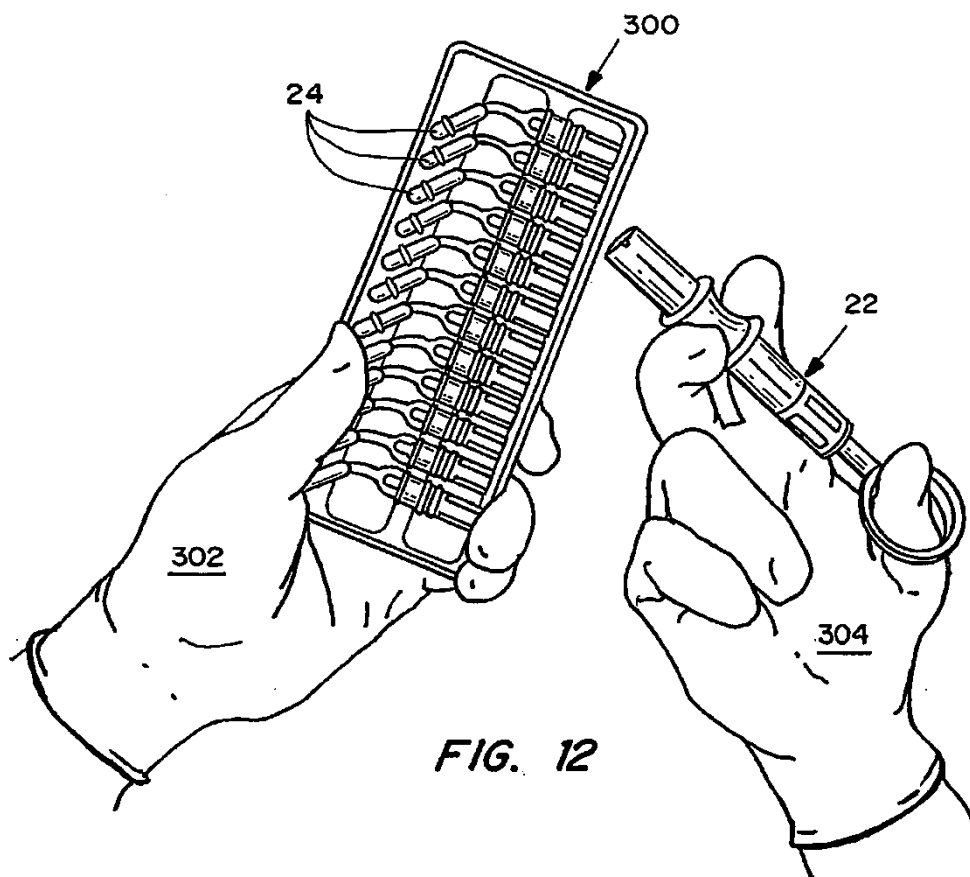
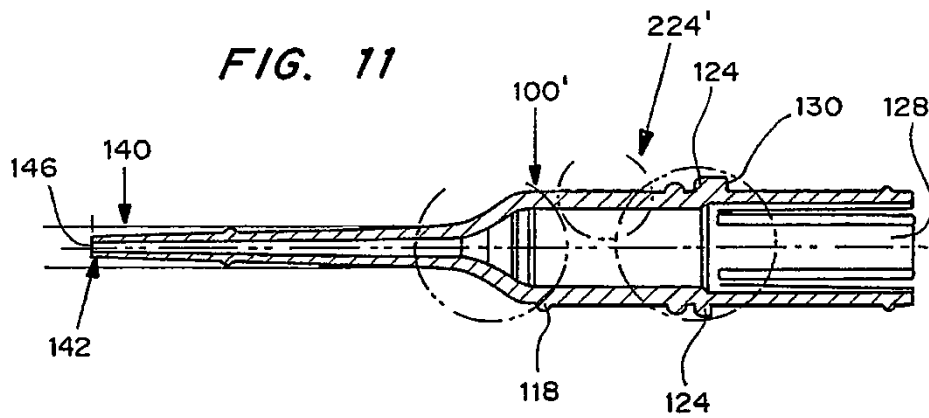
**FIG. 9**



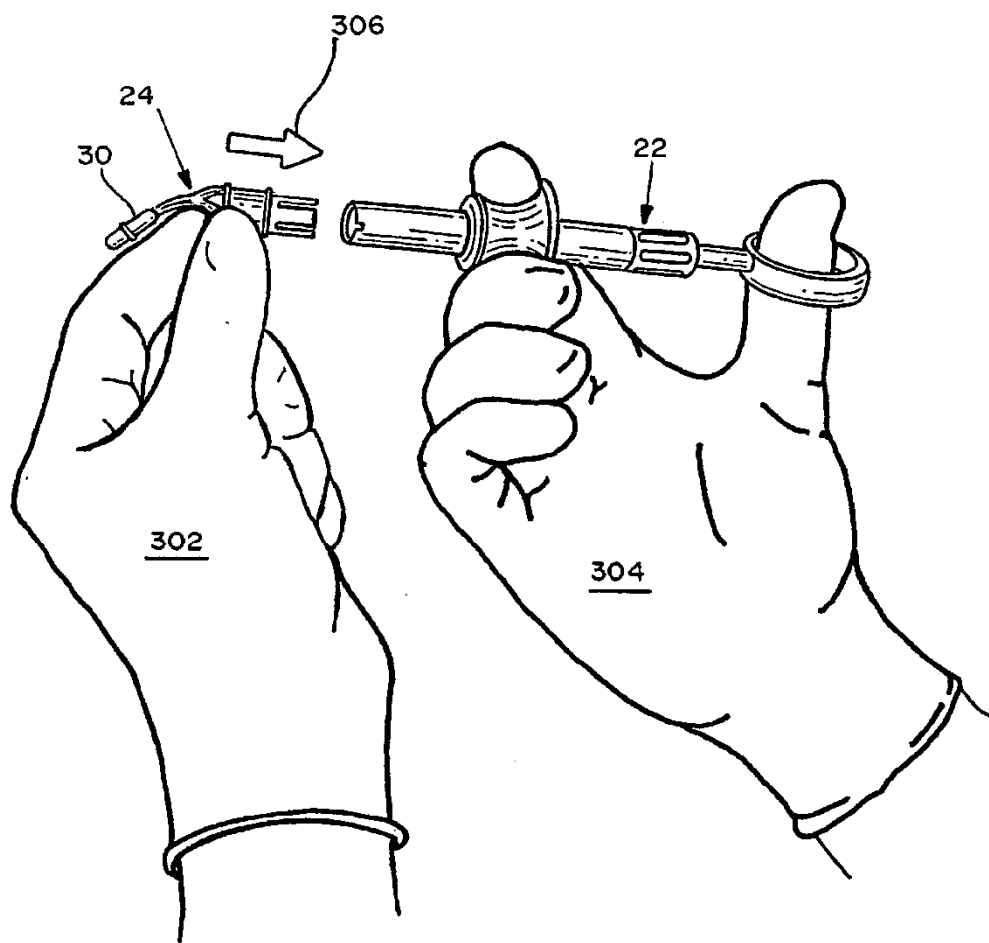
**FIG. 10**



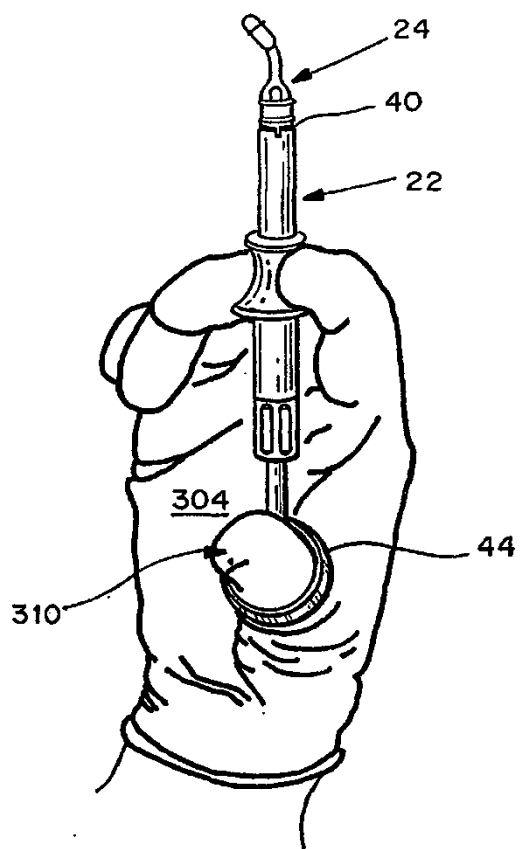
**FIG. 11**



**FIG. 12**

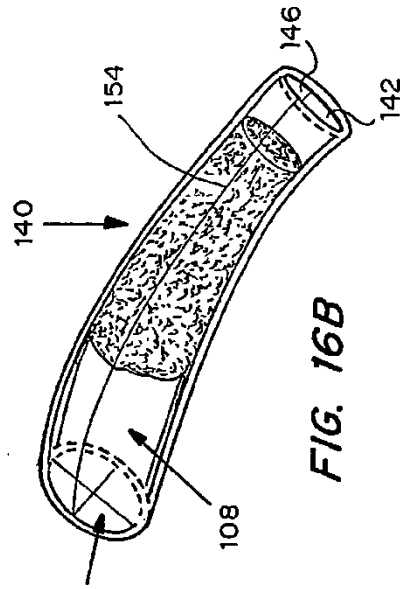
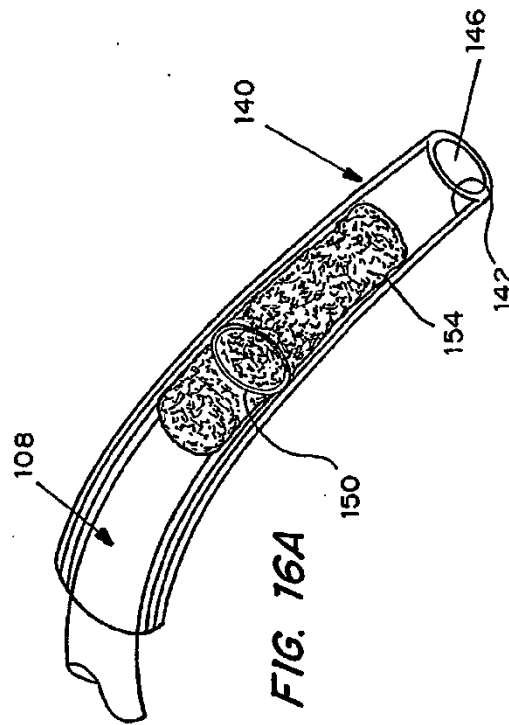
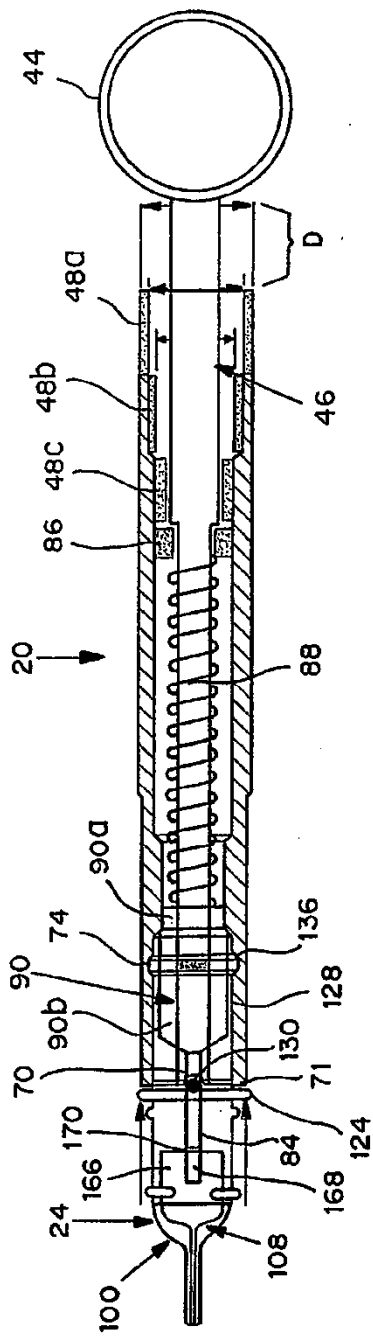


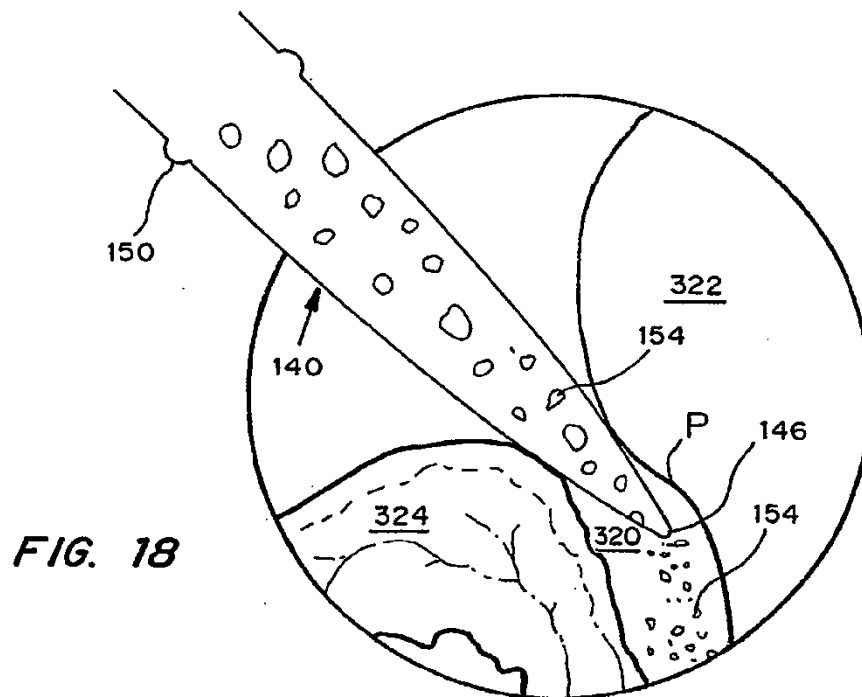
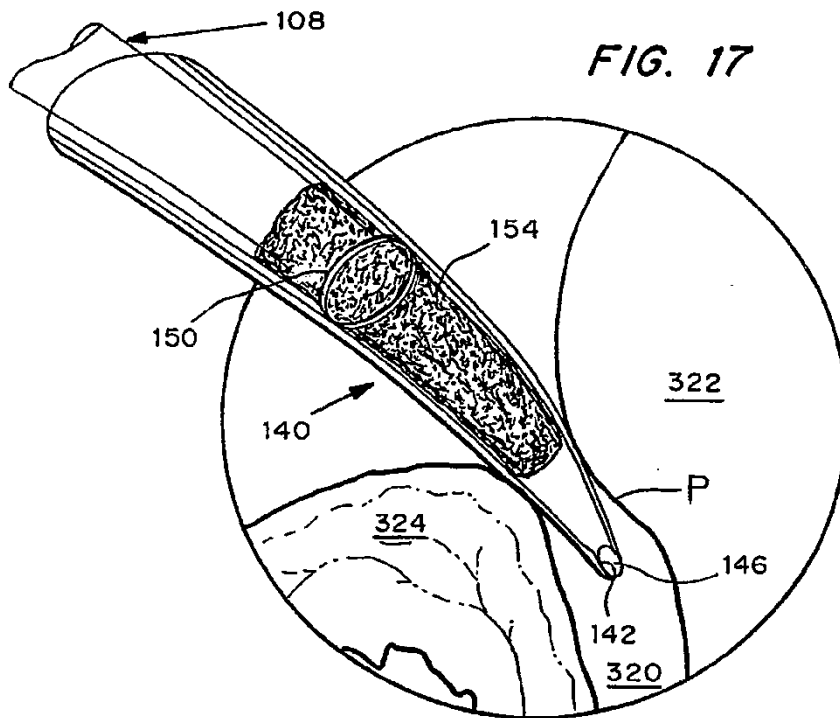
**FIG. 13**

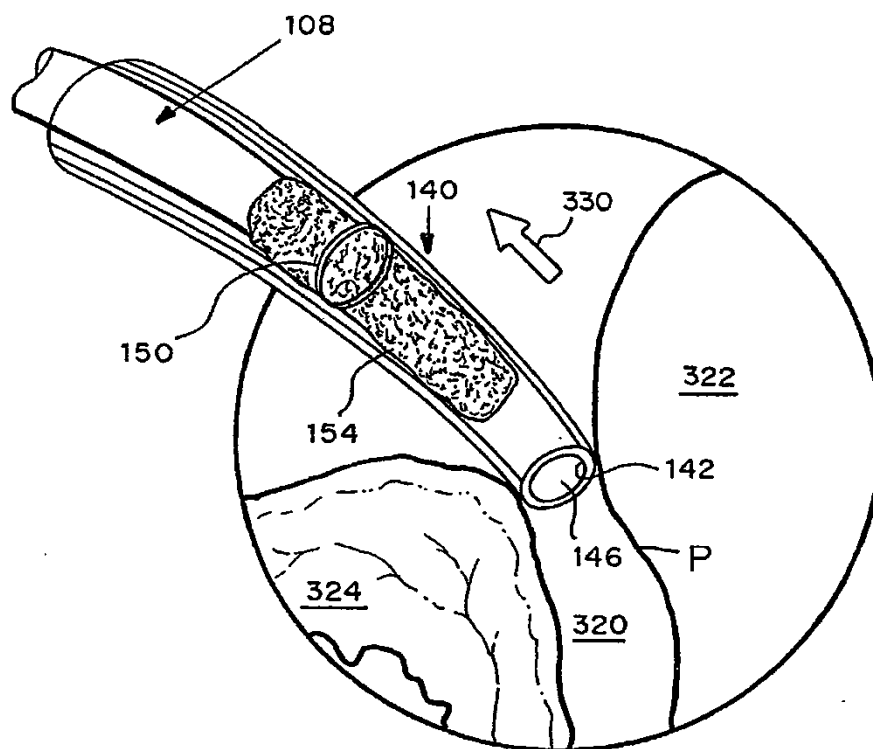


**FIG. 14**

FIG. 15







**FIG. 19**

