

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 895**

51 Int. Cl.:

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61B 17/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005 E 05814067 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1786506**

54 Título: **Método y dispositivo para la administración de una sustancia que incluye un revestimiento**

30 Prioridad:

**25.08.2004 US 925670**

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

**25.08.2014**

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)  
1 BECTON DRIVE  
FRANKLIN LAKES, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**LAURENT, PHILLIPE;  
MIKSZTA, JOHN A. y  
ALARCON, JASON B.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 487 895 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**

Método y dispositivo para la administración de una sustancia que incluye un revestimiento

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un dispositivo para someter a abrasión la piel.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La administración de sustancias al cuerpo a través de la piel ha sido típicamente invasiva, implicando agujas y jeringuillas para facilitar la inyección intradérmica (ID), intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Estos métodos pueden ser dolorosos para el individuo, requieren la habilidad de un profesional capacitado y producen a menudo sangrado. Se han realizado esfuerzos para superar estas desventajas utilizando dispositivos que someten a abrasión el estrato córneo; la capa externa delgada de células queratinizadas que tienen aproximadamente de 10 a 20 [mu]m de grosor. La sustancia bioactiva se administra a la epidermis viable expuesta.

Esta técnica evita la red nerviosa y deposita la sustancia bioactiva muy próxima a vasos sanguíneos y vasos linfáticos para la absorción y la administración de la sustancia por todo el cuerpo.

Para la administración tópica de vacunas, la propia epidermis es un objetivo particularmente deseable, ya que es rica en células que presentan antígenos. En comparación, la capa dérmica por debajo de la epidermis contiene menos células que presentan antígenos. Además, el estrato córneo y la epidermis no contienen nervios o vasos sanguíneos, por ello este método tiene la ventaja de ser esencialmente indoloro y sin sangre, al tiempo que proporciona acceso a las capas de piel capaces de responder a los antígenos.

Una variedad de dispositivos y métodos pretenden romper el estrato córneo con el fin de administrar sustancias al cuerpo. Por ejemplo, se puede conseguir la ruptura del estrato córneo mediante punción, como se describe en la patente de EE.UU. número 5.679.647, de Carson et al. Dicha patente enseña que elementos en punta de pequeño diámetro, tales como los encontrados en dispositivos utilizados para pruebas cutáneas de tuberculina y pruebas de alergia, pueden estar revestidos con polinucleótidos u oligonucleótidos y ser utilizados para administrar dichos materiales al interior de la piel. El método para utilizar dichos dispositivos implica pinchar la piel con los elementos en punta dando como resultado la inyección intracutánea de la sustancia revestida.

La patente de EE.UU. número 5.003.987; la patente de EE.UU. número 5.879.326 y la patente de EE.UU. número 3.964.482 enseñan cómo romper el estrato córneo mediante corte.

En el documento US 2004/0064087 se describe un dispositivo abrasor que comprende una carcasa en la que está dispuesto un instrumento de abrasión o abrasor. Mediante un muelle, el abrasor se fuerza hasta una primera posición y, tras activar un núcleo móvil, el abrasor se fuerza hasta una segunda posición por traslación o por rotación. En el caso de un movimiento de traslación, el movimiento ocurre a lo largo de una trayectoria predefinida.

40 **SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención está dirigida a un dispositivo, como se describe adicionalmente en la reivindicación 1, para someter a abrasión la piel, y particularmente el estrato córneo de la piel.

Las sustancias a administrar incluyen particularmente sustancias bioactivas, que incluyen agentes farmacéuticos, medicamentos, vacunas y similares. Las sustancias pueden estar en forma sólida o líquida, dependiendo de la formulación y el método de administración. Se pueden administrar, entre otras, en forma de polvos secos, geles, soluciones, suspensiones y cremas. Los expertos en la técnica están familiarizados con formulaciones adecuadas. Los medicamentos particularmente preferentes para la administración por los métodos de la invención incluyen vacunas, alérgenos y agentes terapéuticos génicos.

Un aspecto de la invención está dirigido a un dispositivo para preparar un lugar de administración sobre la piel a efectos de mejorar la administración de un agente farmacéutico a través del estrato córneo de la piel hasta una profundidad suficiente en la que el cuerpo pueda absorber y utilizar el agente farmacéutico.

El tejido dérmico representa un lugar objetivo atractivo para la administración de vacunas y agentes terapéuticos génicos. En el caso de vacunas (tanto genéticas como convencionales), la piel es un lugar de administración atractivo debido a la alta concentración de células que presentan antígenos (APC) y precursores APC descubiertos dentro de este tejido, especialmente las células de Langerhan (LC) epidérmicas. Se diseñan varios agentes terapéuticos génicos para el tratamiento de trastornos de la piel, enfermedades de la piel y cáncer de piel. En tales casos, es deseable la administración directa del agente terapéutico al tejido cutáneo afectado. Además, las células de la piel son un objetivo atractivo para agentes terapéuticos génicos, de los cuales la proteína o proteínas codificadas son activas en lugares distantes de la piel. En tales casos, las células de la piel (por ejemplo, queratinocitos) pueden funcionar como "biorreactores" que producen una proteína terapéutica que se puede absorber rápidamente al interior de la circulación general a través de la dermis papilar. En otros casos, es deseable el acceso directo de la vacuna o el agente terapéutico a la circulación general para el tratamiento de trastornos

distantes de la piel. En tales casos, la distribución general se puede conseguir a través de la dermis papilar.

Los aspectos de la presente invención proporcionan un dispositivo microabrasor para someter a abrasión la piel junto con la administración de una sustancia bioactiva, que incluye, pero no está limitada a ácidos nucleicos, aminoácidos, derivados de aminoácidos, péptidos o polipéptidos. Se ha descubierto que los ácidos nucleicos presentan una expresión génica mejorada y producen una respuesta inmunitaria mejorada a la proteína expresada cuando se administran simultáneamente con la abrasión del estrato córneo. De modo similar, los alérgenos administrados simultáneamente con la abrasión producen una respuesta inmunitaria más vigorosa que la que proporcionan los métodos de ensayo convencionales de alérgenos.

En un aspecto de la presente invención, se describe un microabrasor para administrar una sustancia al interior de la piel. Típicamente, el microabrasor tiene una base con una cara abrasiva, en la que está dispuesta una superficie abrasiva compuesta por una disposición de microsaliientes que tienen, al menos, un borde de raspado. Un elemento de fijación de un mango puede o no puede estar presente en el microabrasor, al que un mango u otro dispositivo de agarre está fijado, montado o es integral con el mismo. Se entiende por "superficie abrasiva" la superficie que se presenta a la piel durante el proceso de abrasión, incluyendo los microsaliientes, el área superficial entre los mismos y la superficie circundante.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se describe un dispositivo que tiene una pluralidad de microagujas para penetrar en el estrato córneo y se describe un parche adhesivo exterior para fijar de manera adhesiva el aparato a la piel de un paciente, que incluye medios de administración de medicamentos activos.

#### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las realizaciones de la invención se explican con mayor detalle por medio de los dibujos, en los que números semejantes hacen referencia a elementos semejantes, y en los que:

la figura 1A y la figura 1B son vistas esquemáticas, en perspectiva, de un aparato para cubrir una parte sometida a dermoabrasión de la invención;

la figura 2 es una sección transversal esquemática del aparato de la figura 1A;

la figura 3 es una sección transversal esquemática de una realización alternativa de la invención, en la misma vista que la figura 2;

la figura 4 es una sección transversal esquemática de una realización alternativa de la invención, en la misma vista que la figura 2;

la figura 5 es una vista desde arriba de un kit de la invención;

la figura 6 es una vista desde arriba de la piel de un paciente con un aparato según una realización de la invención aplicado a la piel;

la figura 7A y la figura 7B son vistas esquemáticas, en sección transversal, de una realización alternativa de la invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a dispositivos para someter a abrasión el estrato córneo a efectos de mejorar la administración de una sustancia a través de dicho estrato córneo de la piel de un paciente.

En ciertas aplicaciones, se pueden administrar sustancias utilizando los microabrasores de la invención. Estas sustancias incluyen Alfa-1 antitripsina, agentes antiangiogénesis, agentes antisentido, butorfanol, calcitonina y análogos, ceredasa, quimiocinas, quimiotaxinas, agentes quimiocinéticos, inhibidores COX-II, agentes dermatológicos, dihidroergotamina, agonistas y antagonistas de la dopamina, encefalinas y otros péptidos opioides, factores de crecimiento epidérmico, eritropoyetina y análogos, folitropina, G-CSF, glucagón, GM-CSF, granisetron, hormona del crecimiento y análogos (incluyendo la hormona de liberación de hormonas del crecimiento), antagonistas de la hormona del crecimiento, hirudina y análogos de la hirudina tales como el hirulog, inhibidores IgE, insulina, insulínotropina y análogos, factores de crecimiento similares a la insulina, interferones, interleucinas, hormona luteinizante, hormona de liberación de hormonas luteinizantes y análogos, heparina de bajo peso molecular, M-CSF, metoclopramida, midazolam, anticuerpos monoclonales, analgésicos opiáceos, nicotina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, oligosacáridos, ondansetrón, paratirina y análogos, antagonistas de la paratirina, antagonistas de la prostaglandina, prostaglandinas, agonistas y antagonistas de receptores, receptores solubles recombinantes, escopolamina, agonistas y antagonistas de la serotonina, sildenafil, terbutalina, trombolíticos, activadores tisulares del plasminógeno, TNF[alfa], y antagonistas de la TNF[alfa], vacunas, con o sin soportes/adjuvantes, incluyendo antígenos profilácticos y terapéuticos (que incluyen, pero sin estar limitados a proteínas en subunidades, péptidos y polisacáridos, conjugados de los polisacáridos, toxoides, vacunas basadas en la genética, células completas vivas atenuadas, reagrupadas, inactivas, virus, bacterias, vectores virales y bacterianos que incluyen, pero sin estar limitados a los obtenidos de adenovirus, retrovirus y alfavirus) en relación con, toxicomanía, artritis, cólera, cocainomanía, difteria, tétanos, HIB, enfermedad de Lyme, meningococo, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, fiebre amarilla, virus respiratorio sincicial, encefalitis japonesa transmitida por garrapatas, neumococo, estreptococo, fiebre tifoidea, gripe, hepatitis, incluyendo hepatitis A, B, C y E, otitis media, rabia, polio, VIH, paragrape, rotavirus, virus de Epstein Barr, CMV, clamidia, hemófilo que no se puede tipificar, *moraxela catarralis*, papilomavirus humano, tuberculosis, incluyendo BCG, gonorrea, asma, aterosclerosis,

5 malaria, *E-coli*, enfermedad de Alzheimer, *H. pylori*, salmonela, diabetes, cáncer, herpes común, papiloma humano y otras sustancias semejantes incluyendo todos los medicamentos principales tales como agentes para el resfriado común, antitoxicomanía, antialergia, antivomitivos, antiobesidad, antiosteoporóticos, antiinfecciosos, analgésicos, anestésicos, anorexígenos, antiartríticos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, preparaciones antiyaquecas, preparaciones antimareo, antináuseas, antitumorales, medicamentos antiparkinsonismo, antiprurito, antipsicóticos, antipirógenos, anticolinérgicos, antagonistas de la benzodiacepina, vasodilatadores, incluyendo generales, coronarios, periféricos y cerebrales, agentes de estimulación ósea, estimulantes del sistema nervioso central, hormonas, somníferos, inmunodepresores, relajantes musculares, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, proteínas, péptidos, polipéptidos y otras macromoléculas, psicoestimulantes, sedantes, de hipofuncionamiento y tranquilizantes sexuales y agentes de diagnóstico principales tales como tuberculina y otros agentes de hipersensibilidad.

10 Para ciertas aplicaciones, las sustancias particularmente deseables que se pueden administrar utilizando los microabrasores de la invención incluyen medicamentos, vacunas, medicamentos y profilácticos basados en células, entidades obtenidas del ácido nucleico y medicamentos génicos, y similares utilizados en la prevención, el diagnóstico, el alivio, el tratamiento o la cura de la enfermedad.

15 Los dispositivos de la presente invención son particularmente adecuados para la administración de una amplia gama de vacunas realizadas mediante una variedad de métodos, incluyendo vacunas bacterianas y virales atenuadas vivas, vacunas bacterianas y virales muertas, vacunas manipuladas por ingeniería genética, vacunas de péptidos, de polipéptidos, de proteínas y de ácidos nucleicos. Entre las vacunas adecuadas se incluyen las de la viruela (por ejemplo, la cepa viral viva basada en el virus de la variolovacuna), la encefalitis (transmitida por mosquitos) japonesa (por ejemplo, ChimeriVax(TM)-JE); la fiebre amarilla (por ejemplo, Arilvax(R), atenuado vivo), el dengue (transmitido por mosquitos, por ejemplo, ChimeriVax(TM)-Dengue), la encefalitis del Nilo Occidental (por ejemplo, ChimeriVax(TM)-Nilo Occidental), la hepatitis C, la fiebre tifoidea (por ejemplo, HolaVax-fiebre tifoidea, vacuna antibacteriana atenuada viva), *E. Coli* enterotoxinógeno (diarrea del turista, por ejemplo, HolaVax-ETEC), *Helicobacter*, *H. pylori*, *C. difficile* (vacunas activas y pasivas) y el sarampión (por ejemplo, AttenuVax<sup>TM</sup>, Moraten<sup>TM</sup>, Morbilvax<sup>TM</sup>, Rimevax<sup>TM</sup> y Rouvax<sup>TM</sup>).

20 Como se utiliza en esta memoria, la expresión "someter a abrasión" hace referencia a retirar, al menos, una parte del estrato córneo para aumentar la permeabilidad de la piel sin ocasionar una irritación cutánea excesiva o afectar a la barrera de la piel frente a agentes infecciosos. El término "abrasión", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a la rotura de las capas exteriores de la piel, por ejemplo mediante raspado o frotamiento, dando como resultado una zona de estrato córneo roto. Esto está en contraste a "punción", que produce agujeros discretos a través del estrato córneo con zonas de estrato córneo sin romper entre los agujeros.

25 El microabrasor de ciertos aspectos de la invención es un dispositivo capaz, para conseguir este resultado, de someter a abrasión la piel. En implementaciones de aspectos de la presente invención, el dispositivo es capaz de someter a abrasión la piel, penetrando por ello en el estrato córneo sin perforarlo. En un aspecto de la invención, el microabrasor incluye asimismo una cantidad eficaz de una sustancia a administrar. La misma puede estar incluida, por ejemplo, en un depósito, que es una parte integral o desmontable del microabrasor, o puede estar revestida sobre la superficie de administración del microabrasor. Por una "cantidad eficaz" de una sustancia se da a entender una cantidad que provocará una respuesta deseada en un individuo, incluyendo, pero sin estar limitada a una respuesta inmunoestimuladora o inmunomoduladora en el caso de un alérgeno o una vacuna, o de otra respuesta terapéutica o de diagnóstico.

30 Como se utiliza en esta memoria, "penetración" hace referencia a entrar en el estrato córneo sin atravesarlo completamente y entrar en las capas adyacentes. Esto no quiere decir que el estrato córneo no pueda ser atravesado completamente para poner de manifiesto la superficie de contacto de la capa subyacente de la piel. Perforación, por otro lado, hace referencia a atravesar el estrato córneo completamente y entrar en las capas adyacentes por debajo de dicho estrato córneo.

35 En ciertas situaciones, se considera que el dispositivo microabrasor de ciertos aspectos de la invención tiene una ventaja inmunológica exclusiva en la administración de vacunas con el potencial de aumentar el valor clínico de la vacuna. Se hace notar que la penetración de los múltiples microsaliientes en el estrato córneo tiene un efecto estimulador similar a un adyuvante. Se considera que la respuesta a la "penetración" procedente de los múltiples microsaliientes es más que una sencilla respuesta inflamatoria aguda. Estos efectos de la "penetración" pueden producir daños en una variedad de células y arquitecturas celulares, haciendo que aparezcan neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y macrófagos, así como la liberación de IL1, del factor de necrosis tumoral (TNF) y de otros agentes, lo que puede conducir a varias respuestas inmunológicas distintas. Los factores estimuladores solubles influyen en la proliferación de linfocitos y son fundamentales para la respuesta inmunitaria a las vacunas. Además, dichos factores influyen en la migración y activación de células que presentan antígenos residentes, incluyendo las células de Langerhan y las células dendríticas. El microabrasor de la presente invención es valioso al favorecer a una respuesta inmunitaria importante a una vacuna en la zona sometida a abrasión. Se considera que las pequeñas acanaladuras y hendiduras creadas por la agrupación de microsaliientes sobre la zona sometida a abrasión aumentan la disponibilidad del antígeno de la vacuna para interactuar con las células que presentan

antígenos en comparación con una vacuna aplicada por vía tópica en ausencia de abrasión o administrada usando agujas estándar.

5 Las propiedades de barrera primarias de la piel, incluyendo la resistencia a la administración de medicamentos, vacunas y agentes terapéuticos génicos, residen en la capa más exterior de la epidermis, denominada el estrato córneo. Las capas interiores de la epidermis incluyen, de modo general, tres capas, identificadas comúnmente como el estrato granuloso, el estrato de Malpigio y el estrato germinativo. Aunque sin pretender que están unidas por un mecanismo particular de acción, se puede teorizar que una vez que ciertos medicamentos u otras sustancias aparecen por debajo del estrato córneo, existe poca resistencia para la difusión al interior de las siguientes capas de la piel y la recogida final por las células o la absorción final por el cuerpo a través de la corriente sanguínea o del drenaje linfático.

10 El ayudar a una sustancia a atravesar el estrato córneo puede ser un método eficaz para facilitar la absorción por el cuerpo de algunas sustancias y, en particular, de algunas vacunas. La presente invención está dirigida principalmente a un dispositivo para facilitar la administración de una sustancia, y en particular de una sustancia bioactiva o un agente farmacéutico bioactivo, en el estrato córneo o a través del mismo, para que el paciente obtenga una absorción más rápida de mayores cantidades de la sustancia bioactiva o del agente farmacéutico bioactivo.

15 En ciertas aplicaciones de la invención, el dispositivo microabrasor de la invención penetra, pero no perfora, el estrato córneo. La sustancia a administrar utilizando los métodos de esta invención se puede aplicar a la piel antes de la abrasión, al mismo tiempo que la abrasión o después de la abrasión. Según un aspecto de la invención, no obstante, sustancias bioactivas determinadas o específicas, incluyendo ácidos nucleicos, alérgenos y vacunas virales vivas, se aplican a la piel antes o simultáneamente con la abrasión, en lugar de aplicarse a la piel previamente sometida a abrasión. Se considera que la administración de ciertas sustancias, tales como ácidos nucleicos, alérgenos y vacunas virales vivas, se mejora cuando dichas sustancias se someten a abrasión al interior de la piel en lugar de aplicarse pasivamente a la piel, que ha sido sometida a abrasión previamente. En otro aspecto de la invención, no obstante, se considera que sustancias bioactivas determinadas o específicas, incluyendo partículas similares a virus y proteínas en subunidades, tienen una administración mejorada cuando dichas sustancias se aplican a la piel previamente sometida a abrasión. En otros aspectos de la invención, no obstante, se considera que sustancias bioactivas determinadas o específicas, incluyendo virus completos inactivados o muertos, presentan una eficacia similar si se aplican a la piel después de la abrasión o simultáneamente con la abrasión.

20 La sustancia se puede administrar al interior de la piel en cualquier forma farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, la sustancia se aplica a la piel y un dispositivo abrasivo es desplazado o frotado a continuación con movimiento alternativo sobre la piel y la sustancia. Es deseable utilizar la mínima magnitud de abrasión para producir el resultado deseado. La determinación de la magnitud apropiada de abrasión para una sustancia seleccionada está dentro de la habilidad normal en la técnica. En otro aspecto de la invención, la sustancia se puede aplicar en forma seca a la superficie abrasiva del dispositivo de administración antes de la aplicación. En esta realización, un líquido reconstituyente se aplica a la piel en el sitio de administración y el dispositivo abrasivo revestido con la sustancia se aplica a la piel en el sitio del líquido reconstituyente. A continuación, el dispositivo es desplazado o frotado con movimiento alternativo sobre la piel de manera que la sustancia llega a disolverse en el líquido reconstituyente en la superficie de la piel y se distribuye simultáneamente con la abrasión. Alternativamente, un líquido reconstituyente puede estar contenido en el dispositivo abrasivo y ser liberado para disolver la sustancia a medida que el dispositivo se aplica a la piel con el fin de efectuar la abrasión. Se ha encontrado que ciertas sustancias, tales como preparaciones de ácidos nucleicos, se pueden aplicar asimismo como revestimiento sobre el dispositivo abrasivo, en forma de gel.

25 30 35 40 45 50 55 60 65 Se puede utilizar cualquier dispositivo conocido en la técnica para la rotura del estrato córneo mediante abrasión, incluyendo dispositivos que pueden perforar el estrato córneo y más allá del mismo. Se incluyen, por ejemplo, dispositivos microelectromecánicos (MEMS) con agrupaciones de microagujas o microsaliertes cortos, dispositivos parecidos a papel de lija, rascadores y similares. Si el dispositivo abrasivo no incluye un depósito para contener y descargar fluidos de dicho dispositivo, el líquido que contiene la sustancia o el líquido reconstituyente se debe aplicar separadamente a la piel antes o después de la abrasión, por ejemplo desde un dispensador independiente o una bomba independiente. No obstante, los depósitos pueden ser una parte integral del dispositivo abrasivo. Sería deseable tener el depósito en comunicación fluida con la superficie abrasiva del dispositivo o la piel, por ejemplo: mediante canales a través de las agujas o los salientes, o mediante canales que salen del depósito entre dichas agujas o dichos salientes, o mediante materiales porosos o adyacentes a la superficie abrasiva. En esta realización, la sustancia o el líquido reconstituyente está contenido en el depósito del dispositivo abrasivo y se distribuye a la superficie de la piel antes de la abrasión, simultáneamente con la abrasión o después de la abrasión. El dispositivo abrasivo puede incluir asimismo medios para controlar la velocidad de administración de la sustancia o del líquido reconstituyente, o para controlar la cantidad de sustancia o de líquido reconstituyente administrado. Como alternativa, un parche, seco o previamente humedecido, se puede aplicar al sitio después de la abrasión para facilitar la reconstitución o mejorar la introducción o la recogida de sustancias en la piel. En otro aspecto de la invención, el parche puede contener el medicamento y se puede aplicar a la piel que ha sido tratada previamente con un dispositivo microabrasor.

Los ácidos nucleicos que se utilizan en la invención pueden ser RNA o DNA. Un ácido nucleico puede estar en cualquier forma física adecuada para la administración tópica y para la recogida y la expresión por células. Puede estar contenido en un vector viral, un liposoma, una partícula, una micropartícula, una nanopartícula u otra formulación adecuada, como es conocido en la técnica, o se puede administrar como un polinucleótido libre tal como un plásmido, como es conocido en la técnica. El ácido nucleico se formulará típicamente en una formulación farmacéuticamente aceptable tal como un fluido o un gel, que sea compatible con el ácido nucleico. Las formulaciones farmacéuticamente aceptables que se utilizan en la invención, incluyendo formulaciones para composiciones de vacunas y alérgenos, son asimismo bien conocidas en la técnica.

Se ha encontrado que una abrasión mínima (tan pequeña como un pase sobre la piel) es suficiente para producir una mejora en la administración de ácidos nucleicos a las células de la piel. La magnitud de la administración y expresión de ácidos nucleicos continúa para aumentar el número de pasadas abrasivas crecientes sobre la piel. Seis pasadas abrasivas o más dan la mejora máxima en la administración de ácidos nucleicos en estudios experimentales con animales. Aunque todas las pasadas abrasivas sobre la piel pueden realizarse en la misma dirección, es preferible alterar la dirección durante la abrasión. El protocolo más comúnmente utilizado de administración de vacunas de ácidos nucleicos hoy en día es la inyección IM, usualmente con intensificadores de la respuesta adicionales cuando la dosis es baja. La determinación de la dosis apropiada de la vacuna de ácidos nucleicos que ha de administrarse utilizando los métodos de la invención está dentro de la habilidad normal la técnica. No obstante, es una ventaja de ciertos métodos que la administración de vacunas de ácidos nucleicos es más eficiente que la administración IM, incluso sin intensificadores de la respuesta, como ponen de manifiesto los niveles de expresión y estimulación génicas de una respuesta inmunitaria.

Se pueden administrar asimismo tópicamente aminoácidos, derivados de aminoácidos, péptidos y polipéptidos, particularmente alérgenos y virus atenuados vivos, según el dispositivo de la invención. Los alérgenos se administran convencionalmente al interior de la piel mediante punción intracutánea utilizando dispositivos similares a los del ensayo de la tuberculina con elementos en punta. No obstante, se ha encontrado inesperadamente que, mediante abrasión y administración simultáneas, se puede obtener una respuesta alérgica mejorada. Esto produce un ensayo más sensible y tiene la ventaja de que se puede detectar más fácilmente una respuesta menor o imperceptible al ensayo de alérgenos convencional. De esta manera, los dispositivos de la invención dan como resultado un mejor comportamiento y una irritación y eccema menores de la piel que los métodos que utilizan dispositivos conocidos previamente en la técnica basados en elementos en punta. Otros abrasores adecuados para la administración de vacunas, así como de otros medicamentos, incluyen los descritos en la solicitud de EE.UU. con número de serie 09/405.488, presentada el 24 de septiembre de 1999, y la solicitud de EE.UU. con número de serie 09/576.643, presentada el 22 de mayo de 2000. Se apreciará que el tamaño y la forma del área superficial del abrasor, y la forma y el patrón de las agujas o los salientes, pueden variar según la vacuna particular u otro agente a administrar y según otros factores tales como la facilidad de aplicación y su eficacia, como apreciarán los expertos en la técnica.

Típicamente, para administrar una vacuna u otro medicamento utilizando la presente invención, un profesional extraerá el volumen apropiado de un vial sellado con un tabique utilizando una jeringuilla, y aplicará la vacuna o el medicamento a la piel antes o después de la abrasión mediante el microabrasor. Este procedimiento dará como resultado, como mínimo, la utilización tanto de una aguja de una jeringuilla como de un microabrasor para cada procedimiento de administración, y requerirá tiempo y atención para la medición de la dosis. De esta manera, sería deseable proporcionar un kit que incluya el dispositivo microabrasor en combinación con la sustancia a administrar o adaptado para integrarse con la misma.

La aplicación de dispositivos microabrasores mínimamente invasivos para la administración de medicamentos y vacunas presenta claramente una necesidad inmediata de ajustar el dispositivo con la formulación, para proporcionar medios seguros, eficaces, económicos y consistentes para administrar formulaciones que permitan respuestas inmunógenas u otras respuestas terapéuticas. El kit dispuesto de acuerdo con un aspecto de la invención comprende, al menos, un dispositivo microabrasor de administración que tiene una superficie abrasiva, que puede incluir microsaliertes que sobresalen de dicha superficie abrasiva. El dispositivo microabrasor de administración contenido en el kit puede estar completamente integrado, es decir, incluir una cara adaptada para recibir dicha superficie abrasiva o ser integral con la misma, una cara de fijación a un mango, y un mango que es integral con dicha base o desmontable de la misma. Un depósito que contiene una vacuna u otro medicamento, y medios para efectuar la administración, pueden estar integrados asimismo en el dispositivo de administración. Alternativamente, el kit puede contener solamente partes del microabrasor que se pueden considerar desechables (por ejemplo, la superficie abrasiva y dosis del medicamento), con elementos reutilizables tales como el mango y la cara que se suministran por separado. Dichos kits pueden comprender, por ejemplo, múltiples superficies abrasivas que pueden fijarse y múltiples dosis de vacuna adecuadas para inoculaciones masivas, con mangos y caras que se suministran por separado (opcionalmente en cantidades más pequeñas). Alternativamente, el kit puede contener uno o más dispositivos microabrasores "de un solo uso" completos que incluyen la superficie de abrasión, la cara y el mango, en forma de "usar y tirar". En un aspecto de la invención, el kit tiene asimismo medios para contener, medir y/o administrar una dosis de una vacuna o de otro medicamento. En otro aspecto de la invención, el kit contiene asimismo una dosis eficaz de una vacuna o de otro medicamento, contenida opcionalmente en un depósito que es

parte integral del dispositivo de administración, o que es capaz de ser fijado funcionalmente al mismo. En otro aspecto de la invención, el kit contiene asimismo un revestimiento que es parte integral del dispositivo de administración, o que es capaz de ser fijado funcionalmente al mismo. Alternativamente, la vacuna u otro medicamento se puede suministrar en un parche que está envasado en un kit que comprende asimismo un dispositivo de abrasión. En esta realización, el dispositivo de abrasión se utiliza en primer lugar para tratar la piel, después de lo cual el parche se aplica al lugar tratado de la piel.

En otro aspecto de la invención, el kit de la misma comprende un microabrasor revestido con una cantidad eficaz del medicamento o la vacuna a administrar. Por una "cantidad eficaz" o una "dosis eficaz" de una sustancia se da a entender una cantidad que provocará la respuesta deseada en un sujeto, incluyendo, pero sin estar limitada a una respuesta inmunoestimuladora en el caso de un alérgeno o una vacuna, u otra respuesta terapéutica o de diagnóstico.

Para utilizar un kit como está previsto por ciertos aspectos de la presente invención, el profesional debe romper un cierre hermético para proporcionar acceso al dispositivo microabrasor y, opcionalmente, a la vacuna o la composición inmunógena o terapéutica. La composición puede estar precargada en un depósito contenido en el dispositivo microabrasor o en un dispositivo de aplicación independiente en cualquier forma adecuada, incluyendo, pero sin estar limitada a un gel, una pasta, un aceite, una emulsión, una partícula, una nanopartícula, una micropartícula, una suspensión o un líquido, o estar revestida sobre el dispositivo microabrasor en una dosis adecuada. La composición puede estar envasada independientemente dentro del envase del kit, por ejemplo, en un depósito, un vial, un tubo, un blíster, una bolsa, un parche o similar. Uno o más de los constituyentes de la formulación pueden estar liofilizados, secados por congelación, liofilizados por pulverización o en cualquier otra forma que pueda reconstituirse. Pueden proporcionarse además, si se desea, diversos medios de reconstitución, agentes de limpieza o agentes desinfectantes, o agentes de esterilización tópicos (toallitas con alcohol, yodo). A continuación, el profesional aplicará la formulación a la piel del paciente antes o después de la etapa de abrasión, o en el caso de un dispositivo microabrasor precargado o revestido previamente, llevará a cabo la etapa de abrasión sin la aplicación independiente del medicamento.

En un aspecto de la invención, el parche de cierre está formado con tres componentes. El primer componente es una plantilla para la piel. La plantilla para la piel es una película flexible, fabricada típicamente a partir de un material plástico, con una capa adhesiva compatible con la piel diseñada para pegarse sobre la superficie de la piel en la superficie distal de la plantilla para la piel. La plantilla para la piel puede incluir una abertura central, que está precortada para corresponderse con la zona de abrasión deseada de la piel. La abertura puede estar asimismo en un borde de la plantilla para la piel. El tamaño de la abertura corresponde al área de la superficie de la piel a someter a abrasión. En un aspecto de la invención, la forma geométrica de la abertura está correlacionada con el área precisa a someter a abrasión; en la que el área está determinada clínicamente a partir de estudios efectuados previamente sobre la relación del área a someter a abrasión y la administración de una cantidad eficaz de medicamento o vacuna. La selección del tamaño de la abertura para corresponderse con un área predeterminada permite que un profesional clínico observe fácilmente el área de piel que se debe someter a abrasión para una administración eficaz. La abertura puede tener cualquier forma, pero es típicamente rectangular. En una realización alternativa, la abertura es una abertura en forma de ranura. Aunque no es crítico para la invención, la plantilla para la piel se coloca típicamente sobre la piel del paciente antes de la abrasión, y se fija a la piel mediante el adhesivo compatible con la misma. La plantilla para la piel puede estar impresa con signos para indicar las instrucciones de uso, o para las posiciones de colocación apropiadas de revestimientos posteriores. La plantilla para la piel ayuda en el pretratamiento cutáneo antes de la administración de la vacuna o el medicamento, al exponer al abrasor cutáneo la zona predeterminada de la superficie de la piel. La dermoabrasión se realiza a través de la abertura de la plantilla para la piel. El segundo componente de esta realización de la invención es una cubierta de la abertura. Típicamente, la cubierta de la abertura está formada a partir de un material plástico flexible. Alternativamente, la cubierta de la abertura puede estar formada a partir de un material semirrígido para constituir una cámara cerrada cuando cubre la ventana de la plantilla para la piel. Dicha cámara cerrada actúa para contener sustancialmente el volumen administrado de medicamento/vacuna/sustancia. La formación de la cubierta de la abertura en la forma general de una cúpula puede agrandar más el volumen de la cámara cerrada, añadiéndose así al volumen de sustancia que se puede administrar a la zona sometida a dermoabrasión.

Es deseable que la superficie distal de la cubierta de la abertura, que contacta con la zona sometida a dermoabrasión, impida la absorción de medicamento (o vacuna) y/o la adherencia de la piel a la cubierta de la abertura. Para conseguir este estado de no unión, las propiedades superficiales de la cubierta de la abertura se pueden seleccionar o tratar de manera que sean altamente hidrófobas, al menos sobre la superficie distal. Otros tratamientos y/o materiales superficiales para impedir la unión son bien conocidos en la técnica y se podrían utilizar para la zona distal de contacto con la piel de la cubierta de la abertura. Alternativamente, la superficie distal de la cubierta de la abertura puede estar revestida con una formulación de medicamentos/vacunas liberables, que es absorbida a continuación por la zona sometida a abrasión tras el contacto con la zona sometida a abrasión. Por ejemplo, la superficie distal de la cubierta de la abertura puede estar revestida con una matriz de hidrogel o con otra matriz polímera, o como micro o nano partículas revestidas sobre la superficie distal.

El tercer componente de esta realización de la invención es una cubierta de vendado que está formada típicamente

por una película de plástico flexible con, al menos, una capa adhesiva distal diseñada para pegarse tanto sobre la parte trasera de la cubierta de la abertura como de la plantilla para la piel. La cubierta de vendado se utiliza después de completar el proceso de abrasión/administración. Alternativamente, la cubierta de vendado no se adhiere a la cubierta de la abertura y sirve solamente para contener dicha cubierta de la abertura entre la plantilla para la piel y la cubierta de vendado. Alternativamente, la cubierta de vendado tiene una cubierta de la abertura formada integralmente sobre la superficie distal de dicha cubierta de vendado. De esta manera, en esta realización de la invención, el profesional clínico está provisto tanto de una plantilla para el proceso de abrasión como de un apósito para vendar la zona sometida a abrasión después de la abrasión. Alternativamente, la plantilla para la piel no se adhiere a la piel, sino que solamente se utiliza como una guía temporal para la colocación de signos, que se imprimen directamente sobre la piel de un paciente. Alternativamente, los signos se imprimen directamente sobre la piel de un paciente sin la utilización de una plantilla para la piel. En cada una de las realizaciones antes mencionadas, los signos sobre la piel de un paciente indican el tamaño de la zona sometida a abrasión.

Haciendo referencia a continuación a la figura 1A, la figura 1B y la figura 2, un parche 10 de la invención se muestra con una plantilla 100 para la piel, construida de un material flexible, que tiene una abertura central 110. La abertura central 110 está dimensionada para ser ligeramente mayor que la zona de abrasión 510 predeterminada. La plantilla 100 para la piel tiene una superficie proximal 115 y una superficie distal 120. La superficie distal 120 puede estar revestida con un adhesivo compatible con la piel. Es deseable construir una plantilla 100 para la piel a partir de un material transparente o translúcido. La plantilla 100 para la piel se coloca sobre la piel 500 con la abertura central 110 sobre la zona de abrasión deseada. Preferentemente, la plantilla 100 para la piel se adapta a la piel 500 a la que se aplica. La superficie proximal 115 puede contener signos con las instrucciones de uso del proceso de abrasión, o para la posición de colocación apropiada de revestimientos posteriores. Después de que la plantilla 100 para la piel se ha adherido a la piel 500, se aplica un microabrasor a la piel 500 para su abrasión a través de la abertura central 110. Después de completar el proceso de abrasión, la cubierta 200 se coloca sobre la abertura 110. Preferentemente, la cubierta 200 está dimensionada para ser ligeramente mayor que la abertura 110. La cubierta 200 puede estar construida de un material transparente o translúcido. Como se ha indicado previamente, la superficie distal 220 de la cubierta 200 es adhesiva, o al menos la periferia de la superficie distal 220 de la cubierta 200 puede estar revestida con adhesivo, de manera que la periferia de la superficie distal 220 se adhiere a la superficie proximal 115 de la plantilla 100 para la piel. La cubierta 200 tiene asimismo una superficie proximal 215. Un apósito 300 cubre la cubierta 200 y la plantilla 100 para la piel. El apósito 300 tiene asimismo una superficie distal 320. La superficie distal 320 está revestida preferentemente con adhesivo, que puede estar unida tanto a la cubierta 200 como a la plantilla 100 para la piel, aunque la superficie distal 320 puede unirse solamente a la plantilla 100 para la piel y atrapar la cubierta 200 entre las mismas. La superficie proximal 215 de la cubierta 200 puede estar unida asimismo al apósito 300, de manera que constituyen una única unidad. Es deseable que el apósito 300 esté construido de un material transparente o translúcido.

Haciendo referencia a continuación a la figura 3, que muestra otro aspecto de la invención, la cubierta de vendado 300 se utiliza junto con una cúpula 270 semirrígida. La cúpula 270 sirve para cubrir la zona sometida a abrasión 510 de la piel 500 y para impedir la adherencia de la piel. La cúpula 270 está dimensionada de manera que se forma una cámara 280 entre la superficie distal 272 de dicha cúpula 270 y la piel 500, cuando el parche 10 está aplicado. La superficie proximal 275 de la cúpula 270 se puede adherir a la cubierta de vendado 300. El material de la cúpula 270 es un plástico semirrígido, aluminio, otro metal semiflexible o película metálica, o cualquier otro material compatible con el principio activo formulado. El desplazamiento de la superficie distal 272 de la cámara 280 respecto a la piel 500, cuando el parche 10 está aplicado, es aproximadamente de 0,1 a 0,5 mm, y la longitud y la anchura de la cámara es ligeramente mayor que la zona sometida a abrasión 510. En un aspecto de la invención, la cámara 270 está vacía y proporciona un cierre de la superficie de la piel sometida a abrasión/tratada. La cámara 270 protege la zona sometida a abrasión 510 mediante el cojín de espacio vacío. La cubierta de vendado 300 está diseñada para cubrir la zona sometida a abrasión 510 de la piel 500 después de la dermoabrasión y la aplicación de un medicamento o una vacuna.

Haciendo referencia a continuación a la figura 4, que es una realización alternativa, una cámara 280 contiene una formulación de medicamento o vacuna, que es la misma que el medicamento o la vacuna que se administra mediante el proceso de abrasión. Alternativamente, la cámara 280 contiene un segundo medicamento, vacuna u otra sustancia bioactiva, que mejora la administración del primer medicamento o vacuna. Por ejemplo, la segunda sustancia puede ser un adyuvante o un inmunostimulante que mejora la administración de la vacuna o del antígeno de la vacuna. Alternativamente, un abrasor cutáneo 400 formado por una agrupación de agujas está integrado en la cámara 280. La cámara se ha llenado con anterioridad del medicamento o la vacuna y se ha sellado con un cierre 600 que asegura la integridad y esterilidad del medicamento/dispositivo.

Haciendo referencia a continuación a la figura 5, se muestra un kit de la invención. Se muestran el apósito 300 con su envase primario 970, que asegura la esterilidad de dicho apósito 300. Una cubierta 960 se utiliza para cubrir la zona sometida a abrasión. Por ejemplo, una cubierta 960 conveniente puede estar compuesta por el refuerzo estéril de una venda adhesiva 950 estéril estándar. Se muestra el envase primario 900 para la venda adhesiva 950 estéril con la cubierta 960.

Haciendo referencia a continuación a la figura 6, se muestra una realización alternativa de la invención sin una

plantilla para la piel, adherida a la piel. En esta realización, la plantilla 100 para la piel (no mostrada) está colocada temporalmente contra la piel 500 y unos signos 1000 están marcados directamente sobre dicha piel. La plantilla para la piel se utiliza solamente como una guía temporal para la colocación de los signos 1000, que están impresos directamente sobre la piel de un paciente. Alternativamente, los signos se imprimen directamente sobre la piel de un paciente sin la utilización de una plantilla para la piel. Los signos 1000 sobre la piel de un paciente indican el tamaño de la zona preseleccionada sometida a abrasión o las posiciones de colocación apropiadas de revestimientos posteriores. En esta figura, la cubierta 200 está colocada directamente sobre la piel y protege la zona sometida a abrasión 510. A continuación, el apósito 300 se coloca sobre la cubierta 200 y la piel.

Haciendo referencia a continuación a la figura 7A y a la figura 7B, se muestra otra realización de la invención. En esta realización, un parche 10 es tanto un envase primario para un medicamento o una vacuna, como un sistema de administración para penetrar en la piel después su rotura y, asimismo, un parche de cierre. El envase primario se puede llenar con una formulación de medicamento o vacuna que se basa en una formulación de líquido o gel. El sistema de administración de medicamentos está basado en dos características integradas: una cubierta de vendado 300, que se aplica a la superficie de la piel después de la abrasión mediante un abrasor, y un sistema de administración secundario. En esta realización, la cubierta de vendado 300 está diseñada con una superficie distal 320 que tiene un adhesivo diseñado para pegarse sobre la superficie de la piel. La característica secundaria de administración está alojada en la cámara 280. La cámara 280 está limitada por la superficie distal 272 de la cúpula 270 y el cierre 600. La periferia 273 de la parte distal de la cámara 280 es sustancialmente plana, para proporcionar una superficie a la que sea fijado el cierre 600. El apósito 300 que soporta el adhesivo presenta alguna propiedad de elasticidad para asegurar un contacto firme de la cúpula 270 sobre la superficie de la piel. Antes de aplicar la cubierta de vendado 300 a la superficie de la piel, se retira el cierre 600, dejando expuesta la cámara 280. La cámara abierta 280 se aplica a la piel con la cubierta de vendado 300, de manera que se cierra la cámara 280, limitada en este caso por la cúpula 270 y la superficie de la piel 500.

La cámara comprende tres compartimentos: el depósito de medicamento 284, el depósito esponjable 282 y el depósito acuoso 281. El depósito de medicamento 284 está lleno del medicamento a administrar, que puede tener la forma de un polvo, un líquido o un gel. La parte distal del depósito de medicamento 284 contiene opcionalmente una agrupación de microagujas. El depósito esponjable 282 está lleno de un primer material, que se expande en contacto con el agua. Típicamente, el depósito esponjable 282 está lleno de un polímero seco. Muchos materiales esponjables son conocidos en la técnica, tales como un polvo Dextran, no obstante, cualquier polímero sintético activado por humedad puede ser un candidato potencial y se podría utilizar en el depósito esponjable 282. El depósito acuoso 281 contiene un segundo material que, cuando se introduce en el primer material, causa una expansión en uno o ambos materiales. Típicamente, el depósito acuoso 281 está lleno de agua. A medida que los materiales mezclados se expanden, el medicamento en el depósito de medicamento 284 se hace entrar en la piel, ya que la cámara está formada por el límite de una cúpula semirrígida 270 no permeable y la piel 500 permeable. Opcionalmente, la agrupación de microagujas 400 se hace entrar asimismo en la piel por la expansión del primer y segundo materiales mezclados. Cada uno de los tres compartimentos, así como la cúpula y el cierre, podrían estar contruidos a partir de aluminio, ya que el aluminio es un material aceptado como envase primario de medicamentos; no obstante, se puede utilizar cualquier material adecuado de calidad médica. La mezcla de la primera y segunda sustancias se consigue por la activación de un elemento de punción 290 en forma de una punta o un punto afilado. Para activar el dispositivo, un paciente o un profesional clínico aplica presión sobre la parte proximal de la cúpula, haciendo que el elemento de punción 290 rompa el depósito acuoso 281 y permita la mezcla de la primera y segunda sustancias dentro de la cámara 280, haciendo que se expandan y haciendo entrar el medicamento en la piel.

En esta realización, la utilización del dispositivo está descrita con las siguientes etapas: preparar la superficie de la piel mediante la desinfección y/o el pretratamiento con un microabrasor; exponer el adhesivo sobre la cubierta de vendado; retirar el cierre; adherir el parche a la superficie de la piel; activar el dispositivo, en el que el primer y segundo material están mezclados y comienzan a expandirse; permitir que el parche se mantenga sobre la piel durante el período requerido de administración de medicamentos; retirar el parche.

Durante el período de administración de medicamentos, el medicamento está en contacto directo con la superficie de la piel como una aplicación tópica, y tan pronto como el parche está activado, el primer material se mezcla con el segundo material y la expansión de los dos materiales desplaza el medicamento hacia la superficie de la piel. Opcionalmente, la expansión desplaza asimismo la agrupación de microagujas hacia la superficie de la piel, de manera que la agrupación de microagujas rompe el estrato córneo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para administrar una sustancia al interior de la piel, que comprende:
- 5 una plantilla (100) para la piel, que se aplica a la piel (500), que corresponde a una zona de abrasión (510) predeterminada,  
un dispositivo abrasor adaptado para desplazarse a través de dicha piel (500) a efectos de producir una zona sometida a abrasión dentro de los límites de dicha zona de abrasión (510) predeterminada, en el que dicho abrasor comprende una superficie abrasiva,  
10 **caracterizado porque** la plantilla (100) para la piel es flexible.
2. El sistema según la reivindicación 1, que comprende además una cubierta (200), en el que dicha cubierta (200) contacta, al menos, con una parte de dicha zona de abrasión (510).
- 15 3. El sistema según la reivindicación 1, en el que dicha superficie abrasiva comprende microsaliientes troncocónicos o troncopiramidales que comprenden, al menos, un borde de raspado que sobresale de dicha superficie abrasiva.
4. El sistema según la reivindicación 1, en el que dicha sustancia se aplica a la zona de abrasión (510) predeterminada.
- 20 5. El sistema según la reivindicación 4, en el que dicha sustancia se aplica antes de la abrasión.
6. El sistema según la reivindicación 4, en el que dicha sustancia se aplica durante la abrasión.
- 25 7. El sistema según la reivindicación 4, en el que dicha sustancia se aplica a continuación de la abrasión.
8. El sistema según la reivindicación 4, en el que dichos microsaliientes están revestidos, al menos, con dicha sustancia a administrar.
- 30 9. El sistema según la reivindicación 1, en el que dicha plantilla (100) para la piel comprende además una abertura (110).
10. El sistema según la reivindicación 2, en el que dicha cubierta (200) está revestida con una sustancia seleccionada a partir del grupo que consiste en un medicamento, una vacuna y una sustancia bioactiva.
- 35 11. El sistema según la reivindicación 2, en el que dicha cubierta (200) está revestida con unos medios de retención liberables, para retener una sustancia seleccionada a partir del grupo que consiste en un medicamento, una vacuna y una sustancia bioactiva.

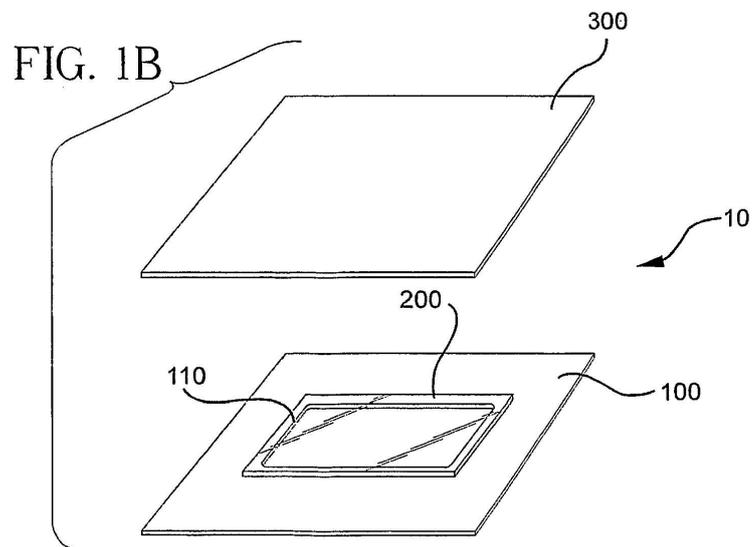
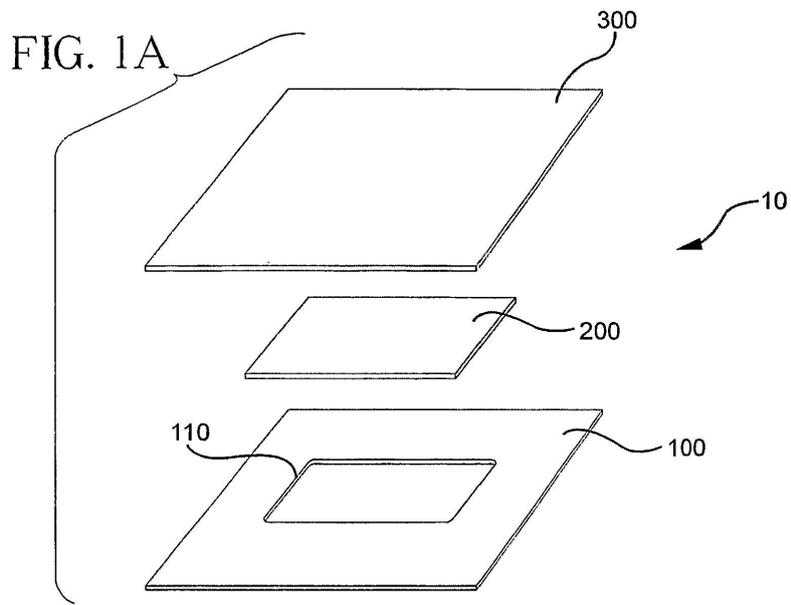


FIG. 2

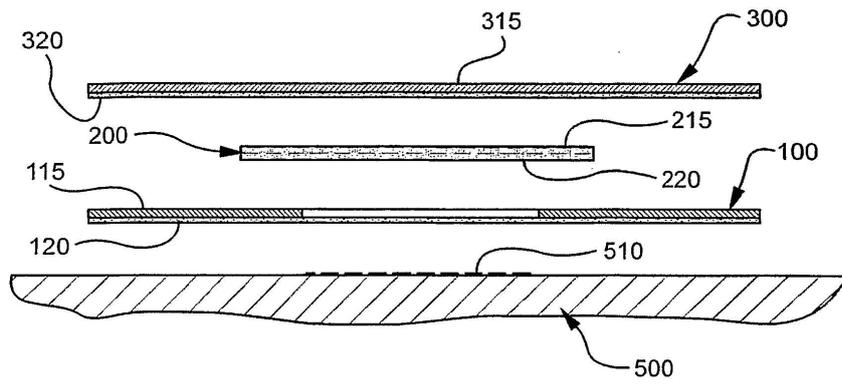


FIG. 3

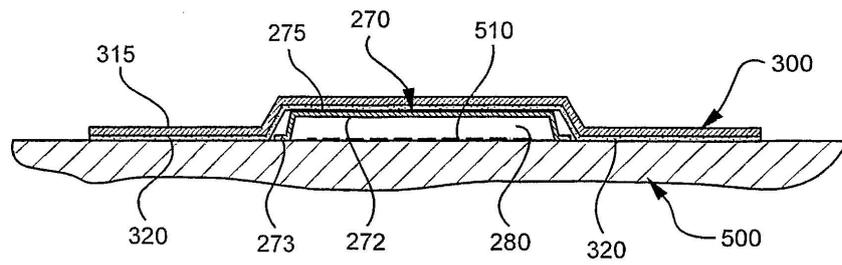


FIG. 4

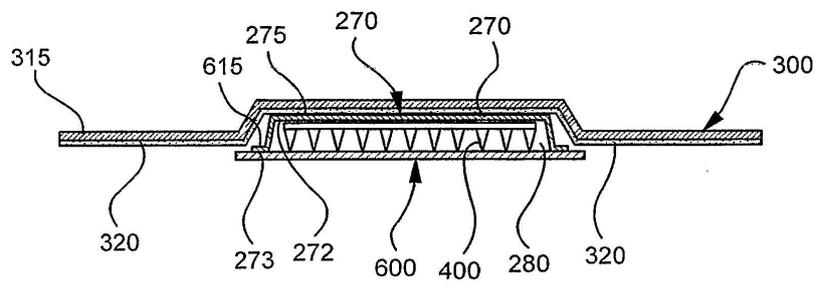


FIG. 5

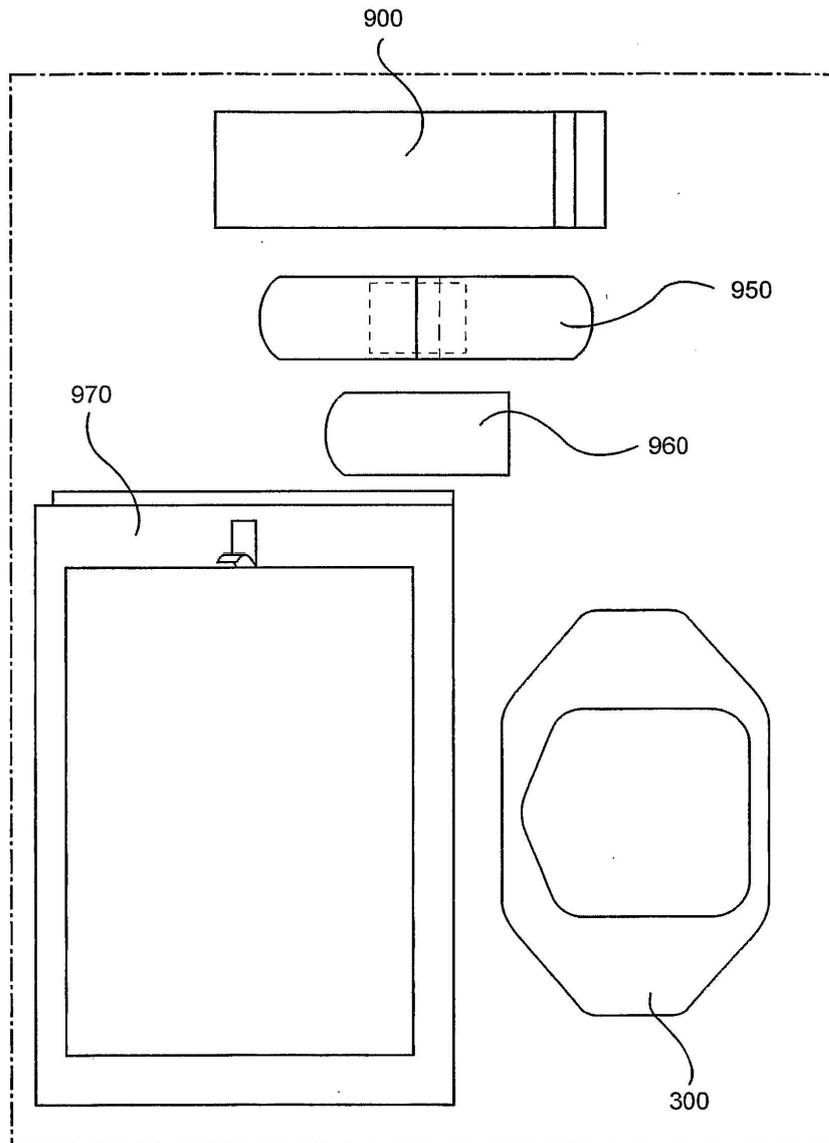


FIG. 6

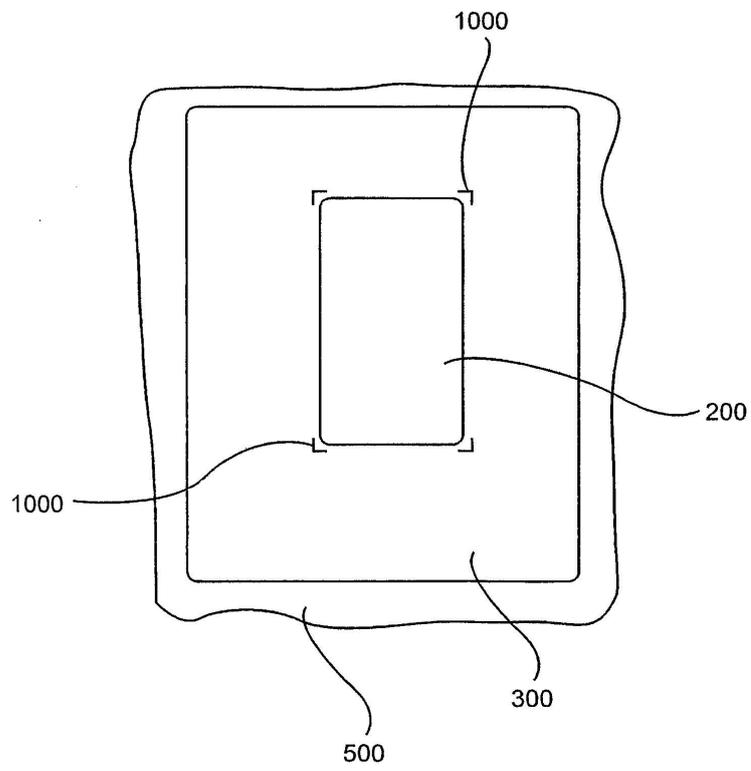


FIG. 7A

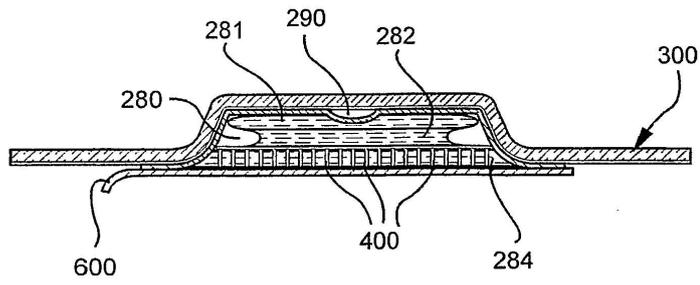


FIG. 7B

