

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 171**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2003 E 03749156 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1531895**

54 Título: **Micro-raspador con características de raspado controladas**

30 Prioridad:

29.08.2002 US 406694 P

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

03.06.2015

73 Titular/es:

**BECTON DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
One Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**LASTOVICH, ALEXANDER, G.;
MARTIN, FRANK, E.;
HAIDER, ISHAQ, M.;
CLARKE, RICHARD, P.;
ALARCON, JASON, B.;
DEKKER, JOHN, P., III;
MIKSZTA, JOHN, A. y
HARDING, WESTON**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 537 171 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

Micro-raspador con características de raspado controladas

La presente solicitud reivindica prioridad frente a la solicitud provisional de patente N° US 60/406.694, presentada el 29 de Agosto de 2002. La presente solicitud está relacionada también con la solicitud US con N° de Serie 10/XXX.XXX, (N° de expediente de abogado P-5369A), y la solicitud US con N° de Serie 10/XXX.XXX (N° de expediente de abogado P-53639B) ambas presentadas simultáneamente con la presente.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo para raspar la piel con características de raspado controladas. Más particularmente, la invención está dirigida preferiblemente a un dispositivo de raspado del estrato córneo mediante la formación de surcos para promover el suministro o muestreo de una sustancia.

Antecedentes de la invención

La piel se compone de varias capas, siendo la capa compuesta superior la capa epitelial. La capa más externa de la piel es el estrato córneo que tiene propiedades de barrera bien conocidas para prevenir la entrada de moléculas y diversas sustancias externas al cuerpo y la salida de sustancias internas desde el cuerpo. El estrato córneo es una estructura compleja de restos de células queratinizadas compactadas que tiene un espesor de aproximadamente 10-30 micrómetros. El estrato córneo forma una membrana hidrófoba para proteger el cuerpo de la invasión de diversas sustancias y la migración hacia el exterior de diversos compuestos.

La impermeabilidad natural del estrato córneo inhibe la administración de la mayoría de agentes farmacéuticos, vacunas y otras sustancias a través de la piel. Se han propuesto numerosos procedimientos y dispositivos para mejorar la permeabilidad de la piel y para aumentar la difusión de diversos fármacos a través de la piel. Típicamente, el suministro de fármacos a través de la piel se mejora aumentando la permeabilidad de la piel o aumentando la fuerza o la energía usada para dirigir el fármaco o la vacuna a través de la piel.

Se han propuesto y usado con éxito variable diversos procedimientos para mejorar la permeabilidad de la piel. Un procedimiento conocido usa una tira adhesiva que es aplicada repetidamente a la piel para arrancar numerosas capas de células desde el estrato córneo. Otros procedimientos usan un raspador, tal como una hoja de bisturí, para raspar la piel. Normalmente, estos procedimientos son dolorosos o incómodos y aumentan el riesgo de infección al reducir excesivamente la función de barrera de la piel.

Otro procedimiento de administración de medicamentos, incluyendo fármacos, a través de la piel es mediante la formación física de micro-poros o cortes a través del estrato córneo. Este procedimiento suministra el medicamento al tejido por debajo del estrato córneo, lo que puede mejorar la eficacia del medicamento suministrado. Los dispositivos para este uso incluyen agujas o cuchillas de tamaño micrométrico que tienen una longitud suficiente para perforar el estrato córneo. Los ejemplos de estos dispositivos incluyen los que se muestran en las patentes US N° 6.050.988 de Zuck; 5.879.326 de Godshall et al.; y 5.250.023 de Lee et al.; EP 0 381 410 y WO 97/48440.

La epidermis es un objetivo particularmente deseable para el suministro de vacunas, ya que es rica en células presentadoras de antígenos. La dermis, en comparación, contiene menos células presentadoras de antígeno (CPAs). Además, la epidermis y el estrato córneo no contienen nervios o vasos sanguíneos, por lo que este sitio tiene la ventaja de ser esencialmente indoloro y libre de sangre mientras proporciona acceso a las capas de piel capaces de responder al antígeno.

Existen técnicas y dispositivos para la formación de surcos en el estrato córneo que aumentan el área superficial de la capa epidérmica expuesta y mejoran la absorción de un medicamento incluyendo fármacos y agentes farmacéuticos o un medicamento en el cuerpo, y son también conocidas (EP 1 086 719). Sin embargo, la técnica en la presente memoria implica un movimiento lateral del dispositivo raspador, que puede introducir incoherencias que varían con el técnico, el usuario o el paciente. Las incoherencias pueden incluir la cantidad de dosificación del fármaco o vacuna y la profundidad del sitio de suministro. En el pasado, se han propuesto dispositivos que ayudan a una perforación adecuada de la piel, tal como en la patente US N° 5.843.114 de Jang (denominada en adelante, en la presente memoria, '114). La patente '114 se refiere a un sistema perforador de disco que incluye un diodo emisor de luz conmutada para indicar la presión apropiada de una manera digital.

De esta manera, sigue existiendo una necesidad de un dispositivo que sea coherente tanto en el suministro de la vacuna, solución de fármacos u otro agente como en la cantidad de raspado de la piel del paciente. Por consiguiente, existe una necesidad continua en la industria de un dispositivo mejorado para la administración epidérmica de diversos fármacos y otras sustancias.

El documento US 5.964.729 A describe un dispositivo raspador que comprende una base en la que hay montada una superficie de raspado, un asa que sobresale desde la superficie superior de la base y medios para controlar la cantidad de fuerza o presión aplicada a la superficie de raspado.

Sumario de la invención

5 El tema principal de la invención está definido por la reivindicación independiente 1.

La presente invención está dirigida a un micro-raspador con características de raspado controladas y un procedimiento para usar el mismo. La capacidad de supervisar y, de esta manera, controlar la cantidad de presión o fuerza aplicada a un micro-raspador resulta en un raspado controlable y coherente en un área deseada de la piel. El procedimiento y las características de raspado controladas promueven la coherencia de la cantidad de raspado incluso cuando hay implicados diferentes técnicos. Esto promueve la uniformidad en la cantidad de dosificación de un fármaco o vacuna suministrados y la coherencia en la profundidad del sitio de suministro o la zona raspada bajo el estrato córneo para la absorción por el cuerpo.

10 Un micro-raspador con características de raspado controladas puede ser usado para aplicar una vacuna, solución de fármacos u otro agente moviendo el micro-raspador lateralmente (hacia delante y hacia atrás) a través de un área de la piel formando surcos o ranuras en los que debe suministrarse la vacuna, solución de fármacos u otro agente. Además, puede impartirse un movimiento de rotación asociado con el raspador a través de un asa en el propio raspador por parte del técnico o a través de un dispositivo de rotación mecánica. Hay dispuesta una matriz de micro-protuberancias en una superficie de raspado que está fijada aproximadamente perpendicular a un eje longitudinal del raspador. La superficie de raspado es colocada contra la piel deseada y el movimiento lateral o de rotación puede ser usado para tratar la piel formando surcos o ranuras antes de, simultáneamente con o después de, la administración de fármacos o vacunas. El movimiento lateral o de rotación puede estar asociado con un suministro real de medicamento si la sustancia con fármaco o vacuna es aplicada o revestida previamente sobre la superficie de la matriz de micro-raspadores del dispositivo micro-raspador.

15 Puede conseguirse una abrasión circular de la piel con un dispositivo giratorio mecánico o accionado externamente que incluye un dispositivo micro-raspador de manera que un área localizada de piel es tratada o raspada con una profundidad apropiada de surcos. El dispositivo giratorio comprendería una carcasa en la que la matriz de micro-raspadores se hace girar contra la piel de un sujeto para formar los surcos y un mecanismo de bloqueo que el usuario desactivaría para accionar la rotación del dispositivo giratorio. En una realización, la carcasa del dispositivo giratorio o un dispositivo raspador lateral mantendría la piel en su lugar conforme se aplica presión para asegurar que la superficie de la matriz de micro-raspadores raspe y/o tense la misma zona de la piel de un paciente y un muelle u otro componente asociado con el mecanismo de bloqueo controlaría la presión a la que la superficie de micro-raspado se mueve contra la piel. Por consiguiente, esta realización debería garantizar un raspado coherente reproducible para la piel deseada, resultando en la misma cantidad de sustancia absorbida en un cuerpo, especialmente en entornos clínicos.

20 El raspado circular formado por un micro-raspador manual o un dispositivo giratorio puede ser combinado con medios para supervisar la cantidad de presión aplicada al dispositivo micro-raspador (por ejemplo, visualmente) para mantener una fuerza aproximadamente constante hacia abajo para conseguir un raspado más coherente de la piel a través de la zona de suministro deseada, y suministrar de manera más eficiente una vacuna, una solución de fármacos u otro agente al cuerpo de un paciente. Por ejemplo, el técnico y/o el usuario pueden controlar la fuerza hacia abajo aplicada al dispositivo micro-raspador durante el movimiento lateral o de rotación de manera que se aplique una fuerza o presión hacia abajo constante que resulta en una profundidad apropiada a lo largo de la longitud de los surcos que están siendo formados. De esta manera, el técnico que usa el dispositivo micro-raspador puede aplicar la presión necesaria para conseguir el mismo grado de alteración y profundidad de penetración en el estrato córneo en todos los pacientes. También es deseable proporcionar una realimentación analógica al usuario de manera que esta presión necesaria pueda mantenerse durante todo el procedimiento de raspado. Esto puede ser especialmente importante para suministrar ciertas clases de compuestos, tales como vacunas, en los que la zona objetivo deseada son las células presentadoras de antígeno dentro de la epidermis y no los lechos capilares y el tejido dérmico más profundo. En este caso, puede ser deseable suministrar el compuesto a la epidermis sin perforar la epidermis.

25 El raspado circular formado por un micro-raspador manual o un dispositivo giratorio puede ser combinado con medios para supervisar la cantidad de presión aplicada al dispositivo micro-raspador (por ejemplo, visualmente) para mantener una fuerza aproximadamente constante hacia abajo para conseguir un raspado más coherente de la piel a través de la zona de suministro deseada, y suministrar de manera más eficiente una vacuna, una solución de fármacos u otro agente al cuerpo de un paciente. Por ejemplo, el técnico y/o el usuario pueden controlar la fuerza hacia abajo aplicada al dispositivo micro-raspador durante el movimiento lateral o de rotación de manera que se aplique una fuerza o presión hacia abajo constante que resulta en una profundidad apropiada a lo largo de la longitud de los surcos que están siendo formados. De esta manera, el técnico que usa el dispositivo micro-raspador puede aplicar la presión necesaria para conseguir el mismo grado de alteración y profundidad de penetración en el estrato córneo en todos los pacientes. También es deseable proporcionar una realimentación analógica al usuario de manera que esta presión necesaria pueda mantenerse durante todo el procedimiento de raspado. Esto puede ser especialmente importante para suministrar ciertas clases de compuestos, tales como vacunas, en los que la zona objetivo deseada son las células presentadoras de antígeno dentro de la epidermis y no los lechos capilares y el tejido dérmico más profundo. En este caso, puede ser deseable suministrar el compuesto a la epidermis sin perforar la epidermis.

30 Esto se consigue mediante un dispositivo raspador para suministrar una sustancia a la piel mediante un procedimiento de raspado que incluye una carcasa adaptada para ser unida de manera fija a o presionada contra la piel en un sitio de suministro deseado, un cabezal aplicador dispuesto en una abertura superior de la carcasa y móvil a través de una abertura inferior de la carcasa para raspar el sitio de suministro, y una superficie de raspado fijada al cabezal aplicador de manera que la carcasa se mantiene firme y estacionaria en el sitio de suministro y la estructura de la carcasa y el cabezal aplicador controla los parámetros del procedimiento de raspado. En otras realizaciones, se controla la velocidad a la que la superficie de raspado se mueve a través de la piel alterando el

estrato córneo, así como el área de superficie o la región a ser raspada con surcos o ranuras.

La supervisión de la presión puede conseguirse a través de un medidor de presión mecánico o eléctrico, un muelle pre-comprimido (pre-cargado), o un transductor de presión electrónico. Este dispositivo de supervisión puede ser tan simple como unas marcas o tan sofisticado como una película piezoeléctrica electrónica que detecta la cantidad de presión e indica la cantidad de presión. Además de la cantidad de fuerza hacia abajo aplicada a las micro-protuberancias cuando son posicionadas sobre la piel, pueden controlarse otros parámetros, tales como la velocidad a la que las micro-protuberancias pasan lateralmente sobre la superficie de la piel y el número de pasadas laterales de las micro-protuberancias través de la piel, para proporcionar un raspado óptimo reproducible de la zona deseada de la piel.

Según otras realizaciones de la invención, la aplicación de un movimiento de rotación o lateral a una superficie de la matriz de micro-raspadores ocurriría dentro de una carcasa, que es mantenida contra la piel a ser raspada y la superficie de raspado sería movida dentro de la carcasa relativamente estacionaria de manera que la superficie de la matriz de micro-raspadores raspe efectivamente esa zona de la piel formando surcos de una profundidad apropiada. El movimiento lateral o de rotación de la superficie de raspado dentro de una carcasa debería resultar en un mejor control de la zona de la piel a ser raspada. El dispositivo micro-raspador con una carcasa podría tener también un muelle montado en el mismo para mantener una fuerza constante hacia abajo y, de esta manera, una presión aplicada a la superficie de raspado del dispositivo -raspador, permitiendo de esta manera una profundidad de penetración apropiada de la superficie de raspado a lo largo del sitio de piel deseado para formar los surcos. Tanto la carcasa como los medios para proporcionar una fuerza de aplicación constante actualizan la funcionalidad del micro-raspador manual mediante la mejora de la tensión uniforme sobre la piel, una zona de tratamiento de la piel constante y una aplicación constante de presión o fuerza a la superficie de raspado, incluso cuando diferentes técnicos usan el dispositivo micro-raspador.

En todavía otra realización, la carcasa podría servir como un dispositivo de seguridad dentro del cual puede ser retraída una superficie de matriz de micro-raspadores de un solo uso después de raspar la piel. Por ejemplo, esta característica de seguridad puede conseguirse con un retén de retracción en la carcasa del dispositivo giratorio o una capa de amortiguación en la carcasa, que puede asegurar la superficie de la matriz de micro-raspadores dentro del dispositivo para su eliminación segura.

Breve descripción de los dibujos

La invención se comprende mejor mediante la lectura de la descripción detallada siguiente con referencia a las figuras adjuntas, en las que los números de referencia similares se refieren a elementos similares a lo largo de las mismas, y en las que:

La Figura 1 es una vista lateral de un micro-raspador que puede ser aplicado manualmente;

La Figura 2 es una vista en sección transversal del micro-raspador de la Figura 1;

La Figura 3 es una vista lateral en despiece ordenado de una superficie de raspado para una matriz de raspadores según la invención sobre la piel de un paciente;

La Figura 4 es una vista en sección transversal lateral de una superficie de raspado;

La Figura 5 es una vista inferior de la superficie de raspado de la realización de la Figura 3;

La Figura 6 es una vista en perspectiva en sección transversal parcial de surcos raspados de la piel;

Las Figuras 7A-B y D ilustran dispositivos de suministro giratorios según la invención que controlan el procedimiento de raspado;

La Figura 7C es una sección transversal a través 7C-7C de la Figura 7B;

La Figura 7E es una vista en despiece ordenado, en sección transversal, de una varilla móvil y un manguito hueco de un dispositivo giratorio según una realización de la invención;

Las Figuras 8A y 8B muestran esquemáticamente un retén 51 formado en la parte inferior del pulsador de empuje de un dispositivo de suministro y retracción;

La Figura 9 ilustra un raspador manual con un medidor de presión según la invención;

Las Figuras 10A-E ilustran raspadores manuales laterales con bastidores de aplicador según la invención; y

Las Figuras 11A y B ilustran un raspador lateral automático.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a un dispositivo y a un procedimiento para raspar el estrato córneo con características de raspado controladas, bien de manera lateral o giratoria, para mejorar la administración de una sustancia a través del estrato córneo de la piel de un paciente.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término raspar se refiere a eliminar al menos una parte del estrato córneo para aumentar la permeabilidad de la piel sin causar una irritación excesiva de la piel o comprometer la barrera de la piel a agentes infecciosos. Esto contrasta con la "perforación", que produce orificios discretos a través del estrato córneo con áreas de estrato córneo inalteradas entre los orificios.

10 El término "penetrar" en la presente solicitud se define como entrar en el estrato córneo sin pasar completamente a través del estrato córneo y entrar en las capas contiguas. Esto no quiere decir que el estrato córneo no pueda ser penetrado completamente para revelar la interfaz de la capa subyacente de la piel. Por otro lado, perforación se refiere a pasar completamente a través del estrato córneo y entrar en las capas contiguas por debajo del estrato córneo.

15 Las propiedades de barrera principales de la piel, incluyendo la resistencia al suministro de fármacos o vacunas, residen en la capa más externa de la epidermis, conocida como estrato córneo. Generalmente, las capas internas de la epidermis incluyen tres capas, identificadas comúnmente como el estrato granuloso, el estrato de Malpighi y el estrato germinativo. Una vez que aparece un fármaco o vacuna u otra sustancia por debajo del estrato córneo, no hay esencialmente ninguna resistencia a la difusión a las capas subsiguientes de la piel y su eventual absorción por el cuerpo.

20 El suministro de una sustancia a o a través de la epidermis viable puede ser un procedimiento eficaz para facilitar la absorción de algunas sustancias, y particularmente algunas vacunas, por el cuerpo. La presente invención está dirigida principalmente a un dispositivo y un procedimiento para facilitar el suministro de una sustancia, y particularmente un agente farmacéutico, a o a través de la epidermis viable de manera que resulte en una absorción más rápida de mayores cantidades de la sustancia bioactiva o el agente farmacéutico.

25 El procedimiento giratorio y el dispositivo para hacer girar una superficie de matriz de micro-raspadores según una realización de la invención es capaz de raspar la piel para aumentar el área superficial expuesta dentro de la capa epidérmica y mejorar la eficacia del suministro de una sustancia o fármaco o vacuna al cuerpo del sujeto mediante absorción directa por las células presentadoras de antígenos (CPAs), drenaje capilar, o el fenómeno de drenaje linfático. En realizaciones preferidas, el dispositivo es capaz de raspar la piel penetrando de esta manera en el
30 estrato córneo sin perforar el estrato córneo.

Una superficie de raspado con una matriz deseada de micro-protuberancias se hace girar o es movida lateralmente a lo largo de y contra un área deseada de la piel. El raspado resultante de la piel según la invención altera el estrato córneo aumentando el área superficial de la capa epidérmica viable de manera que se consigue una concentración de dosis mucho mayor de la sustancia suministrada. En la realización con movimiento circular, el raspado tiende a mantener la dosis dentro de la zona de rotación o zona raspada circular. Por consiguiente, la dosis puede ser limitada a un área de raspado más pequeña usando el suministro circular o giratorio según una realización de la invención resultando en una mayor cantidad de sustancia suministrada a una parte limitada del cuerpo. Dependiendo del sujeto o la sustancia suministrada, puede usarse un área de raspado más pequeña o más grande y el suministro puede realizarse usando la técnica de movimiento circular o una técnica de movimiento recto, respectivamente.
35 40

La sustancia a administrar usando los procedimientos de la presente invención puede ser aplicada a la piel antes del raspado, simultáneamente con el raspado o después del raspado. Según una realización de los procedimientos de la invención, sin embargo, ciertas sustancias bioactivas o sustancias bioactivas específicas, incluyendo vacunas basadas en ácidos nucleicos y péptidos o polipéptidos, se aplican a la piel antes de o simultáneamente con el raspado, en lugar de ser aplicadas a una piel raspada previamente. Es decir, cuando ciertas sustancias son raspadas en la piel en vez de ser aplicadas de manera pasiva a una piel raspada previamente, resultan en una respuesta mejorada.
45

La sustancia puede ser suministrada a la piel en cualquier forma farmacéuticamente aceptable. En una realización, la sustancia es aplicada a la piel y, a continuación, un dispositivo de raspado es forzado contra la piel mientras es girado o movido de manera lateral sobre la piel y la sustancia. Es preferible el uso de la mínima cantidad de fuerza hacia abajo para producir el raspado que consiga el resultado deseado. La cantidad de fuerza y de movimiento lateral o circular para conseguir el raspado necesario para conseguir un suministro eficiente depende del fármaco o la vacuna a ser suministrados. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia sería capaz de determinar la cantidad apropiada de fuerza y movimiento (y, de esta manera, el raspado resultante) para conseguir la cantidad apropiada de suministro de fármaco o vacuna mediante experimentación rutinaria.
50 55

En otra realización, la sustancia puede ser aplicada en forma seca a la superficie de raspado o una superficie contigua a la misma del dispositivo de suministro antes de la aplicación. En esta realización, se aplica un líquido reconstituyente a la piel en el sitio de suministro y el dispositivo de raspado revestido de sustancia es aplicado a la piel en el sitio del líquido reconstituyente. A continuación, es girado contra o frotado de manera lateral sobre la piel de manera que la sustancia se disuelve, al mismo tiempo o posteriormente, en el líquido reconstituyente sobre la superficie de la piel y es suministrada simultáneamente con el raspado. De manera alternativa, un líquido reconstituyente puede estar contenido en el dispositivo de raspado y es liberado para disolver la sustancia conforme el dispositivo es aplicado a la piel para el raspado. Debido a que el raspador está contenido en un área más pequeña cuando se usa un movimiento de raspado giratorio o circular, el volumen de líquido reconstituyente puede ser también reducido.

Según la invención, la alteración de la piel, por ejemplo, surcos u otras aberturas, se formará cuando el micro-raspador es movido a través del área deseada de la piel. Si el área de la superficie de raspado del micro-raspador está compuesta de matrices rectangulares, cuadradas u otras matrices de micro-protuberancias y un movimiento giratorio o circular mueve el raspador, se producen surcos entrecruzados. Este entrecruzamiento de surcos sugiere que el líquido reconstituyente tendrá más áreas ranuradas dentro de la zona raspada y, de esta manera, puede minimizar la cantidad de líquido perdida debido a la fuerza centrífuga de la superficie de raspado del micro-raspador giratorio. Además de la mayor cantidad de surcos en la piel raspada, se crea un camino más tortuoso que sugiere también que el líquido tenderá a permanecer en la zona raspada. De esta manera, el procedimiento de raspado circular puede emplear un menor volumen de líquido reconstituyente y sugiere una reducción de la pérdida de sustancia ya que el raspador formará surcos que capturan la sustancia evitando de esta manera la expulsión de la sustancia, tal como se conoce en los procedimientos de raspado anteriores.

Tal como se muestra en la Figura 1, un dispositivo 2 micro-raspador manual incluye una base 4 sobre la que puede montarse una superficie 5 de raspado. Preferiblemente, la base 4 es una estructura sólida realizada en metal o plástico. En una realización, la base 4 está configurada con una corona 4b con forma de hongo que se curva hacia arriba y está truncada en la parte superior. La parte superior de la base 4 es generalmente plana con la superficie 5 de raspado montada sobre la misma. De manera alternativa, la parte superior truncada puede tener un rebaje para recibir la superficie 5 de raspado. En todas las realizaciones, la superficie 5 de raspado incluye una plataforma 12 con una matriz de micro-protuberancias 14 (Fig. 3) que se extiende por encima de la parte superior truncada. En las realizaciones ejemplificadas, las matrices de protuberancias o elementos similares a agujas son troncocónicas, tal como se muestra en la Figura 4, y pueden comprender mesas aproximadamente piramidales, tal como se muestra en la Figura 5 de la presente invención. La forma troncocónica de las protuberancias controla la profundidad del raspado por la superficie de raspado. Tal como se ha indicado anteriormente, la matriz de micro-protuberancias puede ser rectangular, cuadrada, circular o de cualquier forma, incluyendo cuchillas, que promueven el suministro de una sustancia a un cuerpo.

El dispositivo 2 micro-raspador de la Figura 1 es aplicado a un sujeto moviendo el dispositivo 2 micro-raspador en un movimiento lateral (o circular) contra la piel 28 de un sujeto (flecha 29) con presión suficiente para permitir que la superficie 5 de raspado para penetrar la piel protectora externa o estrato córneo del sujeto. La presión aplicada a la base causa que la superficie 5 y la base 4 sean presionadas contra la piel del sujeto. Por consiguiente, es preferible que la altura de la corona 4b con forma de hongo, inclinada, sea suficiente para prevenir que una sustancia aplicada fluya sobre y a una parte 4c inferior de la base 4 cuando se está usando el dispositivo 2 micro-raspador.

Un asa 6 está fijada a la base 4 arqueada. Un extremo 6c superior del asa 6 puede ser ajustado a presión o ajustado por fricción entre la pared 4a lateral circunferencial interior de la base 4. De manera alternativa, el asa 6 puede ser pegado (por ejemplo, con epoxi), o puede ser un ajuste a presión o un ajuste por fricción, o puede ser moldeado integralmente con la parte 4c inferior de la base 4. La parte 4c inferior de la base 4 puede estar enrasada con la corona 4b con forma de hongo o puede extenderse más allá de la corona con forma de hongo. El extremo 6b inferior del asa 6 es más ancho que el eje del asa 6. El extremo 6b inferior incluye una impresión 6d que sirve como un apoyo para el pulgar de una persona que administra la sustancia y hace girar el dispositivo 2 micro-raspador. Además, hay unas protuberancias 8 formadas en el exterior del asa 6 para ayudar a un usuario a agarrar firmemente el asa 6 cuando hace girar el mismo contra la epidermis de un paciente.

Tal como se muestra en la sección transversal de la Figura 2, el extremo 6b inferior puede ser cilíndrico. Las Impresiones 6d están dispuestas en ambos lados del extremo 6b inferior cilíndrico para ayudar a una persona que usa el dispositivo 2 micro-raspador a sujetar el mismo. Es decir, el movimiento del dispositivo 2 micro-raspador puede ser proporcionado por la mano o los dedos, o por una interconexión con un dispositivo giratorio. El asa 6, así como la base 4, del dispositivo 2 micro-raspador es moldeada preferiblemente en material plástico o un material similar. Preferiblemente, el dispositivo 2 micro-raspador se fabrica de manera económica de manera que todo el dispositivo micro-raspador y la superficie de micro-raspado puedan ser desechados después de su uso en un paciente.

Un procedimiento de formación de una superficie de raspado con micro-protuberancias es mediante ataque químico de una pieza rectangular de silicio. El procedimiento de ataque químico proporciona una superficie de raspado maestra con un contorno de superficie. Tal como se describe a continuación, la superficie de raspado maestra puede convertirse en un molde para una superficie de raspado con una matriz de micro-protuberancias. El contorno de la superficie del maestro es revestido con una capa de material, en el que preferiblemente la capa tiene un espesor de al menos aproximadamente 0,254-5,08 mm (0,01-0,2 pulgadas) y preferiblemente de 1,778 mm (0,07 pulgadas) o más. El maestro es retirado de la capa de material para formar una imagen negativa del maestro en la capa de material. A continuación, la imagen negativa puede ser usada en un procedimiento de moldeo para formar una imagen positiva que tiene características que son sustancialmente las mismas que las características del maestro.

El maestro es sacrificado cuando es retirado de la capa de material. Por ejemplo, el maestro puede ser retirado mediante ataque químico. En otra realización, el maestro es revestido con una capa de liberación, antes de ser revestido con la capa de material. La capa de liberación facilita la retirada del maestro desde la imagen negativa, conservando el maestro ileso.

Otro procedimiento de formación de una superficie de raspado con una pluralidad de micro-protuberancias implica el uso de una superficie de raspado maestra que tiene un contorno de superficie que define una pluralidad de características. El contorno de superficie del maestro es revestido con al menos una capa de material para formar una carcasa. El maestro es retirado de la carcasa para formar una imagen negativa del contorno de la superficie en la carcasa. La imagen negativa en la carcasa es llenada sustancialmente con material, por ejemplo, policarbonatos (policarbonato LEXAN[®]), acrílicos (acrílico ACRYLITE[®]), CCOs (copolímeros cíclicos de olefina Topas[®]), poliestirenos, u otro plástico estructural adecuado, para formar un dispositivo que tiene características sustancialmente iguales a las del maestro. Por supuesto, pueden usarse otros tipos de material para llenar la carcasa. La imagen negativa puede ser llenada usando moldeo por inyección, moldeo por compresión, estampado o cualquier otra técnica compatible.

En una realización adicional, la carcasa define rebajes que tienen una profundidad de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Los rebajes pueden estar dispuestos en una matriz de filas y columnas, separadas uniformemente o separadas no uniformemente, u otros patrones, incluyendo patrones aleatorios, para proporcionar una densidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 rebajes por mm². La carcasa es una imagen negativa o inversa para moldear las características del maestro, donde el maestro puede tener rebajes o picos en su contorno de superficie que varían de aproximadamente 0,5 micrómetros a varios cientos de micrómetros de longitud.

Tal como se ha descrito anteriormente, un procedimiento para suministrar una sustancia a la piel de un paciente puede incluir las etapas de revestir la capa externa de la piel de un paciente con una vacuna, solución de fármacos u otro agente y mover el dispositivo 2 micro-raspador contra la piel del paciente para proporcionar raspados que dejan surcos suficientes para permitir la entrada de la sustancia a la epidermis del paciente. De manera alternativa, la vacuna, solución de fármacos u otro agente pueden aplicarse a la superficie de raspado de dispositivo 2 micro-raspador. Si se desea, la rotación puede ser realizada manualmente girando la muñeca del técnico que sostiene el dispositivo 2 micro-raspador, o, puede conseguirse mecánica o electrónicamente con un dispositivo (Figuras 7-8) que hace girar el dispositivo micro-raspador tal como se describe más adelante. La rotación o giro puede ser realizada en la dirección horaria y anti-horaria, o en ambas direcciones.

Debido al diseño estructural del dispositivo 2 micro-raspador, la base de ataque arqueada de un dispositivo 2 micro-raspador preferido estira la piel del paciente y, a continuación, las superficies superiores o bordes 20 (Figura 4) de las micro-protuberancias 14 raspan la capa externa protectora de la piel penetrando el estrato córneo formando ranuras 26 permitiendo de esta manera que el medicamento u otra sustancia entre en el paciente. Además de los bordes 20, los bordes 22 de las micro-protuberancias 14 forman también bordes de raspado para ayudar en la formación de las ranuras 26 o surcos en la piel 28. Tal como se muestra en la Figura 6, en función del número de micro-protuberancias 14 y su disposición sobre la superficie 5 de raspado, los bordes 20 y 22 de raspado forman valles 25 abiertos y paredes 27 laterales escarificadas en las ranuras 26. Después del raspado inicial de la capa externa protectora de la piel en una primera dirección circular, los bordes posterior y de ataque del dispositivo 2 micro-raspador pueden también frotar la superficie de la zona raspada aplicando la vacuna, solución de fármacos u otro agente al área raspada de la piel, mejorando de esta manera su interacción con la epidermis subyacente.

Con relación a las Figuras 7A y B, en las mismas se muestra un dispositivo 30 de suministro giratorio según una realización de la invención. La Figura 7A es una vista en perspectiva de un dispositivo representado con una carcasa transparente de manera que puedan verse los componentes mecánicos, mientras que la Figura 7B es una vista en sección del dispositivo 30 giratorio. El dispositivo 30 de suministro giratorio incluye una carcasa 32, que es cilíndrica en esta realización preferida. No es necesario que la carcasa sea circular, ya que pueden usarse formas

rectangulares, cuadradas, ovaladas u otras formas. La carcasa 32 tiene un eje longitudinal, es generalmente hueca y preferiblemente tiene una forma que puede ser agarrada por los dedos de un usuario para un control añadido. La parte 34 superior de la carcasa 32 tiene una abertura 36 a través del cual se mueve un mecanismo de bloqueo, tal como un botón 38 que está fijado integralmente a una varilla 38' móvil longitudinalmente, tras la activación. En una realización preferida, la parte superior del botón 38 se extiende a través de la abertura 36 mientras que una base 37 del botón 38 contigua a la varilla 38' está situada dentro de la carcasa 32. La base 37 tiene una anchura/diámetro mayor que la parte superior de la base. La anchura/diámetro de la base es aproximadamente igual al interior de la carcasa 32. El espesor de la base 37, así como su anchura, está diseñado para proporcionar un soporte fuerte y estable para los medios de activación o el pulsador 38. La varilla 38' está fijada integralmente a la base 37 del botón 38 en el interior de la carcasa 32.

El otro extremo 39 del dispositivo 30 de suministro giratorio está diseñado para ser colocado contra la piel de un sujeto y para permanecer estacionario mientras el botón 38 está activo. De esta manera, el extremo 39 de la carcasa 32 sirve para tensar la piel de un sujeto antes del raspado por una superficie 5 de raspado. Es decir, la fuerza perpendicular aplicada al dispositivo de suministro giratorio proporciona un área de piel estirada para ayudar a la superficie de raspado a raspar la zona de la piel.

Situado concéntricamente en el interior de la carcasa 32 y preferiblemente rebajado desde el extremo 39 del dispositivo de suministro giratorio hay un manguito 40 hueco. El manguito 40 hueco puede girar libremente dentro de la carcasa 32 y está formado con roscas de tipo ranura. El extremo de la varilla 38' móvil longitudinalmente, opuesto al extremo fijado al botón 38, es insertado en el extremo superior del manguito 40 hueco. Las proyecciones (Figura 7C) que se extienden desde el extremo de la varilla 38' móvil longitudinalmente se extienden al interior de las zonas 41 de las roscas de tipo ranura del manguito 40 hueco. Las roscas están diseñadas para convertir el movimiento longitudinal del botón 38 y la varilla 38' en un movimiento giratorio. De manera alternativa, el extremo opuesto de la varilla 38' podría estar provisto de un rebaje y el manguito 40 hueco podría tener roscas elevadas para convertir el movimiento longitudinal de la varilla 38' en el movimiento giratorio deseado. Como resultado de esta estructura, cuando se activa el botón 38, las proyecciones de la varilla 38' se colapsan en el interior del manguito 40 hueco a lo largo de las ranuras de la rosca causando, de esta manera, que el manguito 40 hueco gire aproximadamente 360 grados a lo largo de la carrera completa del botón 38.

Una cara 42 extrema está formada integralmente en el extremo del manguito 40 hueco cerca del extremo 39 de dispositivo 30 de suministro giratorio. En una realización alternativa, una cara extrema puede ser fijada mediante adhesivo o similar al manguito 40 hueco. Una superficie 5 de raspado, tal como se ha descrito anteriormente, está fijada a un extremo 44 frontal de la cara 42 del manguito 40 hueco. De esta manera, la superficie 5 de raspado puede ser retraída al interior de la carcasa 32 antes de pulsar o activar el botón 38. La rosca de tipo ranura paralela al eje longitudinal permite que el manguito 40 hueco y la superficie 5 de raspado estén rebajados. La parte curvada de las roscas de tipo ranura puede estar diseñada de manera que la superficie 5 de raspado gire aproximadamente 360 grados contra la piel de un sujeto cuando se oprime el botón 38. Dependiendo del fármaco o vacuna a suministrar, puede desearse una menor rotación o múltiples rotaciones de la superficie de raspado. Debido a que la carcasa 32 permanece relativamente estacionaria mientras el botón 38 está activado, la carcasa 32 mantiene la piel en su sitio conforme la superficie 5 de raspado raspa el área de la piel en el interior de la carcasa 32 estacionaria. Por consiguiente, el dispositivo 30 de suministro giratorio debería conseguir resultados coherentes y reproducibles en cuanto a la cantidad de fármaco o vacuna absorbida por un paciente.

Aunque el mecanismo de bloqueo ilustrado es un botón dispuesto perpendicularmente a la superficie de raspado, pueden emplearse otros mecanismos de bloqueo. Por ejemplo, una palanca dispuesta alrededor de la carcasa del dispositivo giratorio puede ser empujada aproximadamente paralela a la piel mantenida en su lugar por la carcasa. El empuje lateral de la palanca desactivaría un muelle causando que la superficie 5 de raspado mantenida en el interior de la carcasa gire. De manera similar, un asa que sobresale desde el lateral de la carcasa puede ser una palanca, un botón o un dispositivo de movimiento giratorio que desactiva el muelle causando que la superficie 5 de raspado gire.

La superficie 5 de raspado puede estar fijada al extremo 44 frontal del manguito 40 hueco mediante un anillo 45, tal como se muestra en la Figura 7B, o puede estar fijado directamente al extremo 44 frontal del manguito 40 hueco por medio de adhesivo (Figura 7A). Conforme la varilla 38' se colapsa en el interior del manguito 40 hueco, las proyecciones siguen las roscas del manguito 40 hueco de manera que el manguito 40 hueco y la superficie 5 de raspado sean giradas debido al manguito hueco roscado. De esta manera, conforme se oprime el botón 38, la superficie 5 de raspado gira contra la piel del sujeto. La superficie 5 de raspado puede estar fijada de manera permanente a una pieza desechable, o, la superficie de raspado puede estar dispuesta sobre un chip que puede ser conectado a presión en el anillo 45 u otra pieza desechable. Esto permitirá que el chip sea sustituido sin tener que reproducir todo el dispositivo de suministro giratorio.

En otra realización, la superficie 5 de raspado puede hacerse también integral con la cara 42 extrema fijada al

manguito 40 hueco. En dicha realización, todo el dispositivo de suministro giratorio sería desechable después de raspar un único paciente. Se prevé que dispositivo 30 de suministro giratorio pueda ser empleado para raspar más de una ubicación en un único paciente para suministrar una vacuna u otra sustancia y, a continuación, el dispositivo 30 de suministro giratorio pueda desecharse. Se prevé también que el dispositivo giratorio pueda ser modificado para adaptarse a o sino acoplarse con o aceptar un dispositivo micro-raspador separado en lugar de tener la superficie 5 de raspado integral con el mismo.

Un muelle 46 pre-comprimido rodea concéntricamente la varilla 38' y el manguito 40 hueco. Tal como se muestra en la Figura 7B, la cara 42 extrema del manguito 40 hueco tiene un borde 43 saliente y un muelle 46 que, en su estado extendido, se extiende desde el borde 43 saliente a la base 37. La pulsación del botón 38 comprime el muelle 46 de manera que el dispositivo 30 se reiniciará automáticamente cuando se elimine la presión desde el botón 38. Es decir, cuando el botón 38 ya no esté pulsado, liberando de esta manera el muelle 46 desde su estado comprimido, el muelle 46 aplica una carga opuesta causando que la superficie 5 de raspado gire 360 grados en la dirección opuesta. El botón 38 puede ser oprimido un número de veces dependiendo de la cantidad de raspado deseada. Esta superficie de raspado retraída proporciona una característica de eliminación segura para el dispositivo de suministro giratorio.

La Figura 7E ilustra una realización según la invención en la que el extremo de la varilla 38' y la parte superior del manguito 40 hueco están diseñados para proporcionar una característica de retracción segura. La parte superior del manguito 40 hueco está provista de un labio 48 saliente y el extremo de la varilla 38' está provisto de dos labios 49 salientes que están separados entre sí. Después de que el dispositivo de suministro giratorio ha raspado suficientemente el área deseada de la piel, un operador empuja el botón 38 lejos de la carcasa 32 causando que uno de los labios 49 salientes de la varilla 38' se mueva más allá del labio 48 saliente del manguito 40 hueco de manera que el labio 48 saliente se apoye entre los dos labios 49 salientes separados de la varilla 38'. De esta manera, el manguito hueco es retraído al interior de la carcasa 32 y es bloqueado en esta posición de seguridad retraída, ya que sería necesaria una gran fuerza para mover el manguito hueco desde la posición de seguridad retraída. A continuación se describe una realización alternativa, en la que un segundo muelle más grande podría retraer toda la superficie de raspado al interior de la carcasa 32.

Para un fácil montaje de un dispositivo de suministro giratorio según la invención, un anillo de retención o arandela 47 cubre la abertura 36. En una realización, el anillo 47 de retención tiene dos orejas 47e en los lados del anillo, una de las cuales se muestra en la Figura 7A. Las orejas 47e son recibidas en las ranuras 32g en la parte superior de la carcasa 32 y son bloqueadas en su lugar girando la misma. En otra realización, la parte superior de la carcasa 32 estaría provista de una tapa con una abertura que recibe el botón 38. La tapa se enroscaría en la carcasa 32. De esta manera, podría montarse fácilmente el muelle 46, el manguito 40 hueco, la varilla 38' y el botón 38 en el interior de la carcasa 32 y, a continuación, podría bloquearse el conjunto. El anillo 47 de retención o una tapa roscada mantendrían los componentes anteriores en el interior de la carcasa 32, incluso si se libera el muelle 46. La carcasa 32, el manguito 40 hueco, la varilla 38' y el botón 38 están realizados en un material plástico, que puede ser moldeado fácilmente en formas particulares.

En otra realización, se proporcionan medios para retraer la superficie de raspado al interior del dispositivo de suministro giratorio o lateral (descrito más adelante). Por ejemplo, un retén 51 formado en la parte inferior del botón 38" puede ser usado para asegurar la superficie de raspado en el interior de la carcasa después de conseguir la cantidad deseada de raspado. En una realización preferida, el retén 51 está suficientemente lejos de la carcasa 32' de manera que no se acopla con la carcasa 32' durante el procedimiento de raspado. Esta realización se ilustra esquemáticamente en las Figuras 8A y 8B. Se usa un acoplador para acoplar un dispositivo micro-raspador con un asa al el botón 38" y la carcasa 32'. Además de acoplar un asa para el movimiento lateral, se prevé cualquier tipo de acoplador que pueda unir el asa de un dispositivo micro-raspador con un botón que puede ser girado en el interior de una carcasa. El tamaño del retén 51 en comparación con la abertura 36' está diseñado para asegurar que un técnico o usuario que aplica el dispositivo micro-raspador retraiga suficientemente el botón 38" a través de la abertura 36', tal como se ilustra en la Figura 8B.

En una realización, la superficie 5' de raspado se apoya sobre un hombro que sobresale desde una parte inferior de la carcasa 32', y un muelle 46' se comprime ligeramente entre la superficie 5' de raspado y la parte superior de la carcasa 32'. Cuando se aplica una fuerza a la carcasa 32', el muelle 46' pre-comprimido se retrae una ligera distancia conforme la fuerza pasa a través de la carcasa 32' y la superficie 5' de raspado. El muelle 46' pre-comprimido tiene una constante de muelle que limita la cantidad de fuerza enviada a través de la superficie 5' de raspado. Además, el muelle está pre-cargado de manera que sólo se desviará si se excede la presión requerida para penetrar en el estrato córneo. La constante de muelle se elige de manera que la superficie de raspado pueda retraerse al interior de la carcasa 32' en lugar de aumentar significativamente la presión (o la fuerza) por encima de la fuerza predeterminada necesaria para producir suficiente raspado. El resto de la fuerza es enviado a través de la carcasa 32'. Por consiguiente, si se aplica más fuerza de la necesaria contra la carcasa 32', la cantidad de raspado se mantiene constante. Como resultado, el muelle 46' pre-comprimido y/o pre-cargado controla la cantidad de

presión durante la operación de raspado de manera que se consiga la cantidad apropiada de raspado a través de la piel del sujeto formando surcos o ranuras 26 de la profundidad apropiada.

Por ejemplo, si se requiere una fuerza de 4,53 kg (10 libras) para hacer que un micro-raspador funcione correctamente, la carcasa 32' mantiene un muelle 46' que está pre-cargado en 4,53 kg (10 libras). La constante de muelle es de 0,45 kg por mm (1 libra por mm) de manera que el raspador se desvía 1 mm si la fuerza aumenta a 4,99 kg (11 libras). En el punto de deflexión de 1 milímetro, la superficie 5' de raspado está completamente retraída en el interior del dispositivo. Después de que la piel ha sido raspada por la superficie 5' de raspado, un técnico o un usuario liberaría la presión aplicada a la superficie de raspado y el muelle 46'. Esta liberación de la presión puede causar que la superficie 5' de raspado se relaje fuera de la carcasa 32'. Con el fin de empujar la superficie 5' de raspado completamente al interior de la carcasa 32', un técnico o usuario tendría que empujar el retén 51 a través de la abertura 36' de la parte 34' superior de la carcasa 32'. Esta es una característica de seguridad según la invención, ya que la superficie de raspado del dispositivo de suministro sería retraída de manera segura al interior de la carcasa 32' y, de esta manera, la superficie de raspado permanece retraída para su eliminación segura.

Los solicitantes han determinado mediante experimentos que para que el dispositivo micro-raspador funcione correctamente y para suministrar la dosis apropiada de la sustancia o medicamento al interior de la capa epidérmica de un paciente, se requiere un control suficiente de la cantidad de presión aplicada al dispositivo micro-raspador. Según la invención, la superficie 5 de la matriz de micro-raspadores sólo debería alterar el estrato córneo. Si se aplica demasiada presión, el dispositivo micro-raspador puede eliminar demasiado de las capas epidérmicas. Por otro lado, si no se aplica suficiente presión, la superficie del micro-raspador puede no penetrar en el estrato córneo. Este infra-raspado puede dar como resultado que no se suministre una cantidad suficiente de la sustancia o el medicamento al cuerpo. El control de la presión aplicada ayuda en la determinación de la profundidad de penetración a lo largo de las ranuras 26 resultantes, así como la cantidad de fuerza para conseguir la penetración deseada y el raspado deseado.

El dispositivo micro-raspador manual descrito con referencia a las Figuras 1-2 puede ser modificado de manera que el asa 6 incluya un indicador de materia impresa e incorporado en un dispositivo, tal como se muestra en la vista en perspectiva de la Figura 9. En una realización de la invención, el indicador de materia impresa usa las protuberancias 8 como un indicador de la presión que se aplica con un dispositivo de la presente invención. Las protuberancias 8 pueden estar codificadas con un código de colores o con diferentes formas para ser usadas como un indicador. Preferiblemente, las protuberancias 8 se sustituyen con un indicador de materia impresa que puede ser digital, como en el caso de 3 colores distintos, o de manera alternativa de naturaleza analógica, como el caso con gradientes de código de color correspondientes a la fuerza que está siendo aplicada. El dispositivo micro-raspador de la Figura 9 puede estar realizado en un material que es opaco, de manera que el indicador de materia impresa puede ser ocultado tal como se describe más adelante. De manera alternativa, el material puede ser transparente, tal como plástico transparente o traslúcido. Como resultado, pueden verse los mecanismos internos de este dispositivo en esta figura. En esta realización, el asa 6' sería más larga que el del micro-raspador mostrado en las Figuras 1-2. El asa 6' puede tener un poste 6p, un muelle 6s y una parte 6u superior que se colapsa sobre una parte 61 inferior del asa. El muelle 6s rodea el poste 6p, mientras que la parte 61 inferior rodea el muelle 6s y el poste 6p, y la parte 6u superior rodea una parte superior de la parte 61 inferior. La parte superior del poste 6p puede tener un extremo de brida que sujeta la parte 6u superior junto con la parte 61 inferior. En una realización preferida, una tapa 6c con rosca roscada en el extremo del poste 6p y dispuesta contigua a la parte 6u superior sirve para mantener el asa 6' de manera segura. La parte 6u superior rodea el poste 6p, mueve hacia arriba y hacia abajo el poste 6p dependiendo de la cantidad de presión aplicada a la parte 6u superior. La parte 6u superior puede tener una ventana 7 a través de la cual pueden verse unas marcas impresas, un indicador de materia impresa o unas protuberancias 8 en el poste 6p.

El muelle 6s tiene una constante de muelle predeterminada relacionada con el indicador de materia impresa. Por ejemplo, el muelle 6s puede ser un muelle de compresión lineal y el poste 6p puede tener una escala de desplazamiento con código de colores que indica la cantidad de presión aplicada a la superficie 5'' de raspado. Dependiendo de la realización, la materia impresa, que puede ser un código de colores o símbolos, es impresa en la parte 61 inferior del asa, debajo de la parte 6u superior o en el poste 6p. En una realización en la que la materia impresa se encuentra debajo de la parte 6u superior en el poste 6p, el técnico aplica presión a la parte 6u superior haciendo que la parte superior se mueva hacia la superficie 5'' de raspado moviendo la ventana 7 que revela la materia impresa en el poste. Es decir, la parte 6u superior se deslizaría sobre la parte 61 inferior de manera que el técnico sería capaz de controlar la presión aplicada al micro-raspador que se mueve a través de la piel del paciente observando la materia impresa en el poste 6p. De manera alternativa, la materia impresa puede estar dispuesta en la parte 61 inferior del asa 6'. Si la materia impresa es un código de colores, pueden emplearse tres colores diferentes que representan presión insuficiente (por ejemplo, amarillo), demasiada presión (por ejemplo, rojo) o presión apropiada (por ejemplo, verde). Esto proporciona una ventaja en el sentido de que la condición de presión insuficiente, así como la condición de demasiada presión son comunicadas al técnico o usuario. De manera alternativa, puede usarse un único color o símbolo que representa el rango apropiado de presión.

En una realización alternativa, el poste 6p sobresale desde la parte superior del dispositivo micro-raspador y la materia impresa en el post es revelada conforme el técnico o usuario empuja hacia abajo sobre el muelle 6s. Es decir, la cantidad de colapso de la parte 6u superior es directamente proporcional a la fuerza aplicada al dispositivo micro-raspador. Por ejemplo, conforme se aplica la fuerza hacia abajo, la parte 6u superior colapsa sobre el muelle 6s y el poste 6p sobresaldrá de manera proporcional a la fuerza. Si la fuerza aplicada es demasiado pequeña, la banda amarilla se revelará en la parte superior del dispositivo. El técnico o usuario verá visualmente esta retroalimentación y aplicará más fuerza hasta que se muestre la banda verde (que representa el rango de fuerza correcto). Si se muestra la banda roja, el técnico sabrá que se estaba aplicando demasiada fuerza y reducirá la fuerza sobre el dispositivo micro-raspador hasta que se revele la banda verde. De esta manera, con esta retroalimentación visual directa, un técnico o un usuario de un dispositivo micro-raspador será capaz de regular la cantidad de fuerza aplicada al dispositivo resultando en una coherencia de la cantidad de presión aplicada a la superficie del micro-raspador que se mueve a través de la piel del paciente para formar surcos o ranuras de una profundidad apropiada a lo largo de su longitud. Por consiguiente, diferentes usuarios del dispositivo micro-raspador pueden usar la retroalimentación para suministrar la misma cantidad de presión y raspado resultante de manera que la eficacia de suministro de fármaco o vacuna se mantiene constante.

Con referencia a la Figura 9, el dispositivo micro-raspador tiene una superficie 5" de raspado plana que puede ser fijada mediante adhesivo a una superficie 12' frontal plana. El reverso de la superficie 12' frontal plana tiene una serie de nervios 12r que sobresalen desde el mismo. Los nervios 12r están diseñados para centrar y soportar el muelle 6s de desplazamiento. Una constante objetivo preferida de la constante de muelle para el muelle 6s es de aproximadamente 107,14 kg/m (6 libras/pulgada), lo cual proporciona aproximadamente 1,36-1,81 kg (3-4 libras) de presión cuando se desplaza 12,7-19,05 mm (0,5-0,75 pulgadas). Este es el modo preferido con una matriz cuadrada plana de micro-raspadores que debe moverse lateralmente. Para algunas aplicaciones, se prevén constantes de muelle no lineales. Pueden usarse constantes de muelle más grandes (lineales o no lineales) para conseguir el control de presión deseado para diferentes aplicaciones. Además, dependiendo del fármaco o vacuna a administrar al paciente, puede desearse una cantidad diferente de raspado. Según la invención, el rango de fuerza del dispositivo micro-raspador es fácilmente ajustable ya que el muelle de desplazamiento puede ser reemplazado destornillando la tapa 6c roscada para revelar el poste 6p y reemplazar el muelle 6s. De esta manera, el muelle interno podría reemplazarse fácilmente con un perfil de fuerza de muelle y una altura sólida diferentes.

Unos medios alternativos para mantener unida el asa 6' del dispositivo micro-raspador sería tener un poste sólido que sobresale a través de la parte 6u superior y un anillo o tapa ajustado por fricción sobre el extremo del poste para retener el muelle de la parte exterior y la parte inferior juntas. Debido a que los dispositivos micro-raspadores pueden ser desechables, el anillo o la tapa podrían ser fijados de manera permanente mediante adhesivo, por ejemplo.

Aunque la retroalimentación del usuario se describe y se muestra como un indicador de materia impresa, sería posible tener una indicación de presión realizada en otras formas conocidas por las personas con conocimientos en la materia. Por ejemplo, en lugar de un indicador de materia impresa vertical, el indicador de materia impresa puede estar dispuesto horizontalmente en el reverso de la superficie 12' frontal plana fuera del manguito interior. Esto podría conseguirse mediante una película sensible a la presión colocada en el reverso de la superficie 12' frontal plana, que puede ser una barra horizontal que aumenta de tamaño en función de la cantidad de presión aplicada a la superficie 5" de raspado. Otra manera de realizar la indicación de presión sería que la compresión de la parte 6u superior activase un mecanismo de leva, lo que causaría que un brazo radial girase alrededor de un punto central de un indicador de materia impresa circular.

En todavía otra realización según la invención, podría usarse un muelle de torsión en lugar de un muelle de compresión como el muelle 6s. Con un mecanismo giratorio y el muelle de torsión, la fuerza rotacional es transferida a una fuerza hacia abajo. Un mecanismo de leva asociado con el muelle de torsión causaría que un puntero indicara la cantidad de presión aplicada en el indicador de materia impresa. De esta manera, el usuario o el técnico tendrían que aplicar un nivel de umbral de presión antes de que la parte 6u superior se colapse sobre la parte 6i inferior. El nivel de umbral de presión estaría relacionado directamente con la cantidad apropiada de presión a aplicar a la superficie 5" de raspado. De esta manera, el técnico podría tener una indicación tanto táctil como visual de la cantidad de presión que se está aplicando para raspar la piel de un paciente. Podría conseguirse una indicación táctil de la cantidad de presión con un retén, tal como se ha descrito anteriormente. El micro-raspador con características de raspado controladas prevé todos los medios conocidos para proporcionar una indicación visual o táctil de la cantidad de compresión en un muelle conocido. El empleo de una retroalimentación visual y/o táctil a un usuario debería permitir una aplicación más coherente del micro-raspador y, de esta manera, proporcionar una mejor reproducibilidad del raspado y una mejor tasa de suministro de fármaco y eficacia de la vacuna.

En vista del uso de la compresión para obtener la presión apropiada con la cual raspar la piel de un paciente, se prevé que el dispositivo micro-raspador de la Figura 9 podría ser modificado para tener orificios en la parte inferior

de la superficie 12' frontal plana para el suministro de líquido (por ejemplo, fármaco o vacuna). De esta manera, cuando la parte 6u superior del dispositivo micro-raspador colapsa sobre la parte 61 inferior, el líquido sería extraído mediante medios mecánicos o punzando una cámara que contiene el líquido y, a continuación, permitiendo que la presión y la gravedad suministren el líquido a la superficie de la piel del paciente. Dicho dispositivo micro-raspador sería útil para retener un fármaco o vacuna a ser suministrado mediante la técnica de raspado, así como para retener un fluido a ser usado para la reconstitución de una sustancia en la superficie de micro-raspado. Con dicha realización, el dispositivo micro-raspador y el fármaco o la vacuna podrían estar en un único paquete, que es desechable. Y después de abrir el paquete, simplemente se aplicaría el dispositivo micro-raspador a la piel del paciente y, después de raspar la piel y suministrar el fármaco o la vacuna, el dispositivo micro-raspador sería desechado en la manera normal.

Aunque las propias micro-protuberancias pueden tener un diseño preferiblemente troncocónico con el fin de controlar la profundidad de penetración de la superficie de raspado, un dispositivo que aloja el chip de raspado o la superficie de raspado puede controlar también la profundidad. Tal como se muestra en las Figuras 10A-D, un bastidor de aplicador o carcasa incluye una pista o "ranura" a lo largo de la cual se mueve un chip de raspado. De manera similar a la carcasa del dispositivo de suministro giratorio, la superficie 112 inferior del bastidor de aplicador estira la piel del paciente y, de esta manera, añade tensión manteniendo la piel tensa mientras el chip de raspado se mueve a través de la piel del paciente. La pista del bastidor de aplicador determina la profundidad de la penetración de las micro-agujas sólidas (micro-protuberancias) de manera que se consiga una profundidad constante de penetración durante el movimiento hacia adelante y hacia atrás del dispositivo micro-raspador.

Según la realización mostrada en las Figuras 10A-C, un dispositivo 132a similar a un parche plano que contiene una "ranura" 134 central con un botón 138 móvil dispuesto en la misma está unido fijamente a un sitio de suministro deseado de la piel de un paciente. El dispositivo 132a puede ser fijado con un adhesivo u otros medios de fijación conocidos por ser seguros para fijar objetos a la piel. El botón 138 móvil está conectado a una barra 138' cargada con muelle que está fijada a un chip 105 de raspado. Este sencillo dispositivo 132a micro-raspador es posicionado sobre la piel de un paciente a través de la cual se desea suministrar una vacuna u otro fármaco. La barra 138' cargada con muelle mantiene el chip de raspado dentro del dispositivo 132a similar a un parche plano lejos de la piel del paciente, tal como se muestra en la Figura 10B. El botón 138 es presionado, activando un muelle 146, lo que fuerza el chip 105 hacia abajo, hacia la piel con una fuerza específica (véase la vista lateral en la Figura 10C). La fuerza específica aplicada a la piel por la barra 138' cargada con muelle es preferiblemente una fuerza óptima para conseguir el asentamiento de la vacuna o fármaco en la piel del paciente. Una vez activado, el muelle 146 ejerce una presión definida y constante sobre el chip 105 para mantenerlo en contacto con la piel a esta presión definida.

Tal como se ilustra en la Figura 10C, después de que la barra 138' cargada con muelle y el botón 138 causen que el chip 105 de raspado entre en contacto con la piel de un paciente, el chip 105 es movido lateralmente a través de la piel del paciente en la dirección de las flechas 148. Esto se consigue moviendo el botón 138 activado lateralmente a lo largo de la "ranura" 134. La "ranura" 134 es una abertura alargada en la parte superior del dispositivo 132 similar a un parche plano y define la longitud de la trayectoria de raspado. Si se desea volver a raspar la misma zona, podría simplemente moverse el pulsador 138 en la dirección opuesta a lo largo de la trayectoria "ranura". Una vez conseguido el número deseado de pasadas, el dispositivo similar a un parche plano puede ser retirado de la piel del paciente. Para una eliminación segura del raspador, que ha estado en contacto con fluidos corporales, el botón 138 puede ser desactivado para retraer el chip 105 de nuevo al interior del dispositivo 132a similar a un parche plano.

La Figura 10D muestra todavía otra realización según la invención. Este dispositivo 132b incluye un cabezal 150 aplicador con un chip 152 de raspado o dispositivo micro-raspador convencional. El cabezal 150 aplicador tiene dos pasadores A y B fijados en lados opuestos del mismo. Una pista 156 está situada en las paredes verticales interiores de un bastidor 158 del aplicador y puede ser o bien ranuras para recibir los pasadores o una pestaña sobresaliente que coopera con los lados del cabezal aplicador, incluyendo un chip de raspado o una superficie de raspado. La pista 156 del bastidor 158 del aplicador mostrado en la Figura 10D incluye una ranura 160 que se extiende desde la parte superior del bastidor 158 del aplicador a una profundidad en la que la pista (ranura) continúa lateralmente. La altura de la pista 156 lateral desde la parte inferior del bastidor 158 del aplicador contigua a la superficie de la piel se mantiene constante sobre la distancia lateral de manera que la pista determina la profundidad de penetración de las micro-protuberancias, lo que resulta en surcos con una profundidad sustancialmente coherente. Dos pasadores A y B se insertan en las ranuras 160 en la parte superior de bastidor 158 del aplicador de manera que el chip 152 de raspado o la superficie de raspado de un dispositivo micro-raspador sigue la pista 156 y tiene una profundidad de penetración coherente, mientras se realiza el raspado a través de la superficie de la piel.

La superficie 162 inferior del bastidor 158 del aplicador puede tener un borde exterior estrecho, que ayuda a proporcionar un tensado uniforme de la piel del paciente durante el procedimiento de raspado. El área confinada

por el bastidor 158 del aplicador, en la que la superficie del chip de raspado o la superficie de raspado se mueve a lo largo de la pista, permanece constante y de esta manera proporciona un área de tratamiento constante de la piel y el borde externo estrecho de la superficie 162 inferior asegura una tensión uniforme de la piel para facilitar el procedimiento de raspado. Tal como se muestra en la Figura 10D, el chip 152 de raspado o la superficie de raspado está fijado a la superficie inferior de un cabezal aplicador o un dispositivo micro-raspador que incluye un asa. El raspado se consigue manual o mecánicamente moviendo el chip 152 de raspado o la superficie de raspado dentro de la pista 156 (en la dirección mostrada en la figura) hacia atrás y hacia adelante mientras se mantiene el bastidor 158 del aplicador firme y estacionario sobre el sitio de tratamiento.

En otra realización de un dispositivo similar a un parche plano ilustrado en la Figura 10E, hay dispuestas una cuña 164 de conducción y una cuña 166 de movimiento dentro de un bastidor 158' del aplicador. El bastidor 158' del aplicador se coloca sobre el brazo de un sujeto de manera que un chip 105' de raspado montado sobre una superficie de la cuña 166 de movimiento es presionado contra la piel del sujeto conforme la cuña 164 de conducción es movida hacia el muelle 168. Conforme un operador presiona contra la cuña 164 de conducción, se producen dos fuerzas: una fuerza "x", que mueve la cuña de conducción a través de la piel del sujeto y una fuerza "y", que presiona el chip 105' de raspado contra la piel del sujeto conforme la cuña de movimiento es empujada a través de la piel del sujeto por la cuña 105' de conducción. Una vez finalizada la carrera (la cuña 164 de conducción mueve la cuña 166 de movimiento contra el muelle 168 y comprimiendo el mismo) y liberada la presión sobre la cuña 164 de conducción, el muelle 168 comprimido empuja la cuña 166 de movimiento y la cuña de conducción de nuevo a su posición original. Es decir, el muelle 168 restablece el dispositivo para la siguiente carrera de raspado. El dispositivo similar a un parche plano según la realización 10E estaría diseñado de manera que la cuña de movimiento aplique suficiente presión hacia abajo sobre el chip 105' de raspado de manera que se consiga suficiente raspado para asegurar el suministro de los medicamentos frotados sobre la piel raspada del sujeto. Las cuñas de este dispositivo estarían diseñadas para controlar la presión conforme el chip de raspado se mueve a través de la piel del sujeto y controla el área de la piel raspada. Por lo tanto, el ángulo de cuña y la fuerza del muelle pueden ser variados para controlar estos parámetros. Todo el conjunto similar a un parche puede ser desechable o, sólo la cuña 166 de movimiento con el chip 105' de raspado puede ser desechable. En ese caso, el dispositivo similar a un parche estaría diseñado para recibir cuñas 166 de movimiento reemplazables.

Además de proporcionar una profundidad constante de penetración de las micro-agujas sólidas (micro-protuberancias) en la epidermis, una tensión uniforme de la piel para facilitar el procedimiento de raspado y un área constante de tratamiento de la piel, la realización de bastidor del aplicador y cabezal aplicador puede incluir cabezales aplicadores cargados por muelle. Es decir, el cabezal aplicador que incluye el chip de raspado o la superficie de raspado puede estar montado sobre muelles para proporcionar una fuerza de aplicación constante hacia abajo, como en la realización mostrada en las Figuras 10A-C. Tal como se muestra en las Figuras, la fuerza constante hacia abajo puede ser aplicada por una línea de muelles helicoidales o un muelle ondulado moldeado dispuesto entre el bastidor y la superficie de raspado. Dichas mejoras actualizan la funcionalidad del dispositivo de suministro de fármaco eliminando y/o reduciendo la variabilidad de operador a operador.

La realización ilustrada esquemáticamente en las Figuras 11A y B emplea un pulsador 170 cargado por muelle, activado por el usuario, dispuesto contiguo a una carcasa 172 con una abertura 174. En el interior de la carcasa 172, que puede estar realizada en un material plástico, una serie de palancas o barras 175 dispuestas perpendicularmente causan que el chip 176 de raspado se mueva a través de la abertura 174 en las direcciones mostradas en las Figuras. La carcasa 172 está unida fijamente a un área de una piel en la que se desea suministrar una vacuna u otro agente. La Figura 11A muestra la posición del chip 176 de raspado cuando el botón 170 está en su posición de reposo o su posición desactivada. En la posición de reposo o desactivada, el chip 176 de raspado está en un lado de la abertura 174 de la carcasa 172. Cuando el botón 170 es pulsado o activado, el chip 176 de raspado se mueve en una dirección (flecha 178) hacia el otro lado de la abertura 174, tal como se muestra en la Figura 11B. Cuando el botón 170 es liberado o desactivado, el chip 176 de raspado se mueve en la dirección opuesta (flecha 180 de la Figura 11A) de nuevo a su punto de origen. El mecanismo 182 de muelle controla la velocidad a la que el chip 176 de raspado se mueve a través de una superficie de la piel y tiene una constante de muelle que raspa de manera óptima la piel para suministrar eficazmente vacunas, fármacos u otros agentes a la piel. Variando el número de veces que el usuario presiona el pulsador, puede controlarse el número de pasadas del chip 176 de raspado a través de la zona de tratamiento de la piel. Tal como se ha explicado anteriormente, cada ciclo de pulsación (activación)/liberación (desactivación) resulta en dos pasadas.

En otra realización de un dispositivo de suministro giratorio mostrado en la Figura 7C y 7D, pueden usarse dos muelles para controlar la presión aplicada y retraer la superficie de raspado al interior de la carcasa. El primer muelle puede ser un muelle 46 pre-cargado para controlar la cantidad de fuerza hacia abajo que se aplica a la superficie de raspado del dispositivo giratorio. La pulsación del botón 38 activa el muelle para empujar la superficie de raspado hacia abajo, hacia la piel con una fuerza específica que es óptima para conseguir asentarla sobre la piel. Este muelle se tensaría de manera que, independientemente de la presión con la que una persona presiona el botón 38, resultara la misma fuerza hacia abajo y rotación contra la piel de un sujeto. Es decir, una vez activado, el

5 muelle ejerce una presión definida y constante sobre la superficie de raspado para mantenerla en contacto con la piel a esta presión definida. Una vez que la superficie de raspado está en contacto con la piel, el botón pulsado y la carcasa roscada causan que la superficie de raspado gire. El muelle pre-tensado podría estar diseñado además para controlar la velocidad a la que gira la superficie de raspado contra la piel y puede ser ajustado a una tensión que es óptima para raspar eficazmente la piel y suministrar la sustancia deseada. El segundo muelle 46' de esta realización podría ser un muelle ligero (es decir, no tan rígido como el muelle pre-tensado) y actuaría como un muelle de retorno tal como se ha descrito anteriormente con respecto al muelle 46. El control de presión y la retracción de la superficie de raspado pueden conseguirse con un único muelle pre-cargado en el que el muelle se desviará sólo si hay presente una presión necesaria y suficiente para penetrar en el estrato córneo. El diseño del muelle o muelles se elige de manera que la superficie de raspado se retraerá al interior de la carcasa tras la liberación del pulsador.

10 Los presentes solicitantes prevén además un dispositivo de suministro electrónico. En dicho dispositivo, se emplea un chip piezoeléctrico, por ejemplo, o cualquier tipo de dispositivo electrónico que proporciona un desplazamiento suficiente para el raspado para hacer girar la superficie de la matriz de micro-raspadores. Dicho dispositivo tendría preferiblemente un muelle para determinar la cantidad de fuerza hacia abajo aplicada contra la piel de un sujeto además de la electrónica necesaria para hacer girar la superficie de la matriz de micro-raspadores. Además, el muelle puede controlar la velocidad de la rotación de la superficie de raspado y la constante de muelle sería ajustada para efectuar un raspado óptimo de la piel.

15 El procedimiento preferido y el dispositivo giratorio se colocarían contra la piel de un sujeto y, a continuación, se pulsaría un botón para forzar el dispositivo de matriz de micro-raspadores contra la piel en una manera circular, mientras una carcasa del dispositivo permanece estacionaria sobre la piel del sujeto. Tal como se ha descrito anteriormente, el movimiento del micro-raspador puede conseguirse manual, mecánica o electrónicamente y la fuerza hacia abajo aplicada puede ser controlada por un muelle pre-comprimido (pre-cargado), o visualmente por un técnico o electrónicamente mediante un transductor de presión.

20 En un procedimiento de raspado de piel preferido que usa un movimiento circular, el dispositivo 2 micro-raspador puede ser girado a lo largo de la piel de un paciente durante al menos aproximadamente dos rotaciones completas. Es decir, la primera rotación completa aproximada podría ser en sentido horario, mientras que la segunda rotación completa aproximada podría ser en sentido anti-horario o viceversa. La piel del paciente puede ser raspada en direcciones rotacionales opuestas. En otras realizaciones, el dispositivo micro-raspador puede ser girado aproximadamente 180° contra la piel en cualquier dirección. El diseño estructural de la micro-matriz del dispositivo micro-raspador según la invención permite que la vacuna, la solución de fármacos u otro agente sean absorbidos más eficazmente, permitiendo de esta manera la aplicación de una menor cantidad de la vacuna, la solución de fármaco u otro agente a la piel de un paciente o para revestir la superficie 5 de raspado.

25 Dependiendo de la vacuna, solución de fármacos u otro agente que se aplican usando el dispositivo micro-raspador, diferentes matrices de micro-protuberancias que forman la superficie de raspado pueden tener un mejor rendimiento. Se entenderá que la descripción anterior de la presente invención se describe con respecto a realizaciones preferidas que emplean muelles helicoidales en el diseño del dispositivo, sin embargo, los muelles helicoidales no son el único tipo de elemento de empuje que puede emplearse. Los muelles de lámina, espumas compresibles y otros medios de empuje conocidos en la técnica pueden ser empleados en la presente invención con los mismos resultados. Se entenderá también que la descripción anterior de la presente invención se describe con respecto a realizaciones preferidas y que las realizaciones ilustradas son susceptibles de diversas modificaciones, cambios y adaptaciones, y se pretende que los mismos estén comprendidos dentro del significado y el rango de equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (2) raspador para suministrar una sustancia a la piel mediante un procedimiento de raspado, en el que dicho dispositivo raspador comprende:

5 una base (4) que tiene una superficie superior y una superficie inferior sobre la que está montada una superficie (5) de raspado con micro-protuberancias (14), en el que dichas micro-protuberancias tienen al menos un borde de raspado para formar un surco a lo largo de una longitud de la piel;

un asa (6) que sobresale desde la superficie superior de la base; y

10 medios para controlar la cantidad de fuerza o presión aplicada a las micro-protuberancias conforme la superficie del raspador se mueve a través de la piel formando de esta manera un surco de una profundidad sustancialmente coherente a lo largo de su longitud

caracterizado por que

dichos medios para controlar la cantidad de fuerza o presión son un muelle (46) pre-cargado que se desvía solo si hay presente una cantidad suficiente de presión.

15 2. Dispositivo raspador según la reivindicación 1, que comprende además una carcasa (32) que rodea la base; en el que el asa es un pulsador que se colapsa al interior de la base cuando se activa, y la base gira con respecto a la carcasa y proporcionalmente al colapso del pulsador, causando de esta manera que la superficie del raspador gire contra la piel cuando la carcasa está colocada contra la piel.

20 3. Dispositivo raspador según la reivindicación 1, en el que dicha asa tiene una parte (6u) superior y una parte (6l) inferior, en el que dicha parte superior es capaz de colapsarse sobre dicha parte inferior y dichos medios para controlar la cantidad de fuerza incluyen un muelle que rodea un poste (7) en el que el muelle y el poste están dispuestos en dicha parte inferior y se extienden a dicha parte superior del asa.

4. Dispositivo raspador según la reivindicación 3, en el que dichos medios para controlar la cantidad de fuerza son un indicador de materia impresa en el que el indicador de materia impresa está codificado en proporción a la cantidad de fuerza aplicada.

25

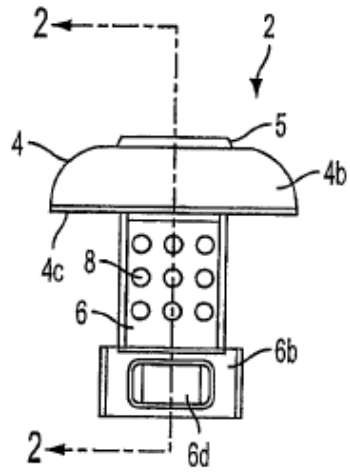


FIG. 1

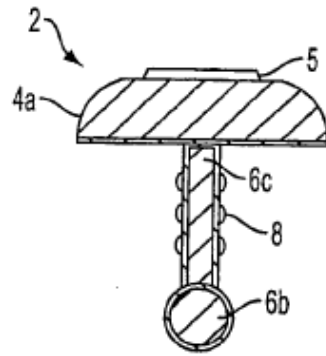


FIG. 2

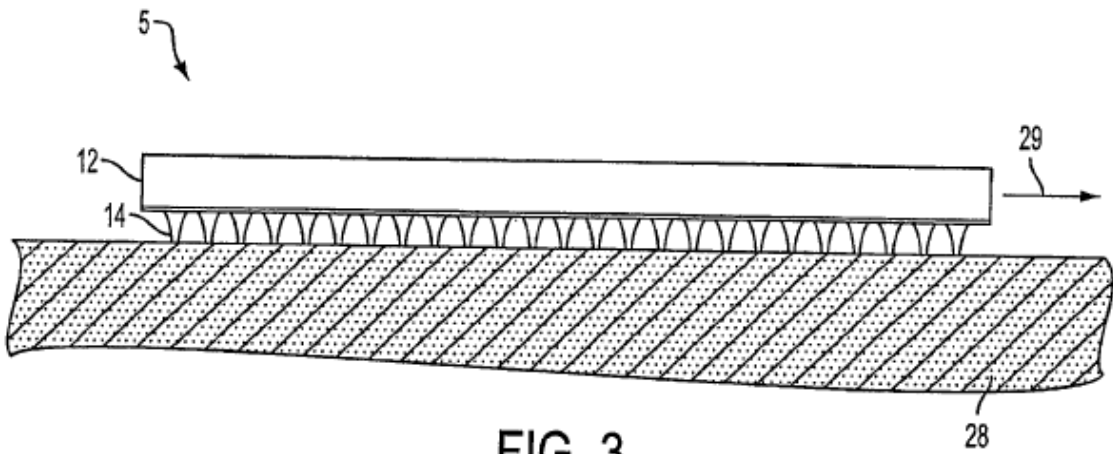


FIG. 3

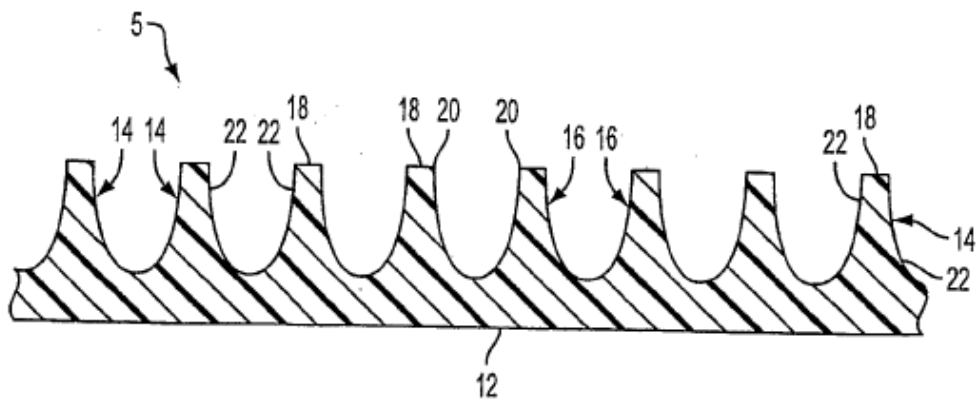


FIG. 4

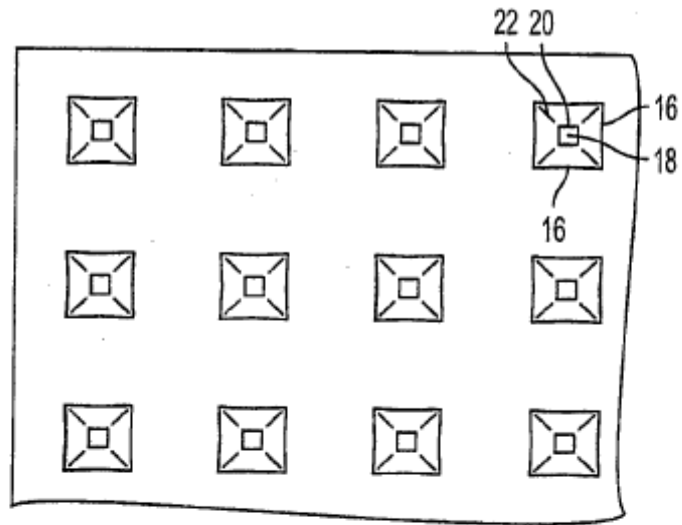


FIG. 5

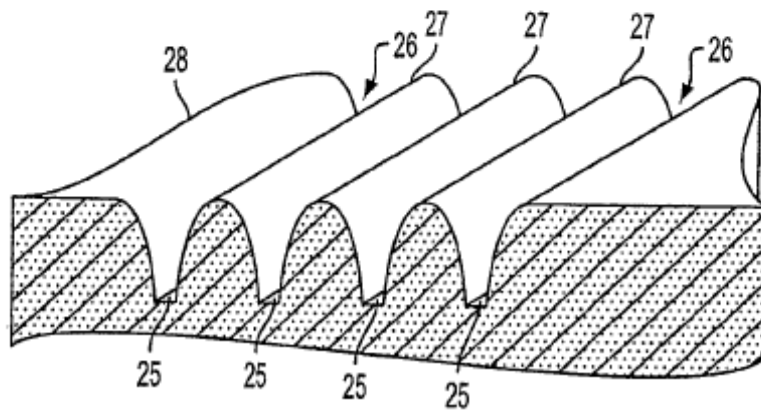
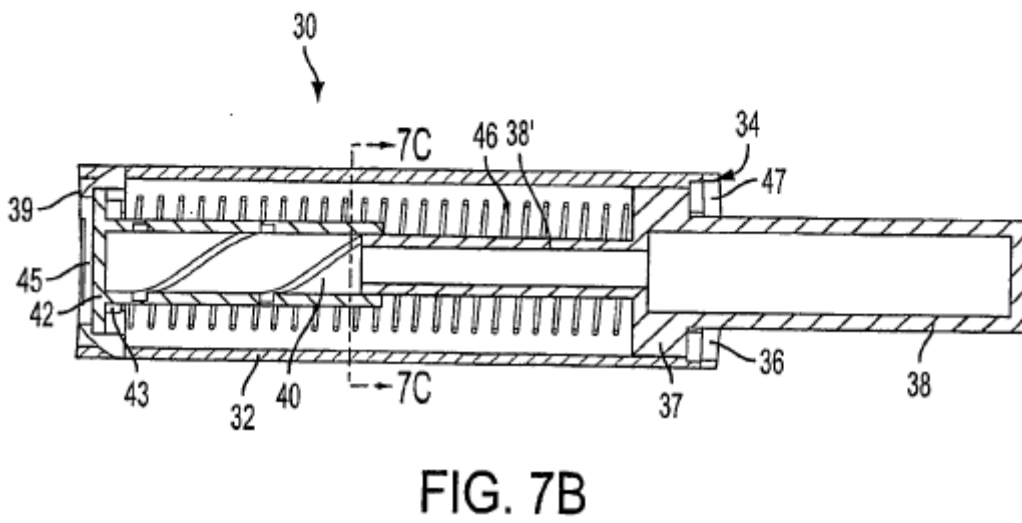
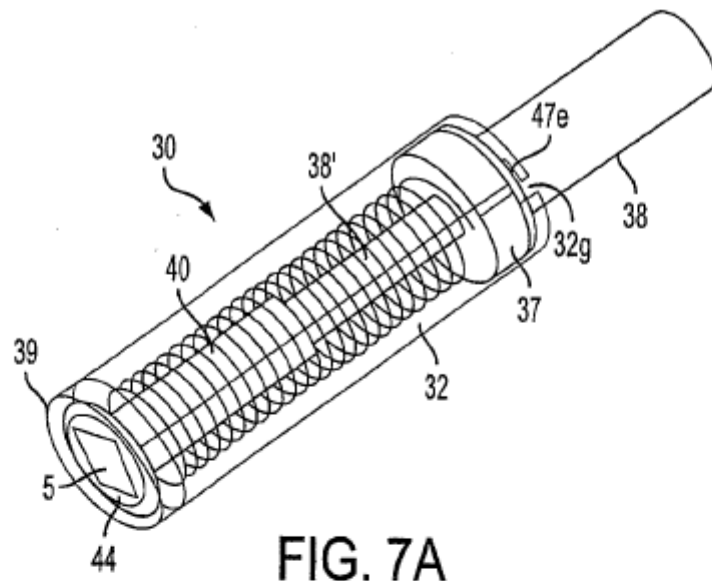


FIG. 6



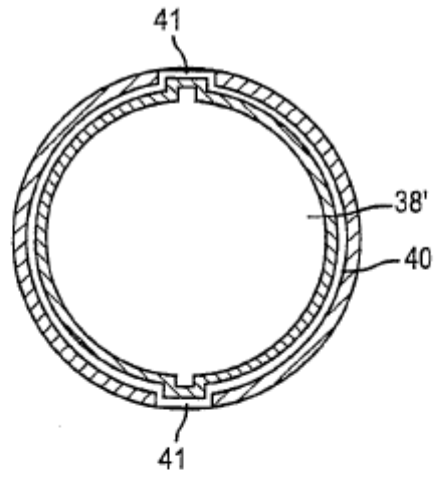


FIG. 7C

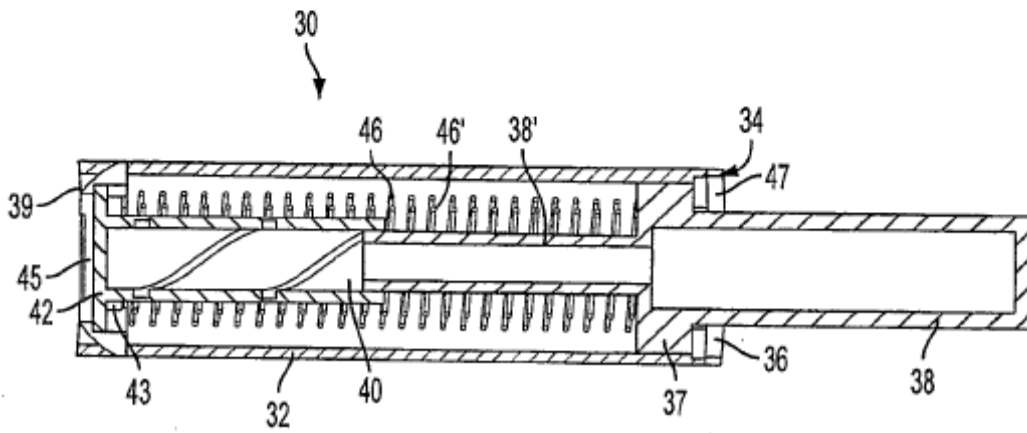


FIG. 7D

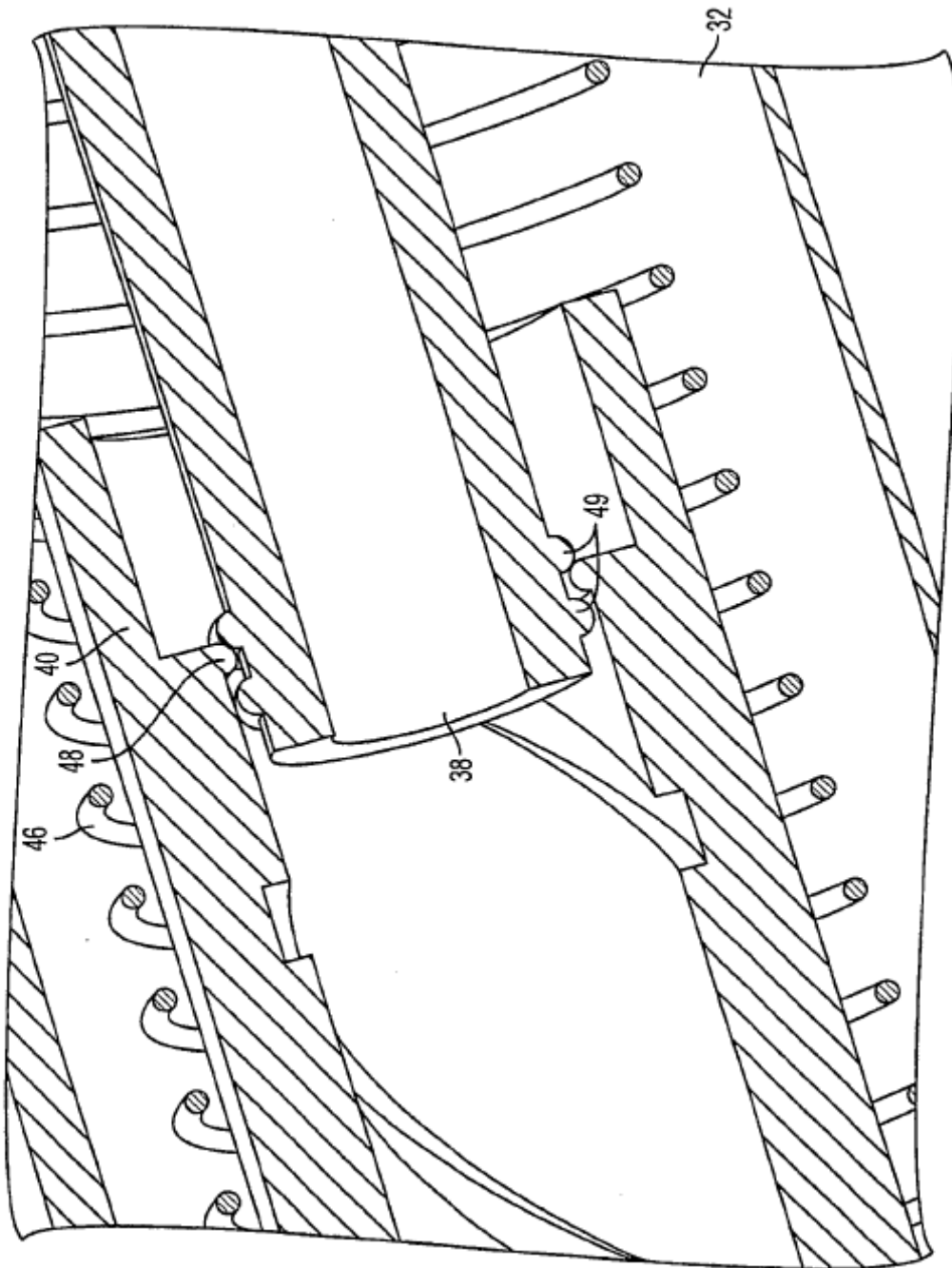


FIG. 7E

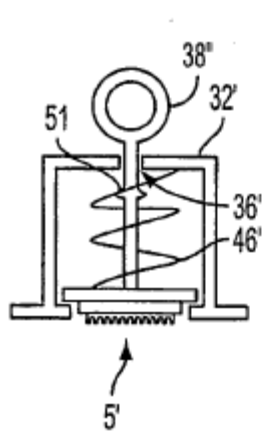


FIG. 8A

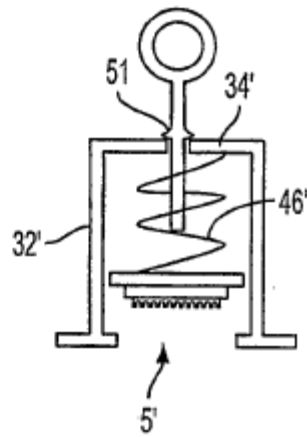


FIG. 8B

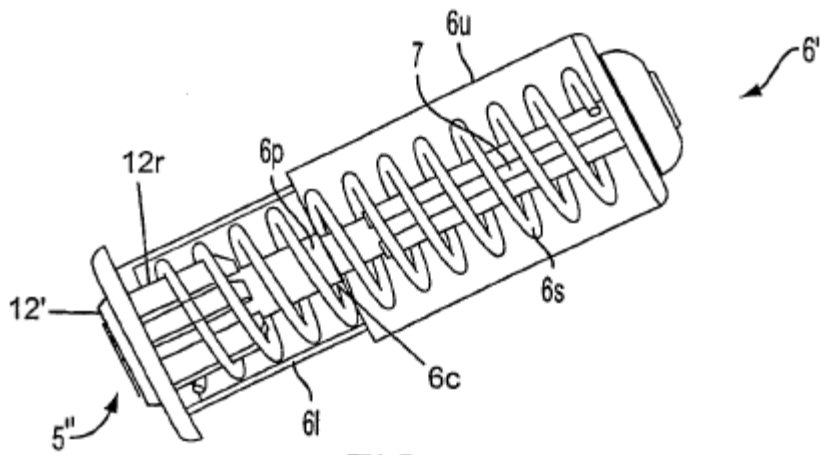


FIG. 9

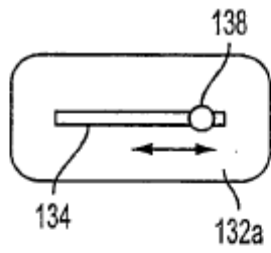


FIG. 10A

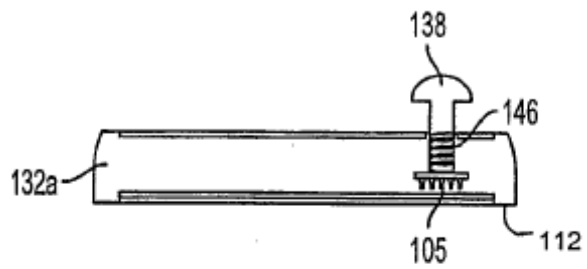


FIG. 10B

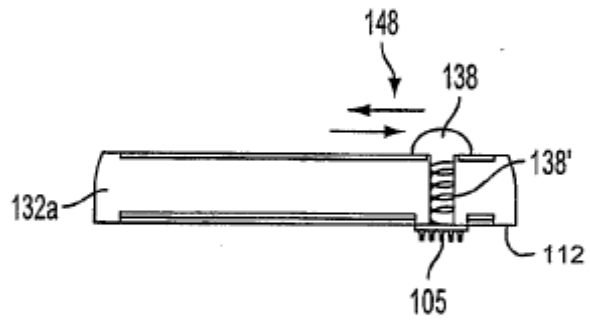


FIG. 10C

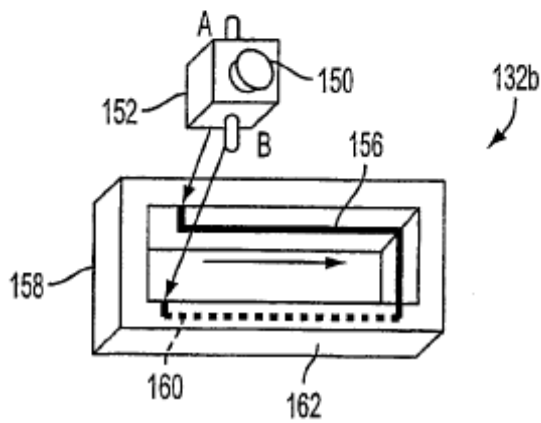


FIG. 10D

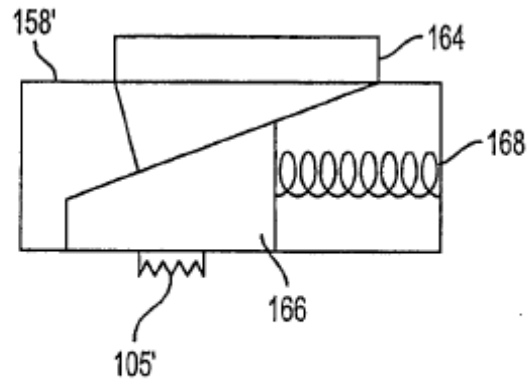


FIG. 10E

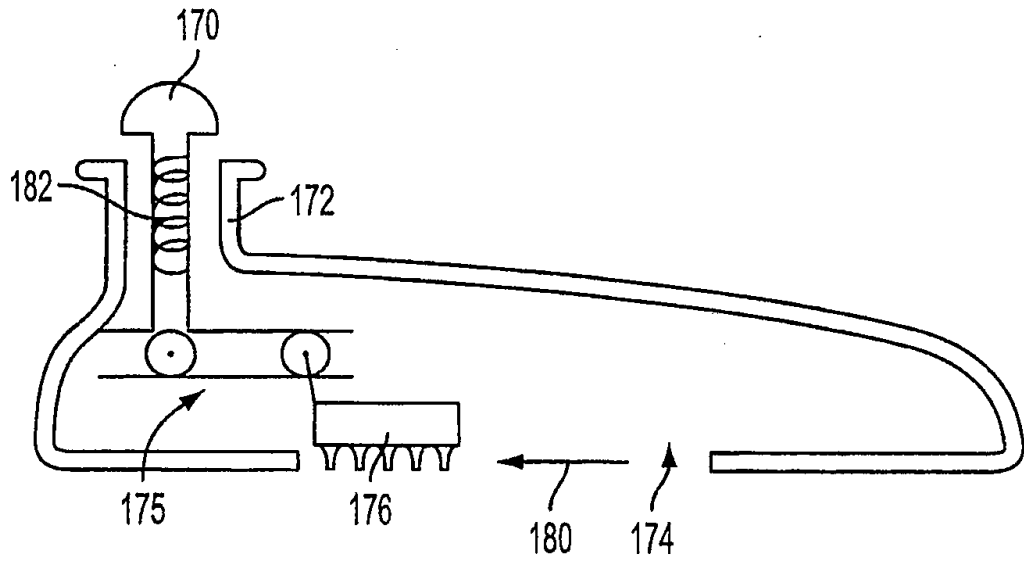


FIG. 11A

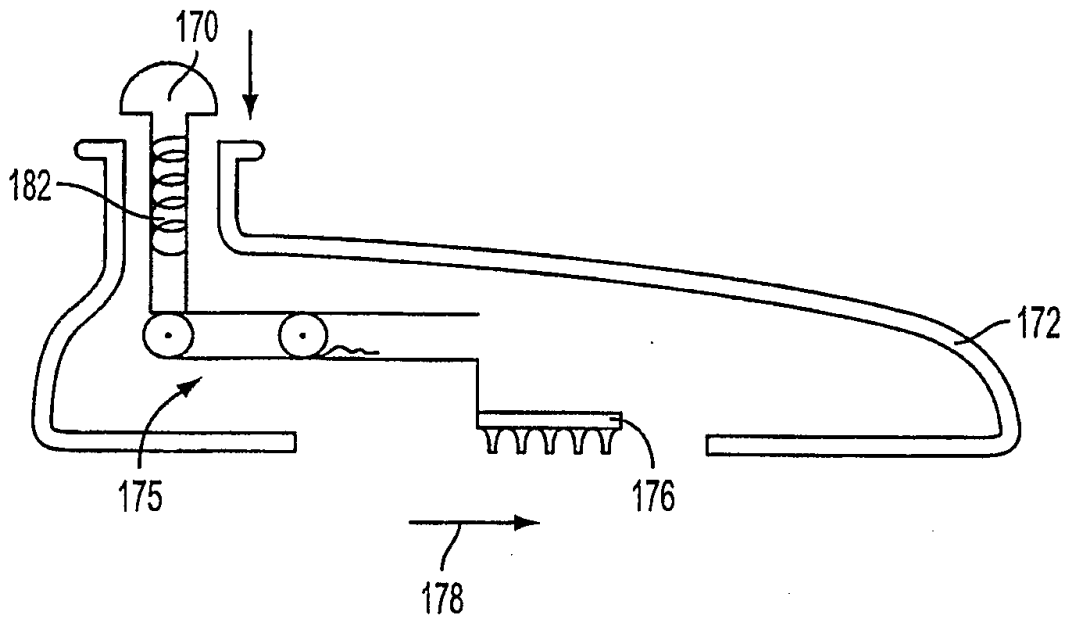


FIG. 11B