

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 247**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2003 E 03714115 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1482914**

54 Título: **Dispositivo implantable de administración de medicamentos para el ojo**

30 Prioridad:

11.03.2002 US 363150 P

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

09.07.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

RODSTROM, THERON ROBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 540 247 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

Dispositivo implantable de administración de medicamentos para el ojo

La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la solicitud de patente provisional estadounidense, número de serie 60/363.150 presentada el 11 de marzo de 2002.

5 Campo

La presente invención se refiere a un sistema de administración de medicamentos; más particularmente, la presente invención se refiere a un dispositivo pequeño implantable de administración de medicamentos para uso con seres humanos u otros animales para el tratamiento de una afección o enfermedad que afecta a una parte interna del ojo.

Antecedentes

10 Existen muchas afecciones o enfermedades que se producen dentro del cuerpo de un ser humano o un animal que responden eficazmente al tratamiento mediante el uso de uno o más medicamentos. Para muchas de dichas afecciones y enfermedades el medicamento se toma por vía oral. Una vez ingerido, el medicamento eventualmente migra a la ubicación de la afección o enfermedad pasando a través del aparato gastrointestinal. En otros casos más, el medicamento es administrado a la ubicación de la afección o enfermedad a través del torrente sanguíneo.

15 Específicamente, el medicamento es inyectado mediante una jeringa en un tejido muscular o blando y a continuación transportado por el flujo sanguíneo. En otras situaciones más, generalmente en una instalación de atención sanitaria, puede usarse perfusión IV para colocar el medicamento directamente en un vaso sanguíneo. En otras situaciones más, se usa cierto tipo de intervención quirúrgica para colocar físicamente un medicamento particular dentro del cuerpo en o cerca de la ubicación de una afección o enfermedad.

20 Se ha descubierto que, mediante el uso de las técnicas desarrolladas para la creación de circuitos integrados, pueden fabricarse dispositivos pequeños de administración de medicamentos que pueden usarse tanto para contener como para a continuación suministrar el medicamento a la zona de una afección o enfermedad dentro del cuerpo humano. Los ejemplos de dichos dispositivos pequeños de implantación de medicamentos se desvelan en las siguientes Patentes de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos N° 5.770.076; Patente de Estados Unidos N° 5.797.898; Patente de Estados Unidos N° 5.985.328; Patente de Estados Unidos N° 6.123.861 y Patente de Estados Unidos N° 6.331.313.

El documento WO 97/11655 desvela un dispositivo implantable de administración de medicamentos de liberación sostenible con un núcleo interno que contiene una cantidad eficaz de un agente de baja solubilidad cubierto por una capa que contiene polímero no bioerosionable que es permeable al agente de baja solubilidad. El dispositivo es adecuado para implantación directa en el cuerpo vítreo del ojo.

La Patente de Estados Unidos 4.309.996 desvela un sistema para administrar un agente beneficioso a un entorno de uso durante un periodo de tiempo especificado. El sistema consta esencialmente de una pared microporosa, o una pared en parte microporosa en parte semipermeable que rodea a un compartimento que tiene un espacio que contiene el agente separado mediante un tabique de un espacio que contiene una entidad expansible. Muchos de estos dispositivos pequeños de implantación de medicamentos son altamente complejos y, por consiguiente, tanto difíciles como caros de fabricar. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad en la técnica de un dispositivo pequeño implantable de administración de medicamentos sencillo, de bajo coste y fácil de fabricar que pueda adaptarse para implantación dentro del cuerpo vítreo del ojo de un ser humano u otro animal para el tratamiento de una afección o enfermedad que afecta a una parte interna del ojo.

40 Sumario

El sistema implantable de administración de medicamentos sencillo, de bajo coste, fácil de fabricar de la presente invención permite la implantación de un mecanismo para el tratamiento de una afección o enfermedad que afecta a una parte interna del ojo de un ser humano o un animal. El sistema desvelado incluye al menos una cubeta, pocillo o espacio abierto. La cubeta, pocillo o espacio abierto está enmarcado, encerrado, recubierto, o formado en un cuerpo principal. La cubeta, pocillo o espacio abierto dentro del cuerpo principal o parte de envoltura de la cubeta es de un tamaño suficiente para contener la cantidad deseada de un medicamento necesario para tratamiento interno prolongado de una afección o enfermedad crónica. Típicas de dichas afecciones o enfermedades crónicas son aquellas que se sabe que se producen dentro del ojo.

50 Cubriendo la cubeta, pocillo o espacio abierto, que está rodeado por el cuerpo principal, en la parte superior, la parte inferior, o ambas, hay un tamiz. El tamiz se usa para controlar la liberación o el movimiento de un medicamento o un medicamento a partir de un comprimido, un polvo o una suspensión colocada en la cubeta, pocillo o espacio abierto en el cuerpo de un ser humano o un animal. El número, tamaño, ubicación, y disposición de los agujeros en el tamiz o tamicos están en función de la solubilidad del medicamento contenido en la cubeta, pocillo o espacio abierto, la velocidad de disolución del medicamento, la concentración del medicamento y la forma del medicamento - ya sea un comprimido, un polvo, una suspensión o una combinación de los mismos.

Una vez que uno o más medicamentos se han colocado en la cubeta, pocillo o abertura, y la cubeta, pocillo o abertura está cubierto con un tamiz, toda la combinación del medicamento o medicamento, el cuerpo principal en el que está formado la cubeta, y el tamiz está implantado. Para afecciones o enfermedades que se producen dentro del ojo, una técnica es insertar el sistema de administración de medicamentos desvelado en el ojo a través de la parte de la esclerótica. Una vez que el dispositivo de medicamentos desvelado ha sido situado apropiadamente en su ubicación deseada, puede fijarse en su lugar usando diversos procedimientos, para incluir suturas pasantes a través de un agujero formado en el cuerpo principal.

La dispersión del medicamento fuera de la cubeta, pocillo o espacio abierto se produce cuando el fluido procedente del interior del cuerpo se mueve a través de las perforaciones en el tamiz al interior de la cubeta. Este flujo de fluido a través del tamiz inicia la disolución del medicamento dentro de la cubeta. El medicamento disuelto se difundirá a continuación lentamente hacia fuera a través de los agujeros en el tamiz para proporcionar tratamiento continuo de la afección o enfermedad siembre que una cantidad de medicamento permanezca dentro de la cubeta del dispositivo de administración de medicamentos desvelado.

Descripción de las figuras de los dibujos

Puede conseguirse una mejor comprensión del sistema implantable de administración de medicamentos de la presente invención mediante referencia a las figuras de los dibujos, en las que:

- La figura 1 es una vista en alzado lateral de una realización de la invención insertada en un ojo humano;
- La figura 2A es una vista en perspectiva en despiece ordenado de la realización preferida;
- La figura 2B es una vista en perspectiva de un cuerpo principal similar al mostrado en la figura 2A;
- La figura 2C es una vista en perspectiva de un tamiz similar al mostrado en la figura 2A;
- La figura 2D es una vista en plano aumentada de una parte de un tamiz tal como el mostrado en la figura 2C;
- La figura 3 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de una primera realización alternativa;
- Las figuras 4A y 4B son vistas en perspectiva de una segunda y una tercera realización alternativa del sistema de administración de medicamentos desvelado;
- La figura 5 es una vista en alzado lateral del sistema de administración de medicamentos unido a una pieza de soporte;
- La figura 6A es una vista en perspectiva del sistema de administración de medicamentos que incluye un borde afilado o parte de punta de bisturí;
- La figura 6B es una vista en despiece ordenado de la realización mostrada en la figura 6A;
- La figura 6C es una vista en perspectiva del sistema de administración de medicamentos que incluye un borde afilado similar al mostrado en la figura 6A;
- La figura 6D es una vista en despiece ordenado de la realización mostrada en la figura 6C;
- La figura 7 es una vista en perspectiva de una realización alternativa del cuerpo principal del sistema de administración de medicamentos de la presente invención que incluye además un canal para el suministro de nuevo de medicamento a la cubeta;
- La figura 7A es una realización alternativa del cuerpo principal del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 7, que incluye una parte con bridas; y
- La figura 8 es una vista en perspectiva de otra realización alternativa más del sistema de administración de medicamentos que incluye múltiples cubetas más pequeñas;
- La figura 9 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de medicamentos que tiene una cubeta con tres compartimentos que incluye pasajes internos para la migración de medicamento entre compartimentos;
- La figura 10 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de medicamentos que incluye dos cubetas más pequeñas dentro de una cubeta más grande;
- La figura 11 es una vista en perspectiva de una realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 10;
- La figura 12 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de medicamentos que tiene una única cubeta;
- La figura 13 es una vista en perspectiva de una primera realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 14 es una vista en perspectiva de una segunda realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 15 es una vista en perspectiva de una tercera realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 16 es una vista en perspectiva de una cuarta realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 17 es una vista en perspectiva de una quinta realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 18 es una vista en perspectiva de una sexta realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 19 es una vista en perspectiva de una séptima realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;
- La figura 20 es una vista en perspectiva de una octava realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 12;

La figura 21 es una vista en perspectiva de una primera realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 10;

La figura 22 es una vista en perspectiva de una segunda realización alternativa del sistema de administración de medicamentos mostrado en la figura 10;

5 La figura 23 es un gráfico de la concentración de medicamento a lo largo del tiempo en un estudio *in vitro* usando comprimidos de betaxolol HCl; y

La figura 24 es un gráfico de concentración de medicamento a lo largo del tiempo en un estudio *in vitro* usando comprimidos de nepafenac.

Descripción de las realizaciones

10 En la siguiente descripción de las realizaciones preferidas y alternativas, se usan números de referencia para facilitar la descripción de la invención desvelada. En toda la presente descripción, los mismos números en las posiciones de unidades y decenas se refieren a la misma parte de cada realización. Los números en las posiciones de centenas y unidades de millar se usan para designar una realización alternativa.

15 Tal como puede verse en la figura 1, la presente invención es un sistema **10** implantable pequeño de administración de medicamentos mostrado siendo usado para el tratamiento de una afección o enfermedad que afecta a una parte interna del ojo. Dichas enfermedades incluyen aunque sin limitarse a DMAE (degeneración macular asociada a la edad), RDP (retinopatía diabética proliferativa), glaucoma neovascular, retinopatía isquémica y yatrógena, inflamación ocular posterior y edema retiniano.

20 La realización preferida de la presente invención se describe en el presente documento de acuerdo con su uso para el tratamiento de enfermedades de la parte interna del ojo.

25 Los expertos en la materia entenderán que la cantidad de un medicamento o medicamento necesaria para el tratamiento de una enfermedad o afección podría reducirse significativamente, reduciendo de este modo el coste del paciente. El cumplimiento terapéutico del paciente con un régimen de tratamiento mejoraría dado que se eliminaría eficazmente la necesidad de frecuente administración de medicamentos. La carga de trabajo y la exposición del farmacéutico a productos farmacéuticos peligrosos o tóxicos se reducirían. La posibilidad de interacción entre medicamentos o entre medicamentos y alimentos se evitaría eficazmente. Y la posibilidad de proporcionar terapia de combinación de medicamentos se incrementaría.

30 Tal como puede verse en la figura 2A, el sistema 10 de administración de medicamentos incluye una cubeta 14. La cubeta está formada en una parte **12** de contención, enmarcado o envoltura de la cubeta. Para simplificación de la descripción, la parte de contención, enmarcado o envoltura de la cubeta se denomina el cuerpo **12** principal. En la realización preferida, el cuerpo **12** principal está formado a partir de una pieza de material rígida sustancialmente plana. La cubeta **14** en la figura 2A se muestra con una parte **16** superior y una parte **18** inferior. La parte **16** superior de la cubeta **14** interseca la cara **20** superior del cuerpo **12** principal. En la realización preferida, la parte **18** inferior de la cubeta **14** interseca la cara **22** inferior del cuerpo **12** principal. La cubeta **14** ilustrada es efectivamente un agujero que pasa a través del cuerpo **12** principal. Si la parte 16 superior es mayor que la parte **18** inferior, la cubeta **14** puede tener paredes **17** ahusadas.

35 Una comprensión aún mejor de la construcción del cuerpo **12** principal puede conseguirse mediante referencia a la figura 2B. En ella, el cuerpo **12** principal se muestra teniendo un perímetro externo en forma de circuito de carreras modificado arqueado. La cubeta **14** contenida en su interior pasa completamente a su través desde la cara **20** superior hasta la cara **22** inferior y tiene un perímetro aproximadamente paralelo al perímetro externo del cuerpo principal. Para una mejor apreciación del pequeño tamaño del sistema de administración de medicamentos desvelado, la longitud del cuerpo **12** principal es de aproximadamente 9,5 mm y la anchura es de aproximadamente 5,3 mm.

40 La cubeta **14** puede estar ubicada en el centro del cuerpo **12** principal, tal como se muestra en la figura 2B, o más cerca de un extremo del cuerpo **12** principal. El tamaño de la cubeta **14** es suficiente para contener diversos medicamentos diferentes. Dichos medicamentos pueden incluir aquellos que son directa o indirectamente un neuroprotector, un antioxidante, un agente antiapoptótico, un agonista o antagonista de factor de crecimiento soluble, un agente antiproliferativo, un agente antiangiogénico, un agente antiedematoso, un agente de direccionamiento vascular, un antiinflamatorio, o un antibiótico, ya sean pequeñas moléculas orgánicas o productos biológicos, tales como proteínas, ribozimas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, aptámeros u oligonucleótidos. Más específicamente, los medicamentos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a, inhibidores de la transducción de señales, antagonistas de proteína quinasa, antagonistas de tirosina quinasa, antagonistas del receptor del VEGF, antagonistas de integrina, inhibidores de metaloproteínasa de la matriz, glucocorticoides, inhibidores de AINES, COX-1 y/o -2, y esteroides angiostáticos. Cada uno de estos medicamentos puede estar en forma de un polvo, una suspensión o un comprimido. La cantidad de dicho medicamento debe ser suficiente para proporcionar suficiente tratamiento de la enfermedad para la que el medicamento ha sido prescrito durante un periodo de tiempo predeterminado, dependiendo del tipo y la gravedad de la enfermedad. Si se desea, pueden añadirse diversos aditivos diferentes al medicamento para incrementar su eficacia. Por ejemplo, un aditivo con afinidad por el agua, tal como un humectante excipiente, puede añadirse al medicamento para fines de atraer moléculas de agua a la zona

donde el dispositivo se inserta en el ojo para iniciar o para ayudar a la disolución del medicamento o al transporte del medicamento fuera de la cubeta **14**.

Para minimizar la formación de pequeñas burbujas dentro de la cubeta **14**, es preferible que el tamaño y la forma de la cubeta **14** y el tamaño y la forma del medicamento colocado en la cubeta **14** deben ser sustancialmente iguales para minimizar la cantidad de aire libre.

Tal como se muestra en la figura 2C, un primer tamiz **24** está formado para unirse a la cara **20** superior del cuerpo **12** principal para cubrir la parte **16** superior de la cubeta **14**. Opcionalmente, un segundo tamiz **26** está unido a la cara **22** inferior del cuerpo **12** principal para cubrir la parte **18** inferior de la cubeta **14**. En la realización preferida, el tamiz **24** es tal como se muestra en la figura 2C. Específicamente, el tamiz **24** tiene un perímetro en forma de circuito de carreras modificado arqueado **36** que es aproximadamente paralelo al perímetro de la cubeta **14** y el perímetro del cuerpo **12** principal. Esa parte **23** del tamiz en la que están formados los agujeros **28** puede ser de igual grosor que el perímetro **25** o de un grosor diferente, dependiendo de la construcción del dispositivo **10**.

Tal como puede verse en la figura 2D, el tamiz **24** o tamices **24**, **26** están formados para contener una pluralidad de agujeros **28**. El número, tamaño, ubicación y disposición de los agujeros **28** en el tamiz **24** o tamices **24**, **26** están en función de diversos factores que incluyen la solubilidad del medicamento que está colocado en la cubeta **14**, la velocidad de disolución del medicamento que está colocado en la cubeta **14** y la concentración del medicamento que está colocado en la cubeta **14**. Típicamente, el tamaño de los agujeros **28** estará en cualquier punto entre de forma sustancial aproximadamente 0,2 micrómetros y de forma sustancial aproximadamente 100 micrómetros. Sin embargo, pueden usarse tamaños de agujeros más diferentes. Aunque se entiende que una distribución generalmente uniforme de los agujeros **28** sobre la superficie del tamiz **24** o tamices **24**, **26** permite la disolución máxima del medicamento, otras distribuciones no uniformes de agujeros **28** también son posibles, tal como se explica más adelante. Adicionalmente, los expertos en la materia entenderán que, dado que el sistema de administración de medicamentos de la presente invención se usa dentro del ojo, los agujeros deben ser lo suficientemente pequeños para bloquear el paso de cualesquiera partículas de medicamento no disueltas que podrían interferir en la visión.

Un grosor adecuado para cada tamiz será de aproximadamente 0,05 mm a 0,5 mm, y un grosor adecuado del cuerpo **12** principal será de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 3,0 mm, preferentemente de aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 2,0 mm, dependiendo de la cantidad de medicamento que se pretende administrar en la zona de implantación diana.

Cuando se usan materiales metálicos o no metálicos para fabricar el dispositivo de administración de medicamentos desvelado, el tamiz **24** o tamices **24**, **26** pueden fijarse al cuerpo **12** principal usando diversos adhesivos diferentes, que incluyen caucho de silicio, cianoacrilatos, o adhesivos a temperatura ambiente biocompatibles disponibles habitualmente, adhesivos térmicos, epoxis, o adhesivos curados con luz ultravioleta. En la realización preferida, el tamiz **24** o tamices **24**, **26**, como el cuerpo **12** principal, también están formados para ser sustancialmente planos.

Pueden usarse diversos materiales diferentes para fabricar el cuerpo **12** principal y los tamices **24**, **26**. Dichos materiales pueden seleccionarse entre diversos materiales biocompatibles diferentes que incluyen silicio, vidrio, rubí, zafiro, diamante o cerámica. Si se desea, puede usarse un metal biocompatible para formar el cuerpo **12** principal y los tamices **24**, **26**. Dichos metales biocompatibles incluyen oro, plata, platino, acero inoxidable, tungsteno y titanio. Cuando se usa un metal biocompatible, el tamiz **24** o tamices **24**, **26** pueden estar soldados al cuerpo **12** principal usando diversas técnicas diferentes, que incluyen soldadura por láser, unión termoeléctrica, tal como se ha indicado previamente o las colas y adhesivos descritos anteriormente.

Los expertos en la materia entenderán que la eficacia de la plataforma de administración de medicamentos desvelada se determina mediante la administración del número apropiado de moléculas de medicamento durante un periodo de tiempo predeterminado. Por consiguiente, la suma total del área de los agujeros **28** en el tamiz o tamices debe permitir la velocidad de administración deseada de medicamento desde la cubeta **14**. Generalmente, esto se denomina como densidad de agujeros. Para los fines de esta divulgación, la densidad de agujeros es el área total de los agujeros dividida por el área superficial total del dispositivo, incluso aquella área no cubierta por un tamiz.

El número de agujeros, su tamaño, su ubicación y su aspecto general en la superficie de un tamiz forman un patrón de agujeros. Este patrón de agujeros se ajustará para garantizar que la cantidad requerida de medicamento se administra con el caudal necesario. Cuando se forman múltiples cubetas en el cuerpo principal, pueden usarse múltiples patrones de agujeros en los tamices para controlar el flujo de medicamento. Por ejemplo, un patrón de agujeros que tiene agujeros concentrados en un extremo de una cubeta causará inicialmente un flujo rápido de medicamento. Pero, a medida que el medicamento se use, el medicamento tendrá que recorrer una trayectoria más larga antes de salir de la cubeta **14**; por consiguiente, la velocidad de liberación del medicamento fuera de la cubeta **14** de administración de medicamentos caerá a lo largo del tiempo.

En una realización **110** alternativa mostrada en la figura 3, la parte **118** inferior de la cubeta **114** puede, a su vez, estar formada como un tamiz, obviando de este modo la necesidad del uso y la unión de un segundo tamiz **26**, tal como se muestra en la figura 2A. En otras aplicaciones, tal como se muestra en la figura 3, también es posible que

la cubeta **114** tenga una parte inferior maciza. Cuando la cubeta **114** tiene una parte inferior maciza, solamente se usa un único tamiz **124** en la parte **116** superior de la cubeta **114**.

Mientras que la realización preferida muestra un perímetro **36** en forma de circuito de carreras modificado con la cubeta **14** más cerca del extremo **15** distal y un agujero **30** de sutura colocado en el extremo **13** proximal, los expertos en la materia entenderán que muchos otros diseños de la plataforma implantable de administración de medicamentos son posibles sin alejarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la plataforma de administración de medicamentos puede estar formada con múltiples agujeros **30** de sutura o con lados rectos tales como la forma **310** de triángulo, tal como se muestra en la figura 4A. Como alternativa, puede usarse una forma cuadrada, una forma circular, una forma de raqueta o cualquier otra forma conveniente que pueda insertarse a través de una pequeña incisión en el ojo donde se determina que el medicamento es el más eficaz.

Debido a la adaptabilidad de la invención desvelada para estar configurada en diversas formas diferentes, particularmente si el cuerpo principal y el tamiz o tamices están formados de un metal biocompatible, el dispositivo desvelado puede estar formado como un anillo o en un cilindro **380**, tal como se muestra en la figura 4B.

Si se desea, diferentes tipos de medicamentos pueden colocarse en diferentes cuerpos principales que tienen diferentes formas o diferentes colores. El uso de diferentes medicamentos en cuerpos principales de diferentes formas o colores reduce la confusión de medicamentos permitiendo a los cirujanos distinguir entre medicamentos por la forma o el color del dispositivo en el que está contenido el medicamento.

En ciertas situaciones, puede ser necesario orientar el dispositivo de administración de medicamentos en una posición particular con respecto a la afección o enfermedad que está siendo tratada. En dicha situación, el dispositivo **410** de administración de medicamentos puede estar unido a una pieza **432** de soporte, tal como se muestra en la figura 5, para permitir una orientación deseada del cuerpo **412** principal.

En otra realización más de la plataforma 510 de administración de medicamentos, tal como se muestra en las figuras 6A y 6B, el cuerpo **512** principal, el tamiz **524** superior, y una placa **525** inferior pueden estar fabricados para formar un borde **534** afilado. Una realización plana fina, tal como se muestra en las figuras 2A, 3 y 4A, es adecuada para inserción en el cuerpo vítreo del ojo. Cuando el cuerpo **512** principal está formado de este modo una parte del borde **536** del perímetro del cuerpo **512** principal esté formada para incluir un borde **534** afilado, el propio cuerpo **512** principal puede usarse para realizar una incisión inicial o agrandar una incisión a través de la cual se coloca el dispositivo **510** de administración de medicamentos. En esta realización, el borde de ataque del tamiz **524** superior es esa parte del borde afilado que se usa para establecer el contacto inicial para crear una abertura a través de la cual puede insertarse el dispositivo de administración de medicamentos desvelado.

En otra realización **610** alternativa más, tal como se muestra en las figuras 6C y 6D, el borde afilado puede colocarse en la parte en el borde de una pieza **625** maciza ubicada debajo de la cubeta **614**.

Aunque pueda colocarse suficiente medicamento dentro de la cubeta del cuerpo principal para tratar la afección o enfermedad durante un periodo de tiempo mínimo o prolongado, puede ser necesario sustituir verdaderamente el medicamento si la afección o enfermedad es particularmente persistente. Aunque puede sustituirse todo el dispositivo, se ha descubierto que, cuando se usa el dispositivo dentro de un paciente durante un periodo de tiempo prolongado, tal como un año o más, la cubeta **714** dentro del cuerpo **712** principal puede rellenarse mediante el uso de un pasaje **738** que discurre desde el borde **736** del perímetro del cuerpo **712** principal al interior de la cubeta **714** tal como se muestra en la figura 7. Debido al pequeño tamaño del cuerpo **712** principal, puede no ser posible perforar un pasaje desde el borde **736** del perímetro hasta la cubeta **714**. En dichos casos, puede ser necesario formar el cuerpo **712** principal a partir de dos piezas **712A**, **712B** de acoplamiento, incluyendo cada pieza de acoplamiento un canal parcial. Estos dos canales parciales se juntan horizontal o verticalmente para formar un pequeño agujero **738** desde el borde **736** del perímetro hasta la cubeta **714** cuando las piezas **712A** y **712B** de acoplamiento están colocadas una encima de otra.

En otra realización **810** más, el extremo del pasaje **838** puede estar unido a una brida **840**. La brida **840** facilita la ubicación de la abertura para la recarga de la cubeta **814** con un medicamento mediante el uso de una jeringa (no mostrada). Además, el uso de una brida **840** puede prevenir o reducir la contaminación. La brida **840** puede estar ubicada en el lado del cuerpo **812** principal o alejada una corta distancia y conectada mediante un pequeño tubo **842**. El pasaje **838** puede estar formado como una trayectoria tortuosa, tal como se muestra en la figura 7A.

En situaciones complejas, puede ser necesario colocar múltiples medicamentos cerca de la zona de la afección o enfermedad. En dichos casos, múltiples cubetas pueden estar formadas dentro del cuerpo **943**, **945** principal. Tal como se muestra en la figura 8, el cuerpo **912** principal incluye al menos una cubeta **943** proximal más pequeña y una cubeta **945** distal más pequeña. Debido a los diferentes medicamentos, pueden ser necesario cubrir las cubetas proximal **943** y distal **945** con un tamiz, que incluye un número diferente y un tamaño diferente de agujeros encima de cada uno de las cubetas proximal **943** y distal **945** más pequeñas.

Otras realizaciones más de la plataforma de administración de medicamentos desvelada aparecen en las figuras 9 a 23, tal como se describe a continuación.

En la figura 9 se muestra una realización del dispositivo **1010** de administración de medicamentos que incluye una cubeta **1043** proximal, una cubeta **1045** media, y una cubeta **1047** distal. La cubeta **1043** proximal está separada de la cubeta **1045** media mediante el uso de un primer tabique **1041**, y la cubeta **1045** media está separada de la cubeta **1047** distal mediante el uso de un segundo tabique **1049**. Si se requiere, el transporte o movimiento de medicamento entre las diversas cubetas más pequeñas puede facilitarse mediante pasajes **1048** formados en los tabiques **1041**, **1049**. Debe observarse también que el patrón de los agujeros tanto en el primer tamiz **1024** en la cara **1020** superior del cuerpo **1012** principal como en el segundo tamiz en la cara **1024** inferior del cuerpo **1012** principal está conformado para el control de la liberación de medicamento. Específicamente, un patrón **1050** en forma de U está incluido en el extremo **1015** distal y un patrón **1052** arqueado está incluido en el extremo **1013** proximal. Esta realización es particularmente útil cuando es necesario colocar tres medicamentos, **M1**, **M2** y **M3**. Como alternativa, los tabiques **1041** y **1049** pueden ser macizos o impermeables para mantener a los medicamentos **M1**, **M2** y **M3** separados.

La figura 10 ilustra una realización **1110** para la disipación de dos medicamentos, **M1** y **M2**. Por consiguiente, el cuerpo **1112** principal se divide en una cubeta **1143** más pequeña proximal y una cubeta **1147** más pequeña distal usando un tabique **1141** macizo o impermeable entre ellas. La liberación del medicamento **M2** está controlada mediante un patrón en forma de U de agujeros **1150** del tamiz tanto en el tamiz **1124** superior como en el tamiz **1126** inferior encima del tabique **1147** distal. Encima de la cubeta **1143** proximal está ubicado un patrón trapezoidal de agujeros **1154** del tamiz para controlar la liberación del medicamento **M1**.

En la figura 11, se muestra otra plataforma **1210** implantable de administración de medicamentos de dos compartimentos. Nótese que existe un primer patrón de agujeros **1256** del tamiz que cubre toda la cubeta **1247** distal y un segundo patrón de agujeros **1258** del tamiz que cubre toda la cubeta **1243** proximal que contienen los medicamentos **M2** y **M1** respectivamente.

En la figura 12 se muestra una realización **1310** con una única cubeta **1314** para contener un medicamento **M**. La única cubeta **1314** está formada mediante la unión entre sí de las dos piezas **1312A** y **1312B** del cuerpo principal. Cada una de las piezas **1312A**, **1312B** incluye un patrón completo de agujeros **1360** del tamiz para cubrir la cubeta **1314** formada entre las dos partes **1312A**, **1312B** del cuerpo principal.

En la figura 13 se muestra otra realización **1410** más que incluye una única cubeta **1414**. En esta realización **1410**, el cuerpo **1412** principal incluye un tamiz **1426** inferior cubierto por un tamiz **1424** superior. Nótese que el tamiz **1424** superior cubre completamente el cuerpo **1412** principal y está configurado con un patrón completo de agujeros **1460** del tamiz para cubrir toda la cubeta **1414**.

En la figura 14 se muestra otra realización **1510** más de cubeta única. En esta realización, el tamiz **1524** superior tiene un perímetro **1536** que encaja dentro del perímetro interno de la cubeta **1514** formado en el cuerpo **1512** principal.

En la figura 15 se muestra otra realización **1610** más con un único pocillo **1614**. En esta realización **1610**, el tamiz **1634** superior incluye una brida **1662** que cuelga hacia abajo que está construida y dispuesta para ser encajada por presión dentro del perímetro de la cubeta **1614** formada dentro del cuerpo **1612** principal. Como alternativa, tal como se muestra en la figura 18, la brida puede colocarse en el cuerpo **1612** principal para extenderse hacia arriba para encajar con una parte rebajada en un tamiz **1624**.

En la figura 16 se muestra otra realización **1710** más que tiene una única cubeta **1714**. La única cubeta **1714** está formada en un cuerpo **1712** principal que encaja además dentro de un soporte **1712C** del cuerpo principal. El soporte **1712C** del cuerpo principal incluye una parte **1712C.1** abierta en su interior que sujetará firmemente al cuerpo **1712** principal. Cubriendo la cubeta **1714** dentro del cuerpo **1712** principal hay un tamiz **1724** superior. La parte inferior del cuerpo **1712** principal está formada para ser un tamiz.

En la figura 17 se muestra una realización **1810** similar a la realización **1710** mostrada en la figura 16. Sin embargo, en lugar tener el soporte **1812D** del cuerpo principal un perímetro contiguo, el soporte **1812D** del cuerpo principal está formado para tener dos púas que forman un espacio **1812D.1** abierto entre ellas. El espacio **1812D.1** abierto está construido y dispuesto para alojar al cuerpo **1812** principal. Un surco **1864** captura las dos púas del soporte **1812D** del cuerpo principal. Una vez más, el cuerpo **1812** principal está cubierto con un tamiz **1824** y la parte inferior del cuerpo **1812** principal está formada como un tamiz.

En la figura 18 la realización **1910** desvelada incluye un cuerpo **1912** principal que tiene una brida **1966** que se extiende hacia arriba que encaja en el tamiz **1924** superior de modo que el tamiz **1924** superior pueda colocarse sobre el cuerpo **1912** principal encima de la cubeta **1914**.

En la figura 19 se muestra una realización **2010** que incluye un cuerpo **2012** principal sustancialmente hueco. Descansando sobre la cara **2022** inferior del cuerpo **2012** principal sustancialmente hueco hay un tamiz **2026** inferior, y sobre la cara **2020** superior del cuerpo principal hay un tamiz **2026** superior.

En la figura 20 se muestra una realización **2110** que incluye una cubeta **2143** más pequeña proximal y una cubeta **2147** más pequeña distal. El tabique **2141** que separa la cubeta **2143** más pequeña proximal de la cubeta **2147** más

pequeña distal tiene pasajes **2148** formados en su interior para el movimiento de medicamento a su través. La liberación de los medicamentos **M1**, **M2** está controlada por el patrón arqueado de agujeros **2152** formado tanto en el tamiz **2124** superior como en el tamiz **2126** inferior. Como alternativa, el tabique **2141** puede discurrir a lo largo del eje largo de la cubeta 2114 para formar cubetas más pequeñas unas al lado de otras.

5 En la figura 21 hay aún otra realización **2210** más que incluye una cubeta **2243** más pequeña proximal y una cubeta **2247** más pequeña distal. Un tabique **2241** separa la cubeta **2243** proximal de la cubeta 2247 distal en el cuerpo **2212** principal. Tanto el tamiz **2224** superior como el tamiz **2226** inferior contienen un patrón de en forma de U de agujeros **2250** en el extremo **2215** distal y un patrón completo de agujeros **2260** en el extremo **2213** proximal.

10 En la figura 22 se muestra una realización **2310** engrosada oblonga que incluye tamices **2324**, **2326** circulares que se colocarán en la cara **2320** superior y la cara **2322** inferior del cuerpo **2312** principal.

Ejemplos

15 Dispositivos similares a los representados en la figura 15 se implantaron en ocho conejos New Zealand White. El tamiz se unió al cuerpo principal usando un adhesivo de silicona. El ojo contralateral se usó como control. Un conejo se retiró del estudio a los dos días. Tres animales se pusieron a prueba en un mes, y los cuatro conejos restantes se pusieron a prueba a los tres meses. Se llevaron a cabo observaciones histopatológicas tanto al mes como a los tres meses. Al mes, tres de los animales mostraban un pequeño número de células inflamatorias en el cuerpo vítreo. Un animal de estos tres también mostraba inflamación mínima en la ora serrata. El último animal tenía fibras del cristalino mínimamente hinchadas. Las observaciones toxicológicas para este grupo fueron ordinarias. Las observaciones toxicológicas para todos los animales en el grupo de muestreo a los tres meses fueron ordinarias.

20 En un estudio *in vitro*, betaxolol HCl, una sustancia relativamente muy soluble en agua, se incluyó en comprimidos con celulosa microcristalina al 10 % y estearato de magnesio al 0,40 % con un peso total de 22 mg. El comprimido de betaxolol HCl se insertó en la cubeta de dispositivos de administración de medicamentos similares a la realización representada en la figura 15. Los dispositivos utilizaban un tamiz una porosidad del 1 % de 8 micrómetros en un lado de la cubeta. La relación del área de todos los agujeros con respecto al área del tamiz era de aproximadamente el 0,18 %. La relación del área de todos los agujeros con respecto al área de todas las superficies en el dispositivo de administración de medicamentos era de aproximadamente el 0,02 %. Dispositivos de administración de medicamentos de acuerdo con la presente invención cargados se colocaron en un frasco de HPLC de 4 ml con tampón fosfato/solución salina y a continuación se agitaron usando una pequeña barra agitadora. Los frascos fueron muestreados periódicamente y se analizó la concentración de medicamento mediante HPLC. Tal como se muestra en la figura 24, un gráfico de concentraciones de medicamento a lo largo del tiempo demuestra los perfiles de liberación.

35 En un segundo estudio *in vitro*, también se estudió otra segunda formulación de medicamento usando una sustancia con una solubilidad en agua relativamente baja, nepafenac en forma de comprimido, en un dispositivo similar a la realización representada en la figura 15. Estos comprimidos también contenían celulosa microcristalina al 10 % y estearato de magnesio al 0,40 %. Un comprimido se colocó en un dispositivo con una porosidad del 25 % de 14 micrómetros en dos lados. La relación del área de todos los agujeros con respecto al área del tamiz era de aproximadamente el 4,5 %. La relación del área de todos los agujeros con respecto al área de todas las superficies en el dispositivo de administración de medicamentos era de aproximadamente el 0,48 %. Un segundo comprimido se colocó en un dispositivo con porosidad del 1 % de 14 micrómetros en dos lados. La relación del área de todos los agujeros con respecto al área del tamiz era de aproximadamente el 0,18 %. La relación del área de todos los agujeros con respecto al área de todas las superficies en el dispositivo de administración de medicamentos era de aproximadamente el 0,02 %. Los estudios de liberación de medicamento se realizaron tal como se ha descrito anteriormente. Tal como se muestra en la figura 25, el gráfico "A" muestra el perfil de liberación desde el dispositivo con porosidad del 25 % de 14 micrómetros en dos lados. El gráfico "B" es el perfil de liberación desde el dispositivo con porosidad del 1 % de 14 micrómetros en dos lados. Se realizó un tercer experimento sustituyendo el tampón fosfato/solución salina del dispositivo con porosidad del 25 % de 14 micrómetros en dos lados y reiniciando el experimento. Este experimento se demuestra mediante el **gráfico "C"**.

Funcionamiento

50 Una vez que una afección o enfermedad médica que afecta a una parte interna del ojo de un ser humano o un animal se ha identificado y localizado, un facultativo determinará si dicha afección o enfermedad puede o no ser tratada con un medicamento colocado en estrecha proximidad a la zona de la afección o enfermedad. Si se ha tomado la decisión de tratar la afección o enfermedad con un medicamento colocado cerca de la afección o enfermedad, se vuelve entonces necesario colocar verdaderamente el medicamento cerca de la afección o enfermedad. En otras aplicaciones, puede ser necesario tratar una afección o enfermedad desde una corta distancia. Dicho tratamiento a corta distancia puede requerir niveles sostenidos de flujo de medicamento desde el dispositivo de administración de medicamentos.

Como se muestra en la figura 1, la afección o enfermedad está contenida dentro del ojo de un paciente. Por ejemplo, un cirujano puede insertar un dispositivo implantable en la cámara vítrea de un paciente realizando una pequeña

incisión en la esclerótica. La plataforma **10** de administración de medicamentos se inserta a continuación a través de la incisión y se mantiene en su lugar enhebrando una sutura a través del agujero **30** de sutura en el cuerpo **12** principal y uniendo la otra parte de la sutura al ojo. La orientación de la plataforma es tal que la plataforma implantada permanece fuera de la trayectoria de los rayos de luz desde el cristalino a la retina.

- 5 Para impedir el revestimiento de los dispositivos implantados con células que pueden bloquear el movimiento de medicamento desde la cubeta a través de los agujeros en el tamiz, puede usarse un revestimiento antiproliferativo tanto sobre el tamiz como sobre el cuerpo principal. Análogamente, materiales tales como silicio pueden formar astillas para impedir astillar el tamiz, y el cuerpo principal puede estar revestido con una sustancia para prevenir el astillamiento.
- 10 Como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo implantable de administración de medicamentos sirve para el fin de insertar medicamento para tratar una afección o enfermedad dentro de la parte interna del ojo.

La presente invención, que se acaba de desvelar de acuerdo con sus realizaciones preferidas y alternativas, será entendida a continuación por los expertos en la materia. Los expertos en la materia entenderán que numerosas realizaciones más de la presente invención también pueden realizarse mediante la divulgación anterior. Dichas otras realizaciones estarán incluidas dentro del alcance y el significado de las reivindicaciones adjuntas.

- 15 Los signos de referencia están incluidos con el único fin de incrementar la inteligibilidad de las reivindicaciones adjuntas y, por lo tanto, no debe considerarse que limitan el alcance de la materia objeto protegida por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos para el tratamiento de una afección o enfermedad que afecta a una parte interna del ojo de seres humanos u otros animales y que comprende:
 - 5 una cubeta (14) construida y dispuesta para contener el medicamento, estado dicha cubeta rodeada por una parte (12) de contención de la cubeta;
 - un tamiz (24) construido y dispuesto para cubrir la parte (16) superior de dicha cubeta (14) cuando está fijado a dicha parte (12) de contención de la cubeta,
 - conteniendo dicho tamiz (24) una pluralidad de agujeros (28), con lo que el número de los agujeros (28), el tamaño de los agujeros (28), la ubicación de los agujeros (28) y el aspecto general de los agujeros (28) en la superficie del tamiz (24) forman un patrón de agujeros,
 - 10 el patrón de agujeros puede ser ajustado para garantizar que la cantidad requerida de medicamento es administrado con el caudal necesario,
 - el dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos es adecuado para inserción en el cuerpo vítreo del ojo, y
 - 15 el tamaño y el número de los agujeros (28) en dicho tamiz (24) depende de uno o más factores seleccionados entre un grupo que incluye solubilidad del medicamento, velocidad de disolución del medicamento y concentración del medicamento.
2. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 1, que incluye además un tamiz (26) que contiene una pluralidad de agujeros (28) y que cubre la parte (18) inferior de dicha cubeta (14).
3. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 1, en el que dicha cubeta (14) pasa a través de dicha parte (12) de contención de la cubeta y sobre la parte (18) inferior de dicha cubeta (14) hay un segundo tamiz (26) construido y dispuesto para cubrir la parte (18) inferior de dicha cubeta (14) cuando está fijado a dicha parte (12) de contención de la cubeta.
- 25 4. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 1, en el que dicha parte (12) de contención de la cubeta es sustancialmente plana.
5. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 1, en el que dicha cubeta (14) incluye una pluralidad de secciones separadas por un tabique (1141) impermeable.
6. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 5, en el que el tamaño y el número de los agujeros (28) en dicho tamiz (1024) que cubre una sección de dicha cubeta (14) son diferentes del tamaño y el número de los agujeros (28) en dicho tamiz (1024) que cubre otra sección de dicha cubeta (14).
- 30 7. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 1, en el que el dispositivo (10) está ubicado dentro del cuerpo de un animal en estrecha proximidad a una afección tratable mediante dicho medicamento, comprendiendo dicho dispositivo:
 - 40 una parte (12) de contención de la cubeta que tiene una cara (20) superior, una cara (22) inferior, un perímetro (36), y una cubeta para medicamento entre dicha cara (20) superior y dicha cara (22) inferior;
 - un primer tamiz (24) que está fijado a dicha cara (20) superior de dicha parte (12) de contención de la cubeta cerca de la intersección de dicha cubeta con dicha cara (20) superior de dicha parte (12) de contención de la cubeta.
8. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 7, que incluye además un segundo tamiz (26) fijado a dicha cara (22) inferior de dicha parte (12) de contención de la cubeta cerca de la intersección de dicha cubeta con dicha cara (22) inferior de dicha parte (12) de contención de la cubeta.
9. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en la reivindicación 7, en el que dicha cubeta (14) en dicha parte (12) de contención de la cubeta incluye una pluralidad de cubetas más pequeñas separadas entre sí por un tabique (1141) impermeable.
- 45 10. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en las reivindicaciones 1-9, en el que el tamiz (24) tiene un grosor de 0,05 mm a 0,5 mm y los agujeros (28) tienen un tamaño de 0,2 micrómetros a 100 micrómetros.
- 50 11. El dispositivo (10) implantable de administración de medicamentos tal como se define en las reivindicaciones 1-10, en el que el tamiz (24) está formado de silicona.
12. Un procedimiento de fabricación de una plataforma implantable de administración de medicamentos adecuada para inserción en el cuerpo vítreo del ojo para el tratamiento de una afección o enfermedad que afecta a una parte interna del ojo de seres humanos u otros animales, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- a) formar una parte (12) de contención de la cubeta alrededor de una cubeta (14), estando dicha cubeta (14) construida y dispuesta para contener el medicamento;
- b) fijar un primer tamiz (24) que contiene una pluralidad de agujeros (28) a dicha parte (12) de contención de la cubeta para cubrir dicha cubeta (14), estando dicho primer tamiz (24) formado para fijarlo a la cara (20) superior de dicha parte (12) de contención de la cubeta para cubrir la parte (16) superior de dicha cubeta (14);
- 5
- con lo que dicho primer tamiz (24) contiene una pluralidad de agujeros (28), con lo que el número de los agujeros (28), el tamaño de los agujeros (28), la ubicación de los agujeros (28) y el aspecto general de los agujeros (28) en la superficie del tamiz (24) forman un patrón de agujeros,
- 10 el patrón de agujeros puede ajustarse para garantizar que la cantidad requerida de medicamento se administra con el caudal necesario, y
- la etapa de formar dicho primer tamiz (24) se define además formando el número y el tamaño de los agujeros (28) en dicho primer tamiz (24) dependiendo de uno o más factores seleccionados entre un grupo que incluye solubilidad del medicamento, velocidad de disolución del medicamento y concentración del medicamento.
13. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 12, que incluye además la etapa de colocar un segundo tamiz (26) en el lado opuesto de dicha cubeta (14).
- 15
14. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 13, en el que dicho segundo tamiz (26) que contiene una pluralidad de agujeros (28) está fijado a dicha parte (12) de contención de la cubeta.
15. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 12, en el que dicha parte (12) de contención de la cubeta es sustancialmente plana.
- 20
16. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 12, en el que dicho primer tamiz (24) está formado para ser sustancialmente plano.
17. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 13, en el que dicho segundo tamiz (26) está formado para ser sustancialmente plano.
- 25
18. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 12, en el que la combinación de dicha parte (12) de contención de la cubeta y dicho primer tamiz (24) están formados para rodear una parte interna del cuerpo.
19. El procedimiento tal como se define en las reivindicaciones 12-18, en el que dicho primer tamiz (24) tiene un grosor de 0,05 mm a 0,5 mm y los agujeros (28) tienen un tamaño de 0,2 micrómetros a 100 micrómetros.
20. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 12-19, en el que dicho primer tamiz (24) está formado de silicona.
- 30
21. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 12 que incluye además la etapa de dividir dicha cubeta (14) en al menos dos cubetas más pequeñas.
22. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 21, que incluye además la etapa de formar el tamaño y el número de los agujeros (28) en dicho primer tamiz (24) que cubre dichas cubetas más pequeñas.

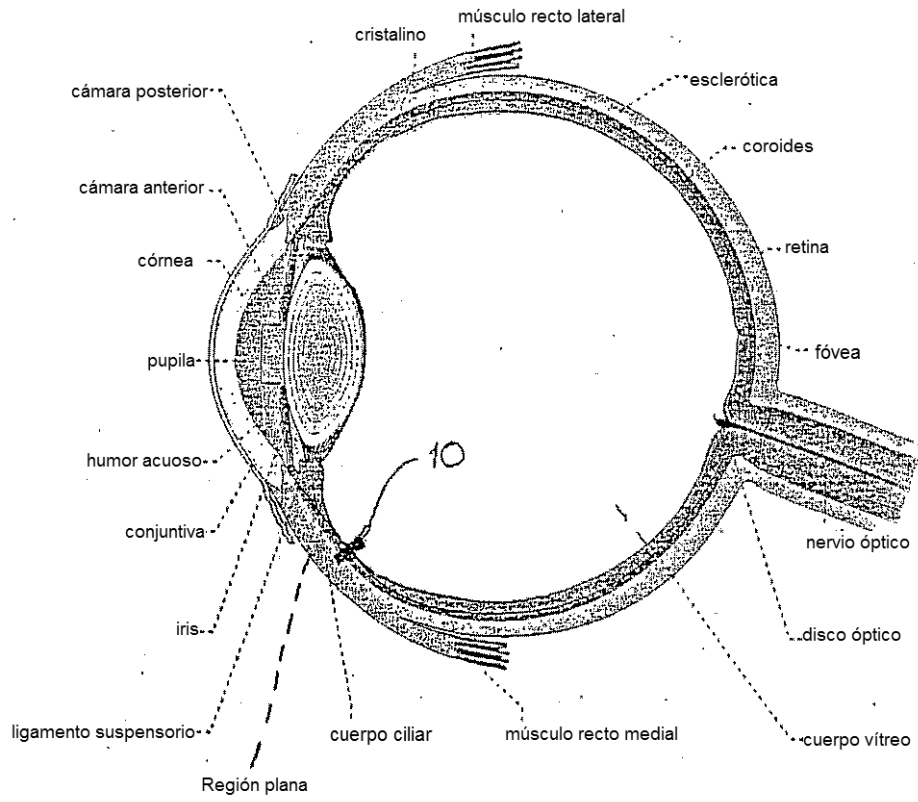
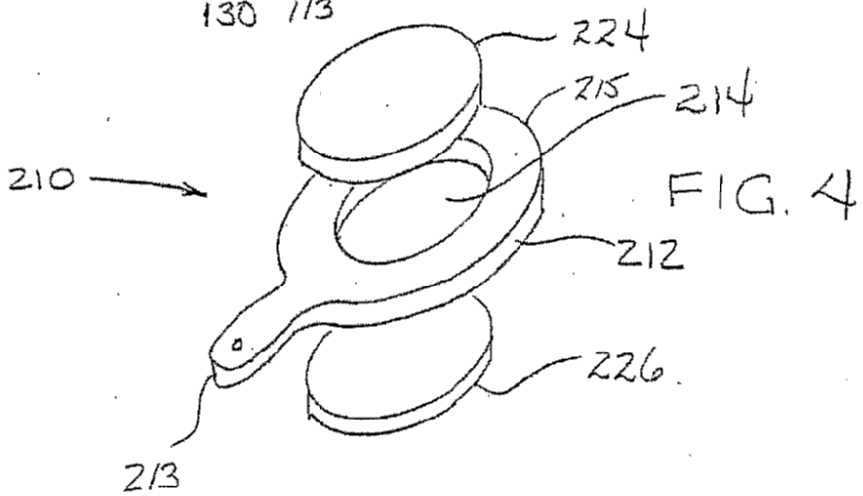
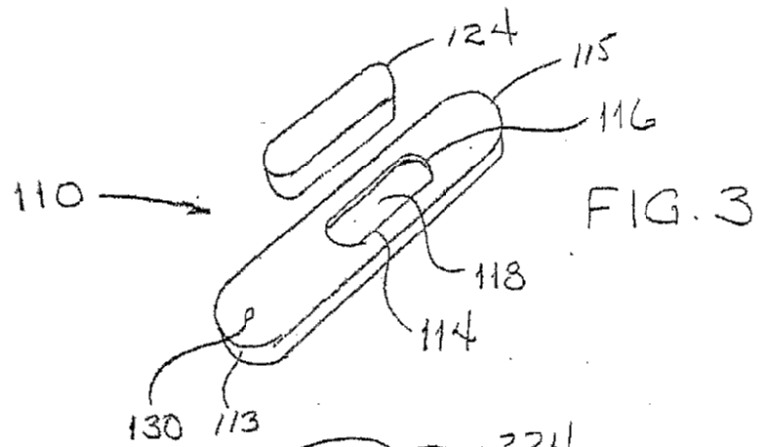
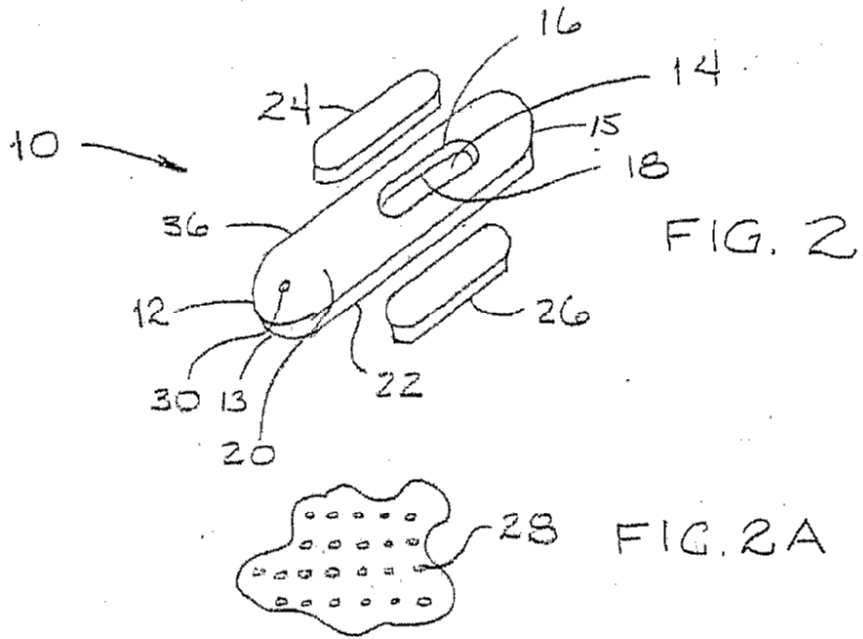


FIG. 1



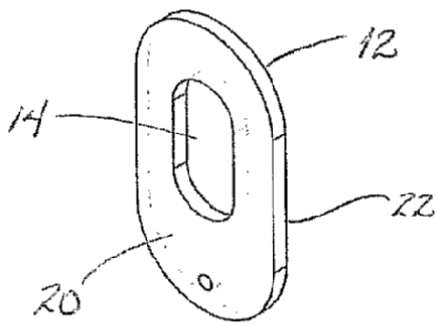
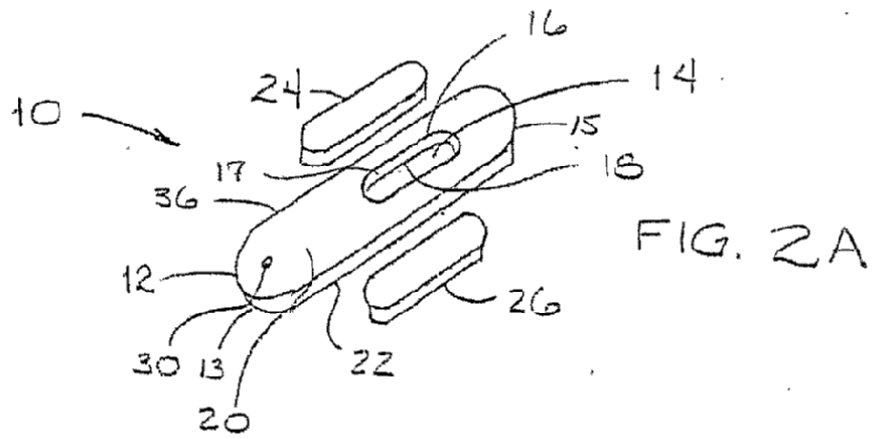


FIG. 2B

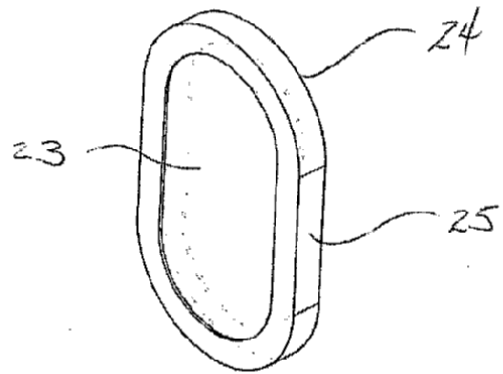


FIG. 2C

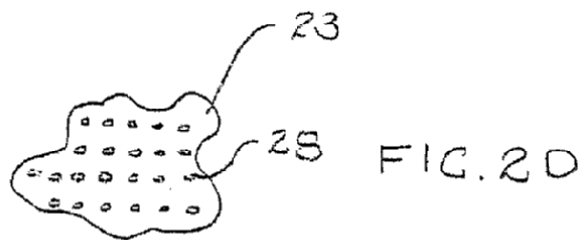
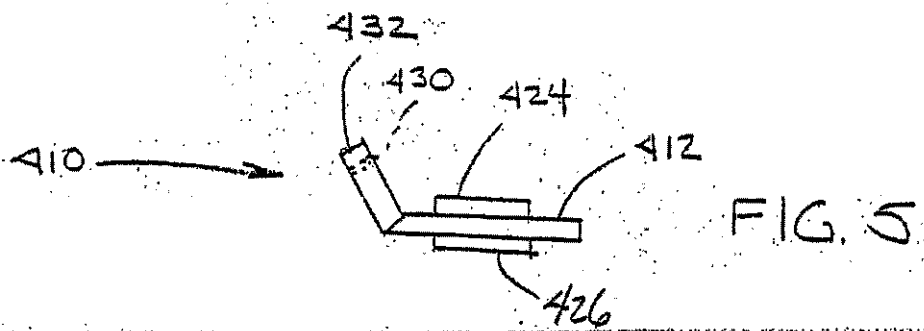
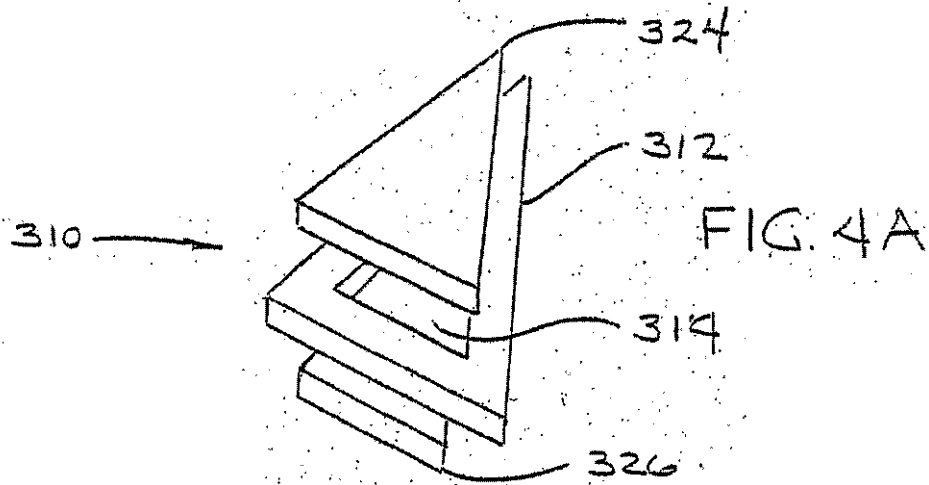
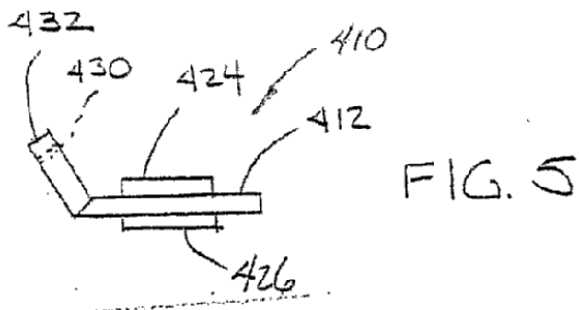
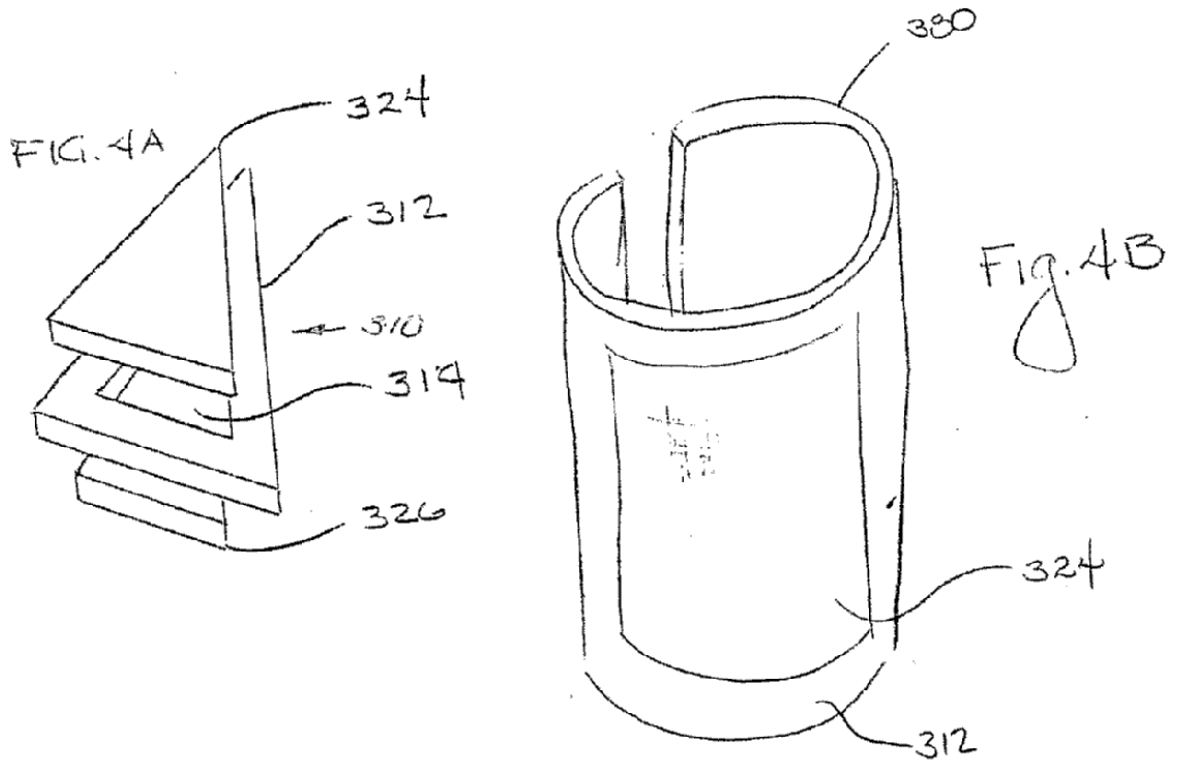
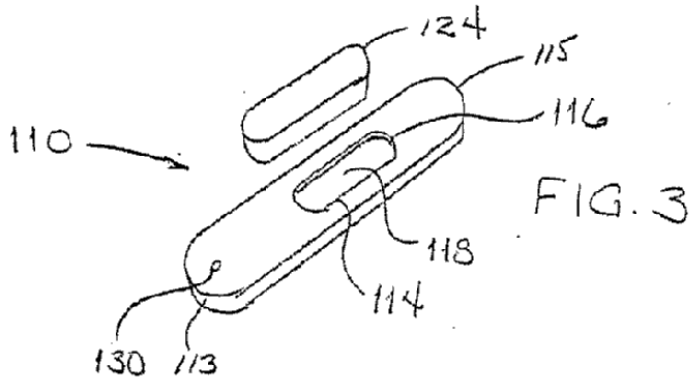


FIG. 2D





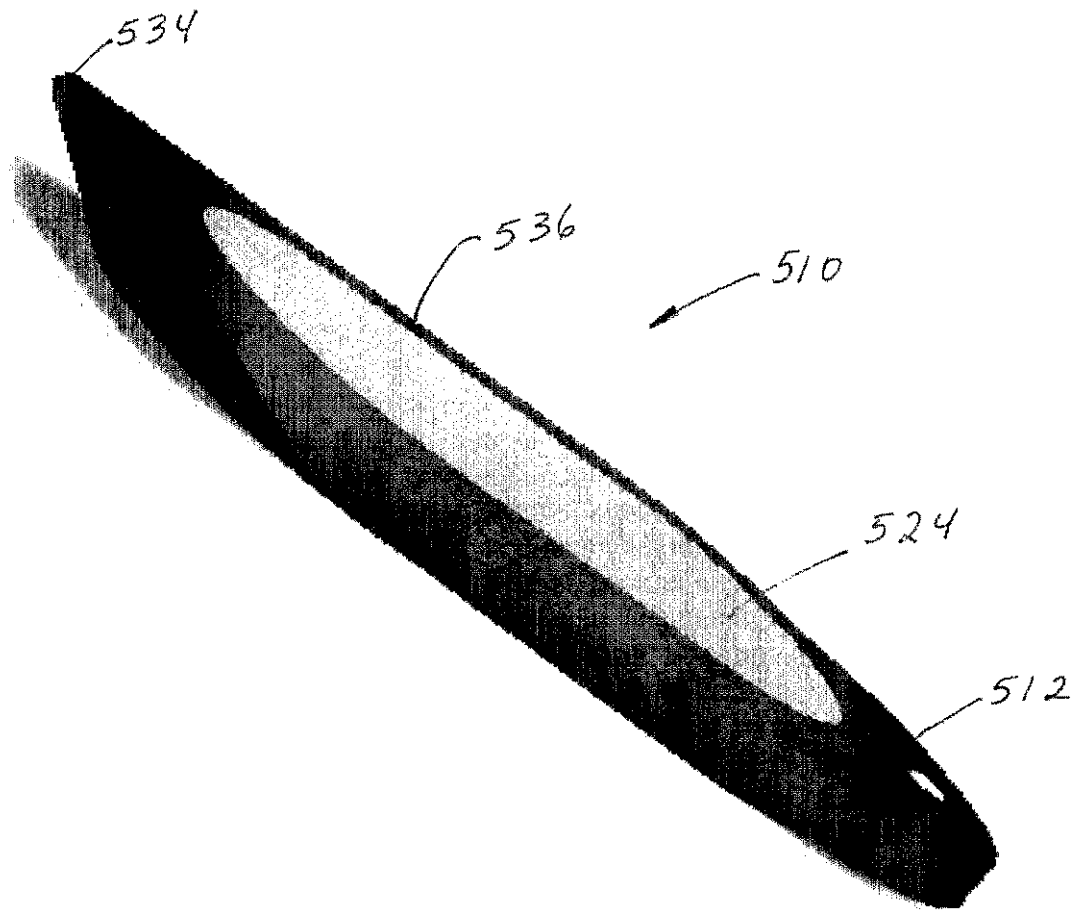


FIG. 6A

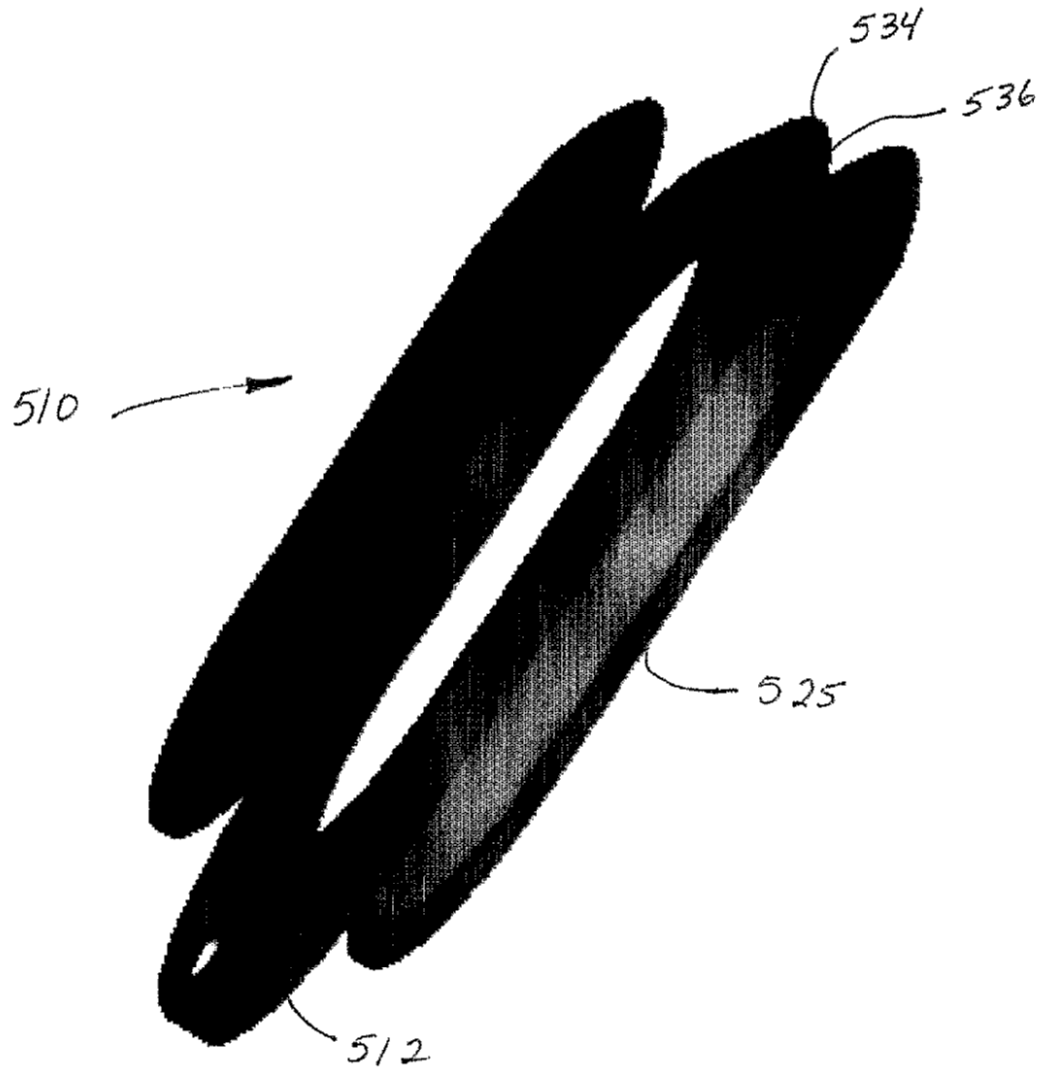


FIG. 6B

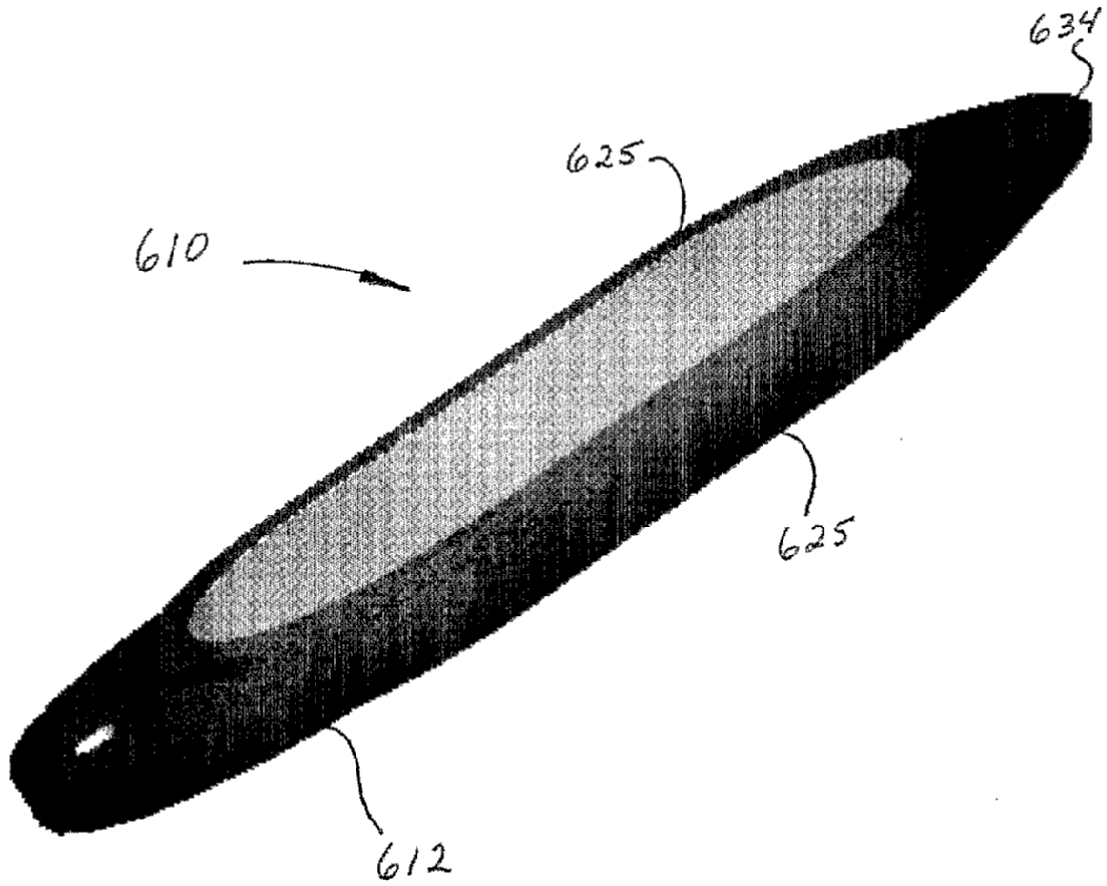


FIG. 6C

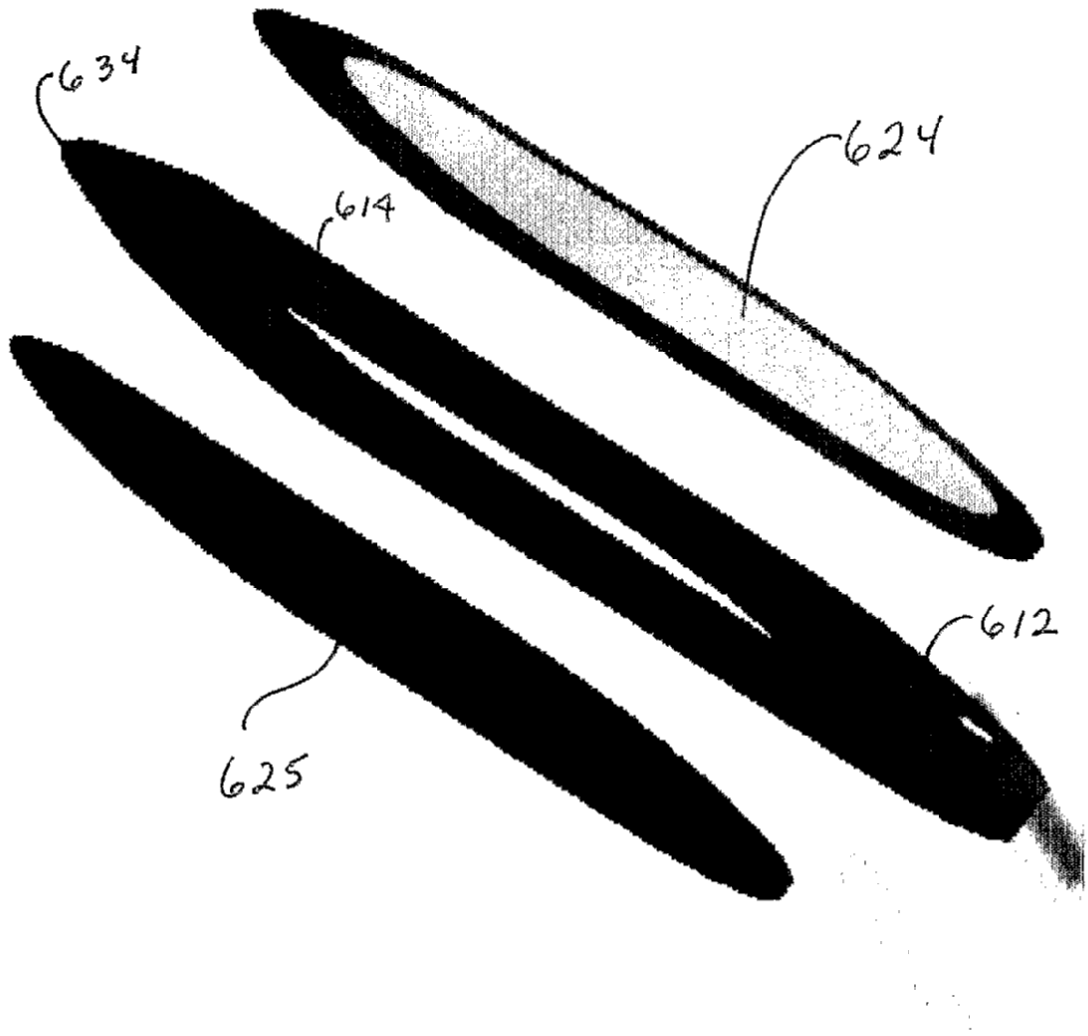
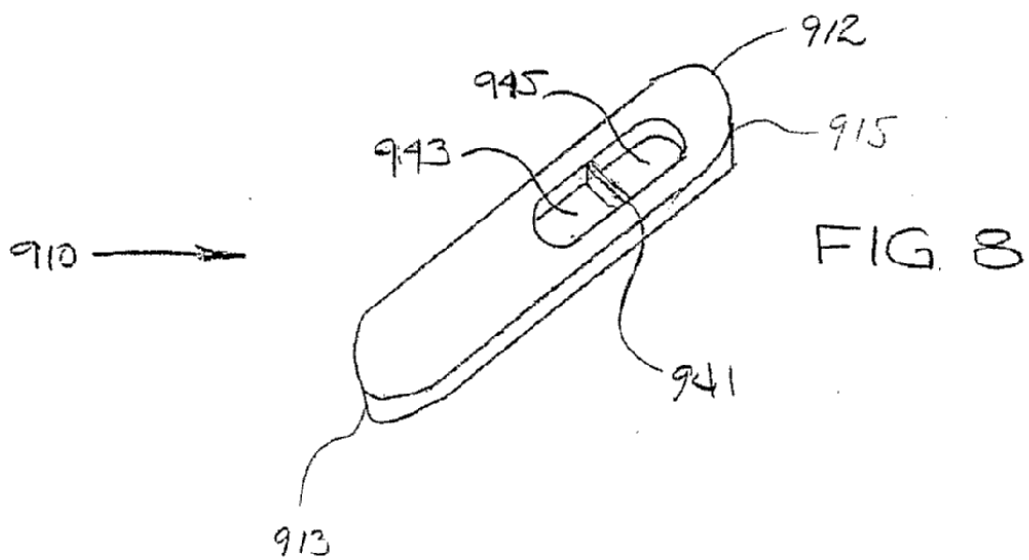
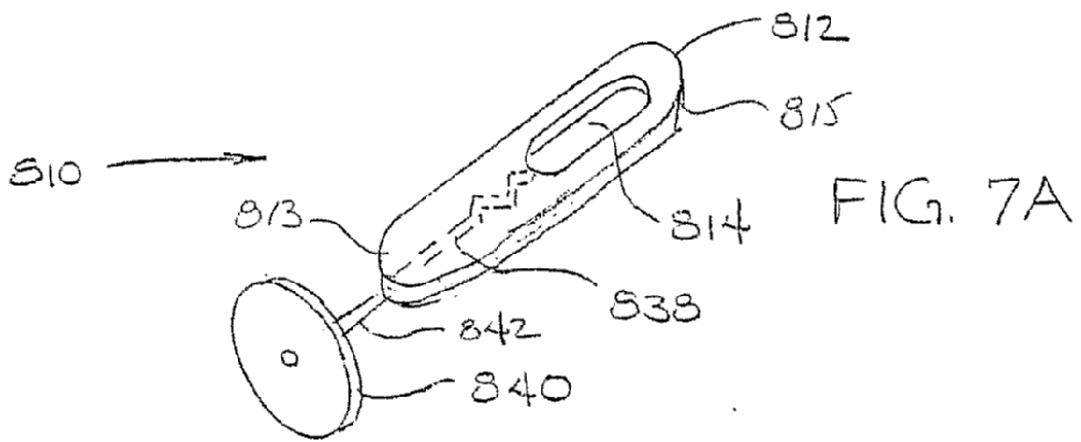
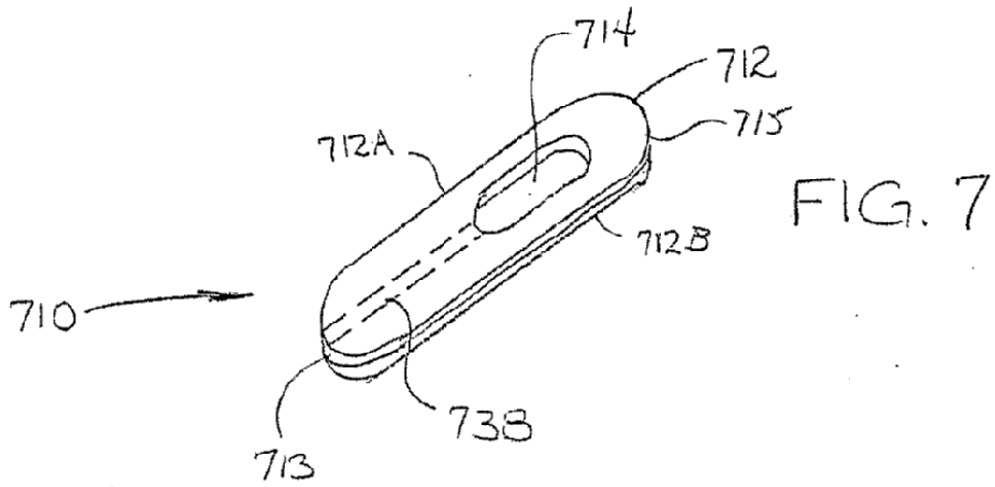


FIG. 6D



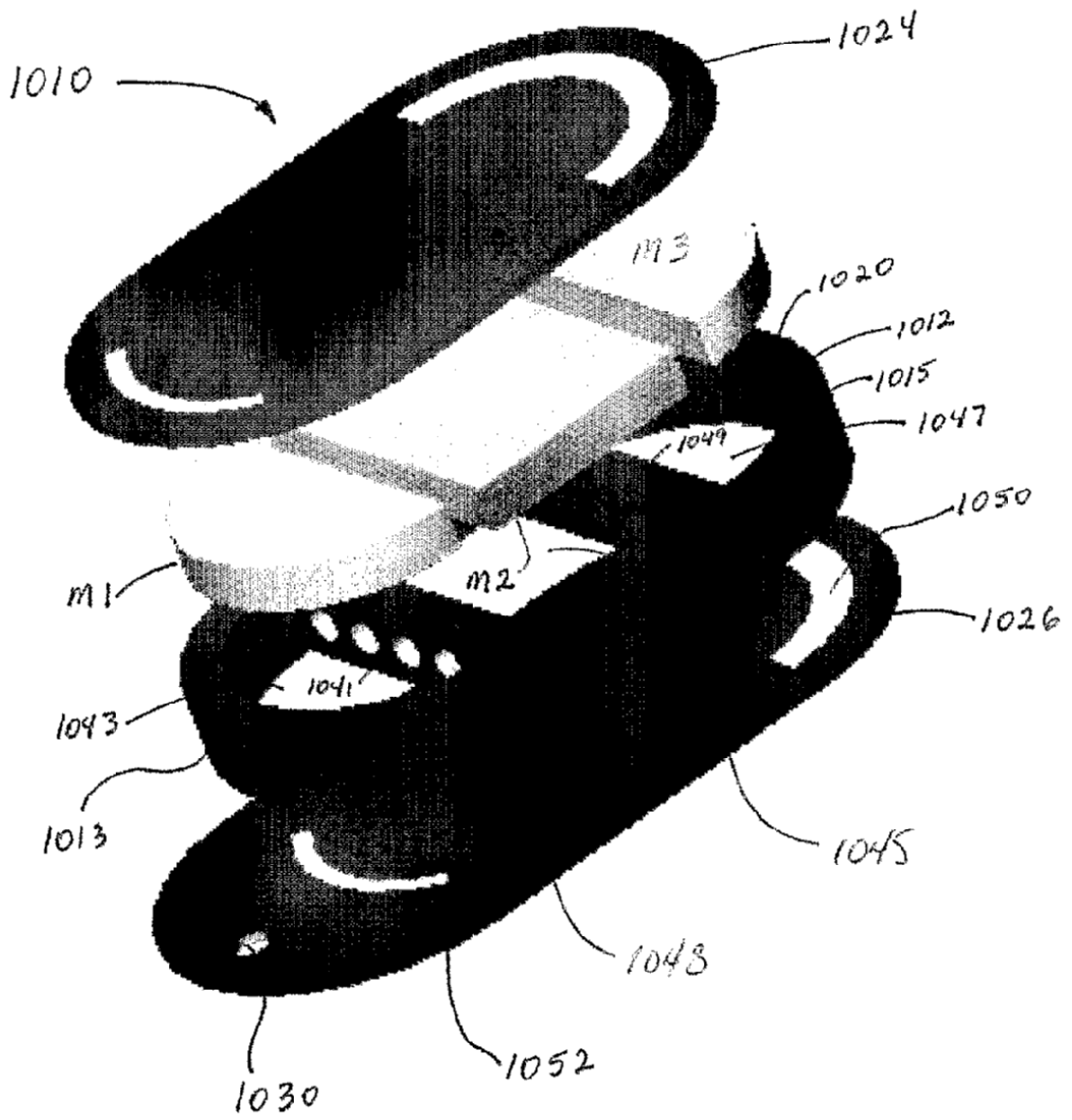


FIG. 9

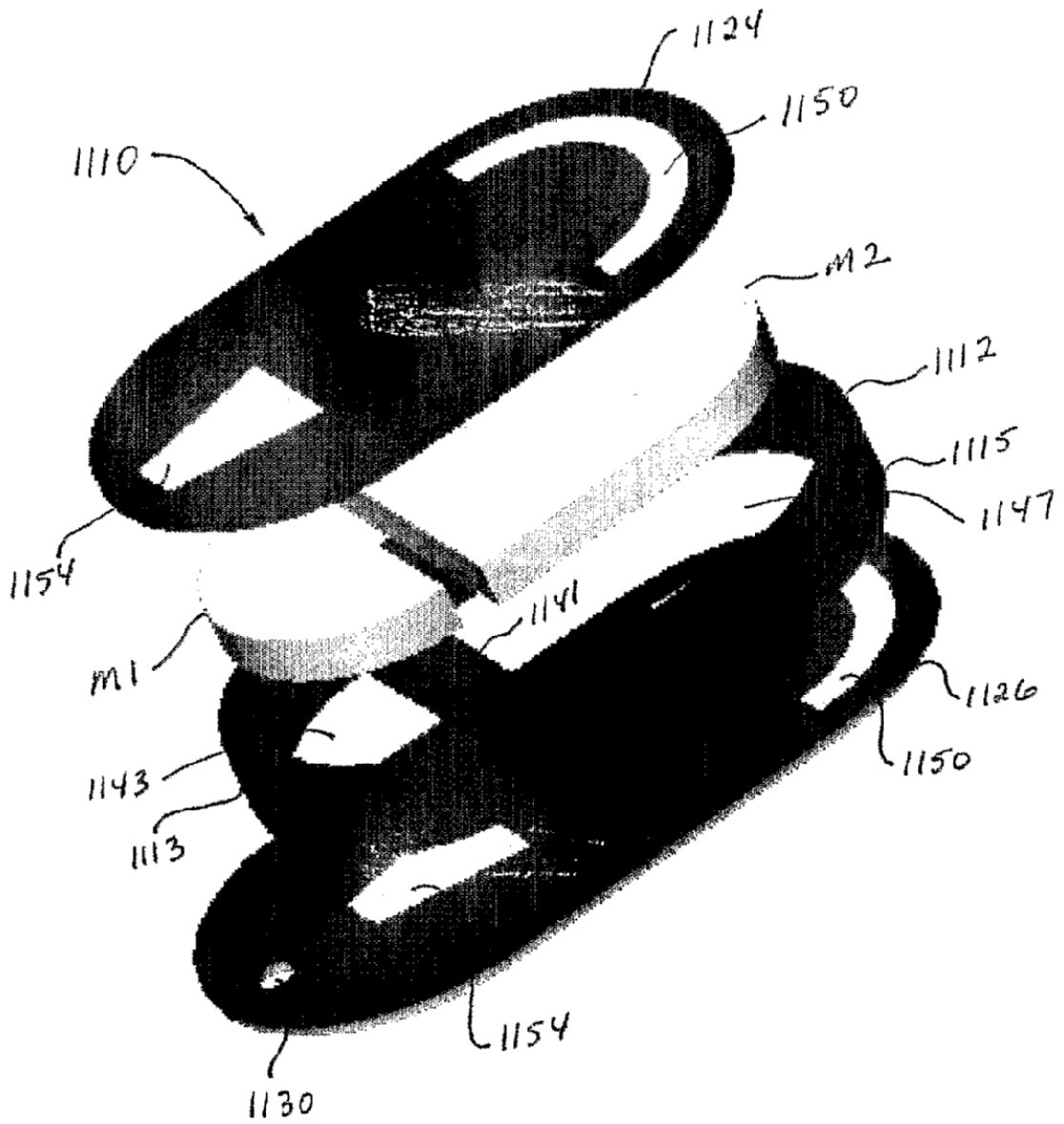


FIG. 10

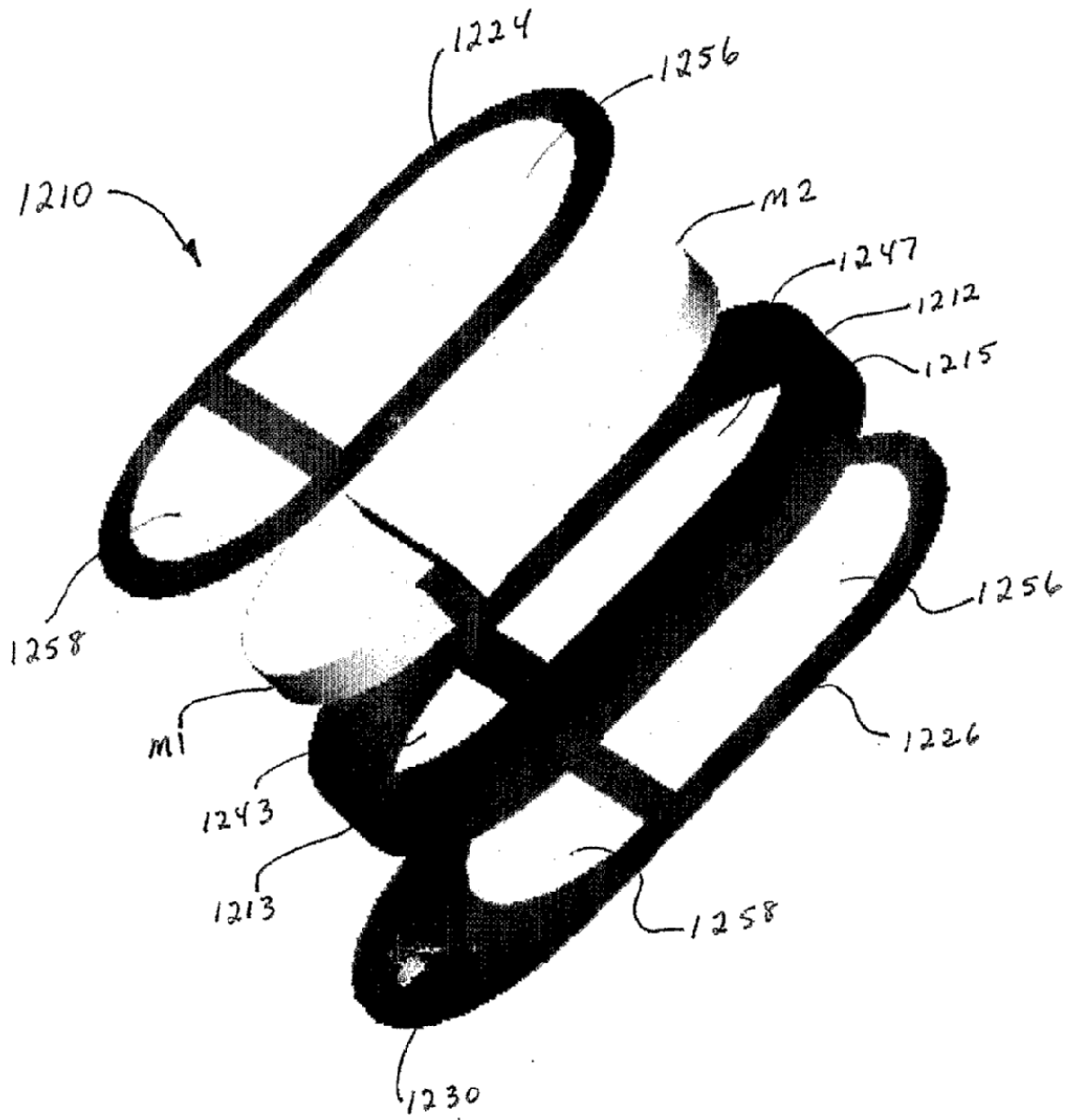


FIG. 11

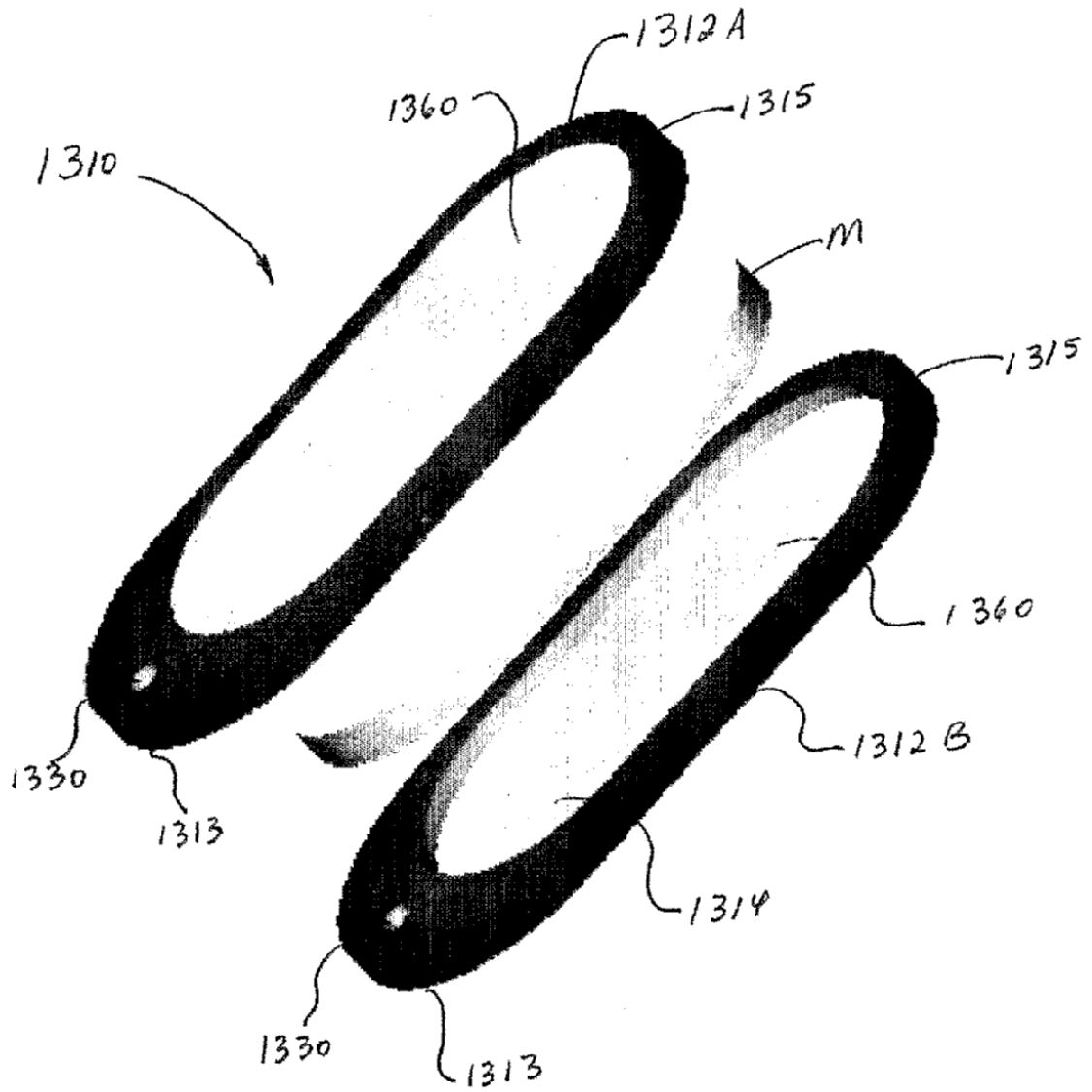


FIG. 12

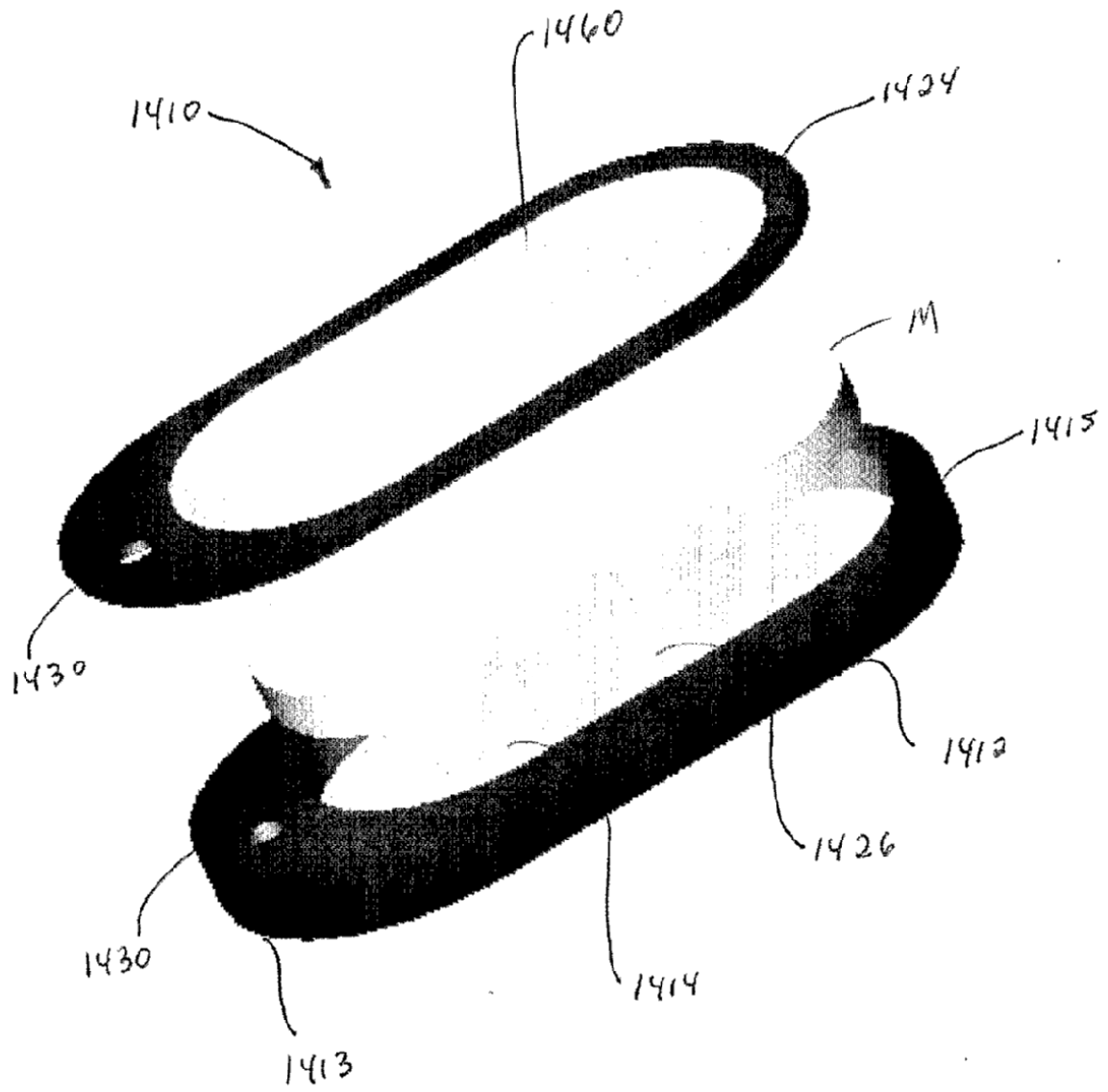


FIG. 13

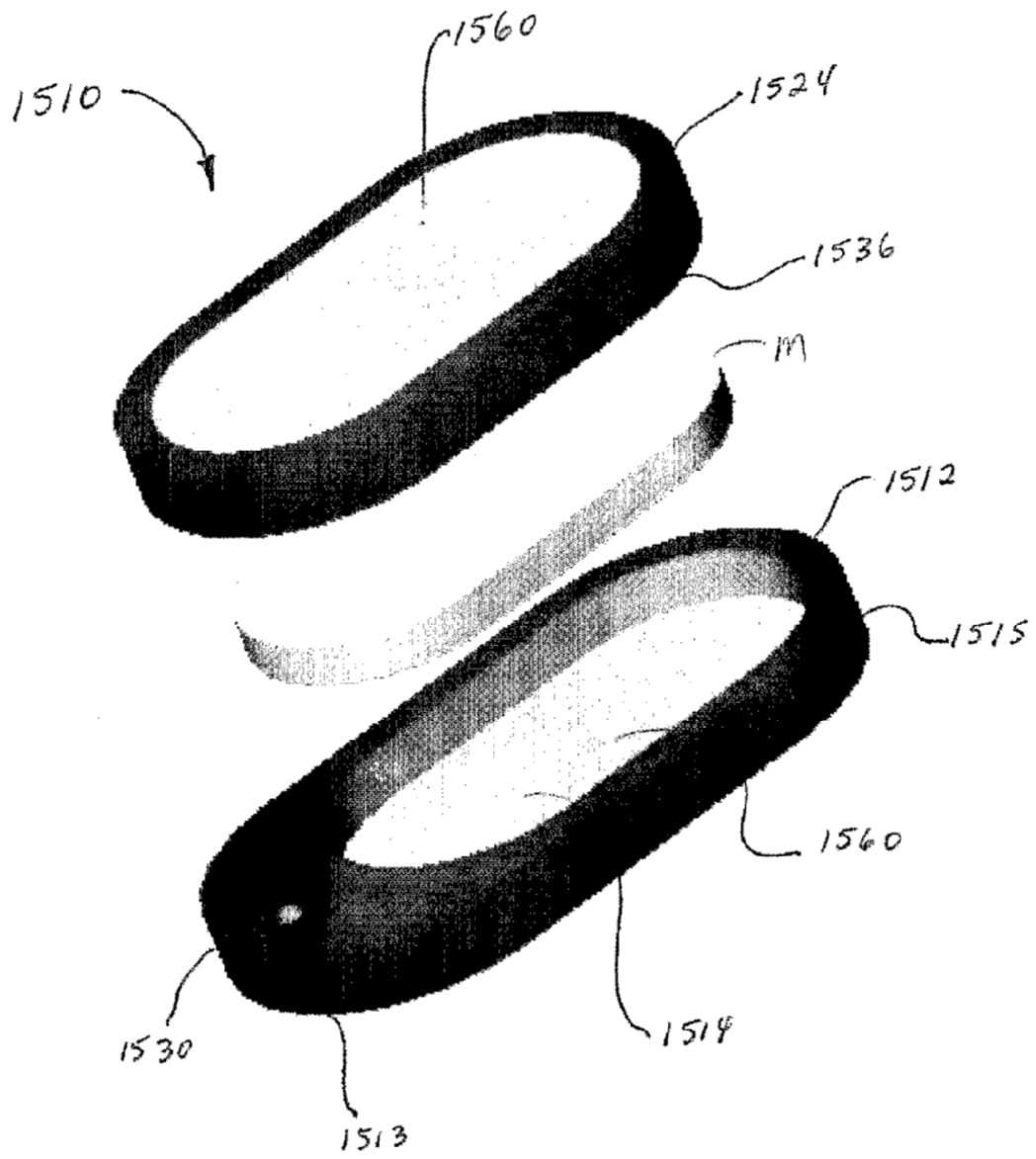


FIG. 14

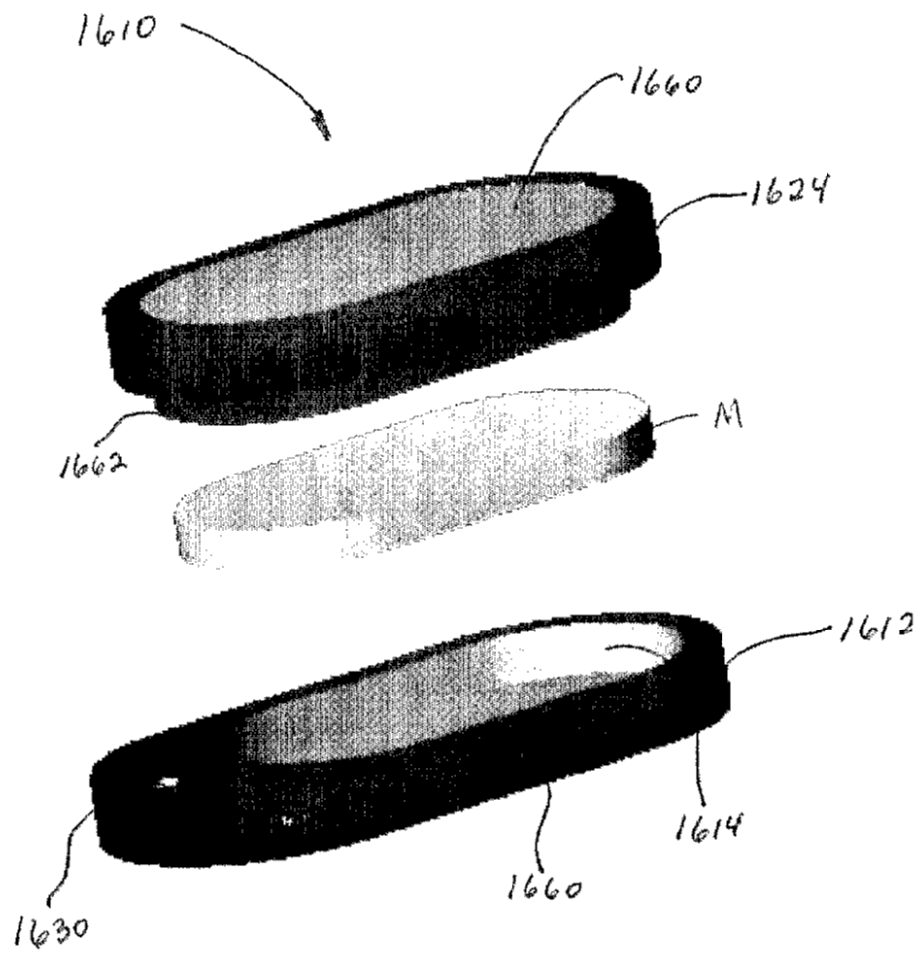


FIG. 15

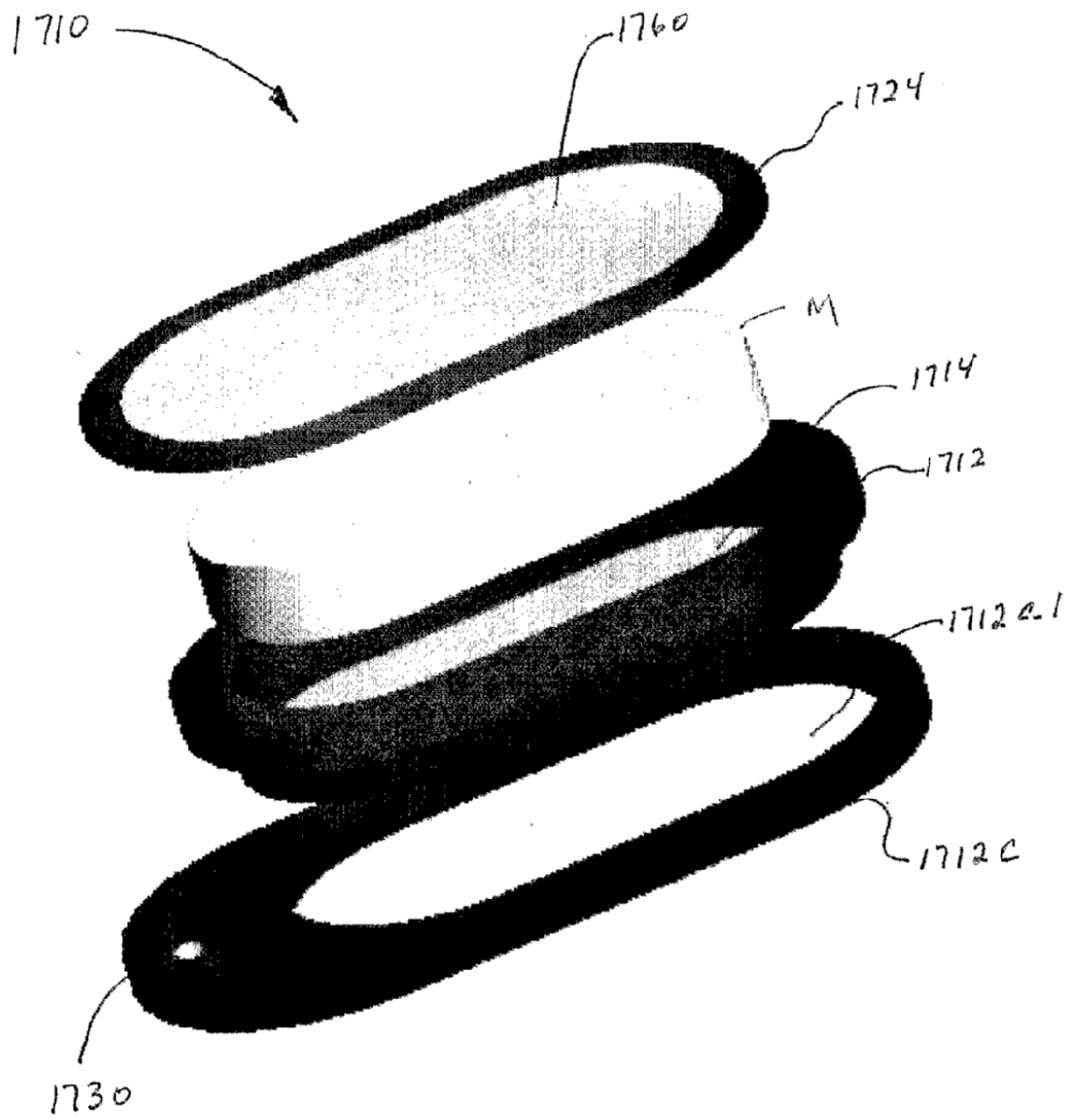


FIG. 16

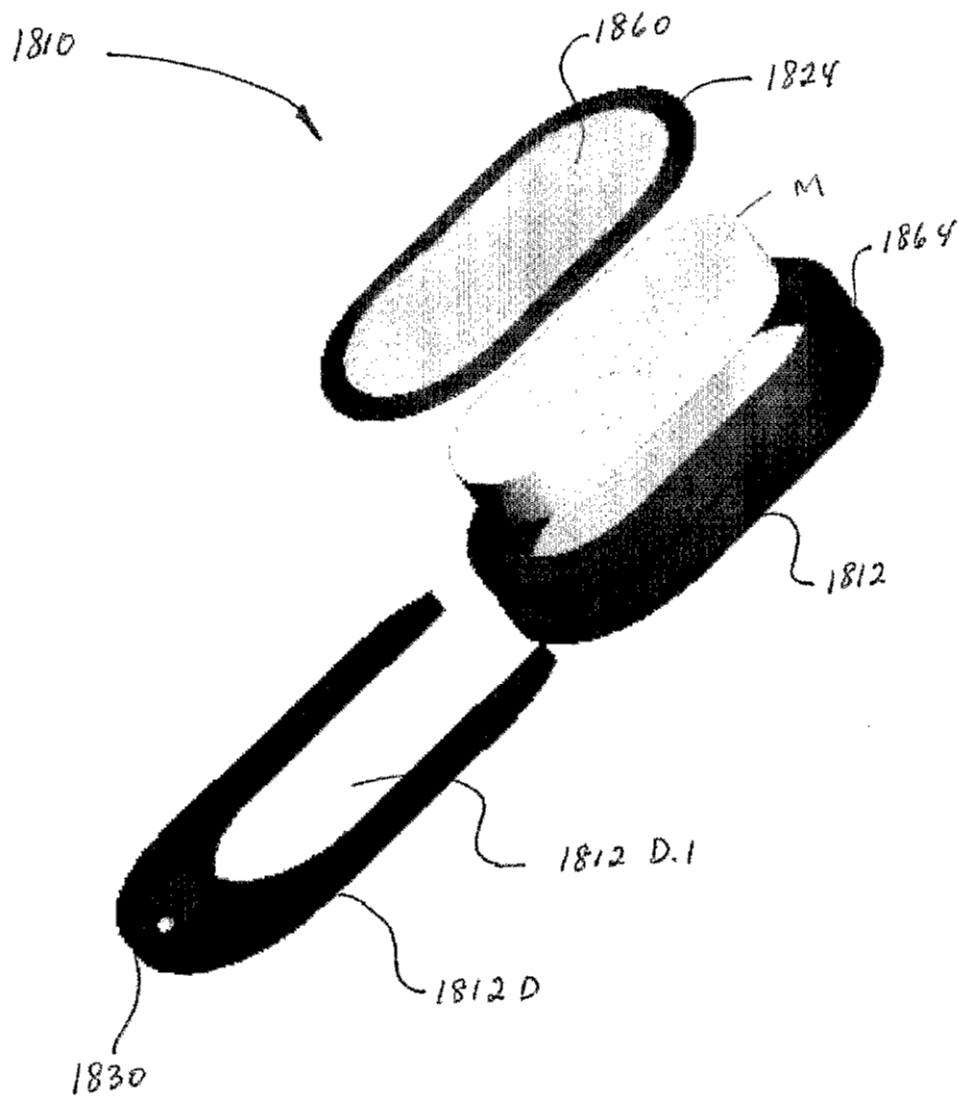


FIG. 17

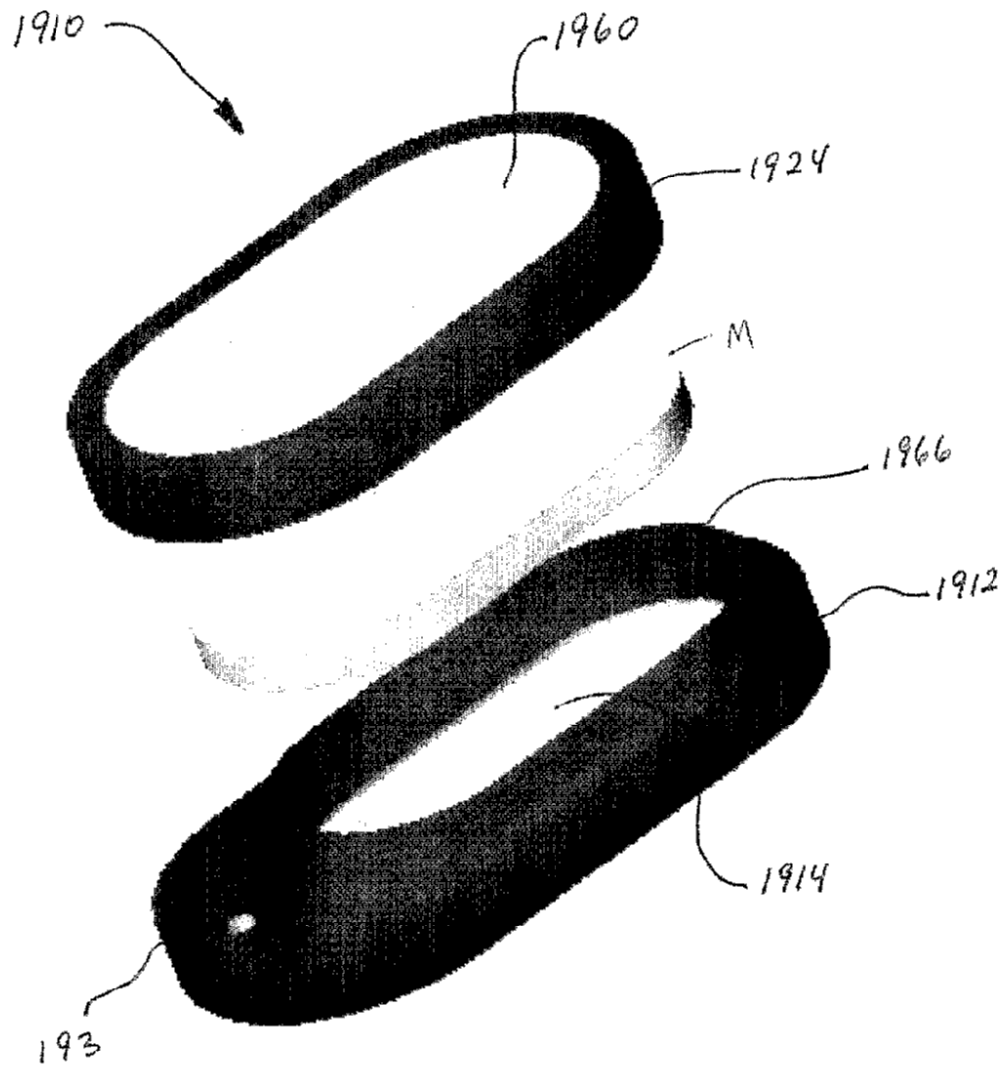


FIG. 18

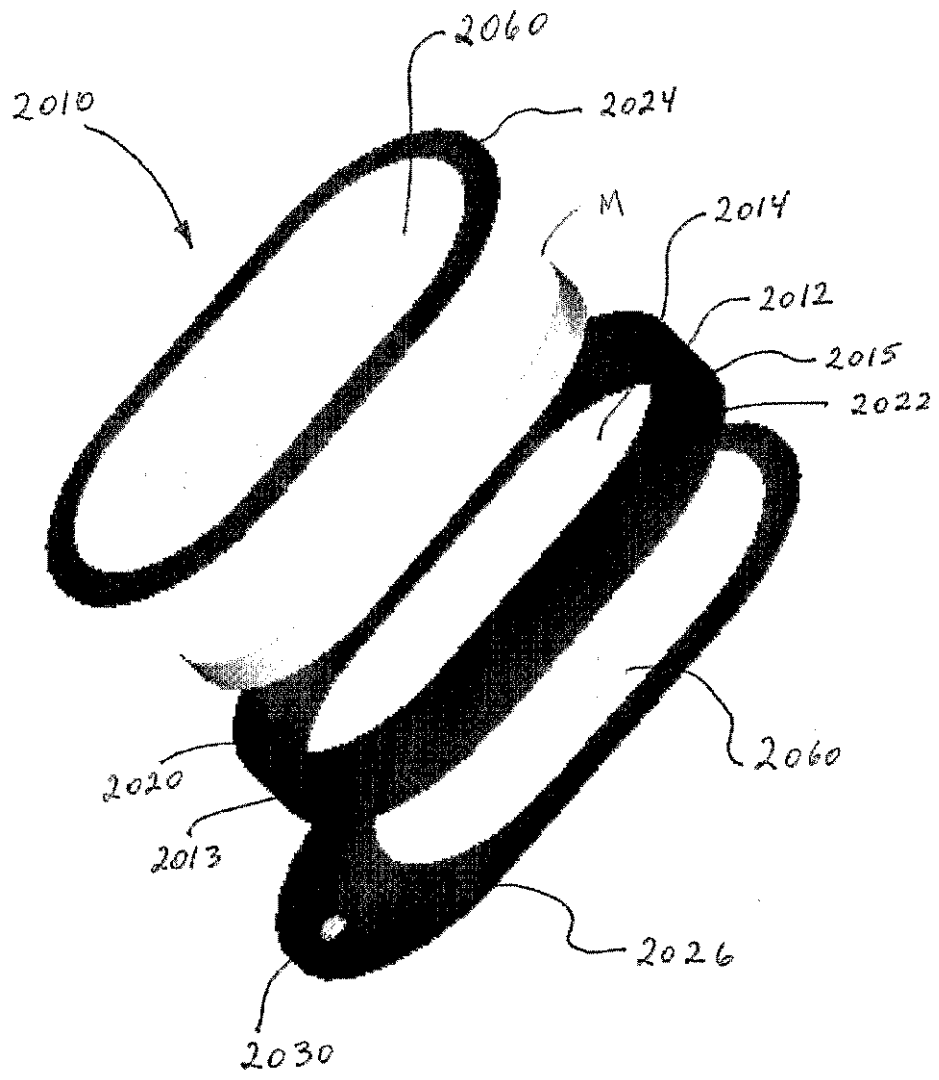


FIG. 19

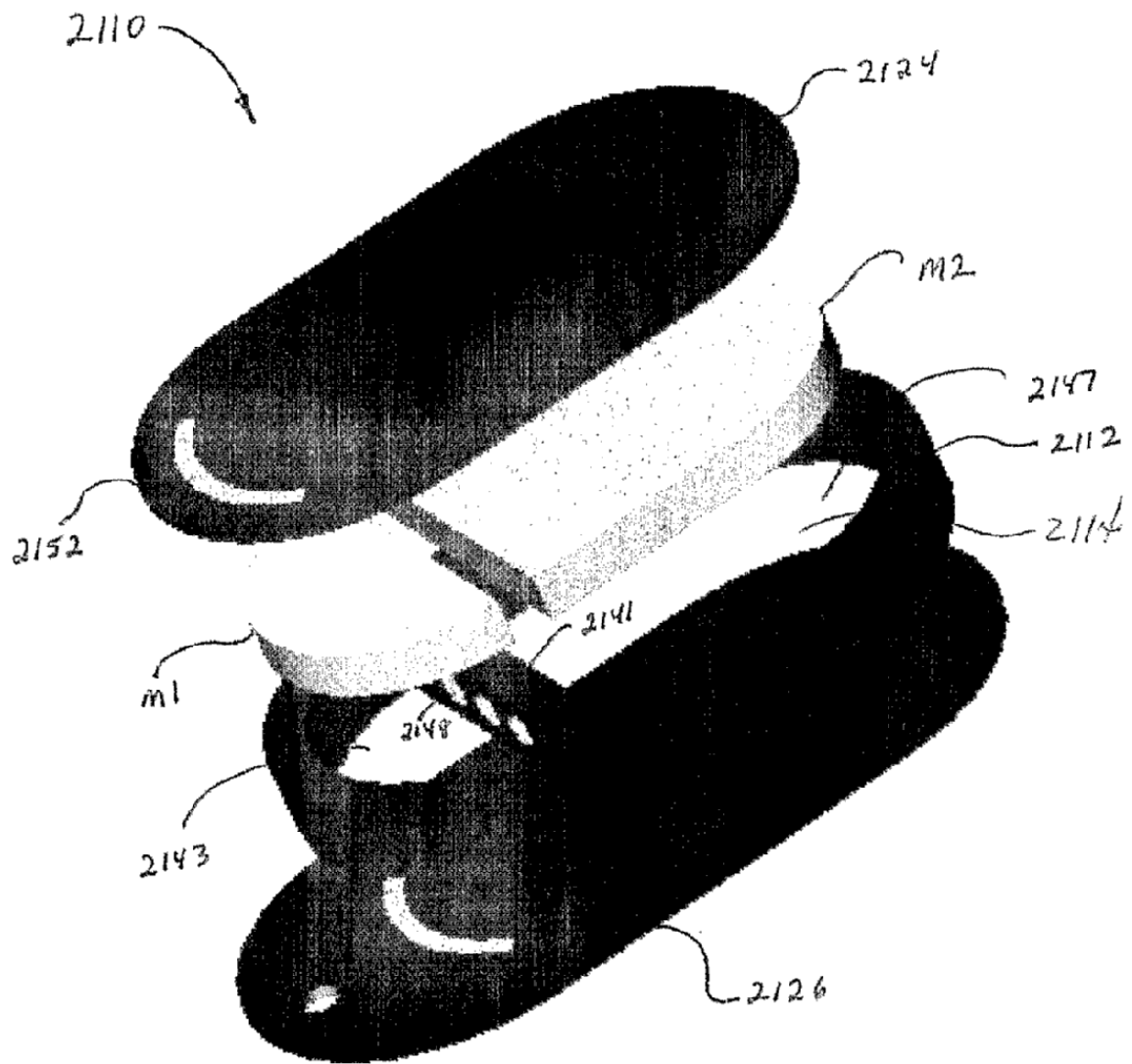


FIG. 20

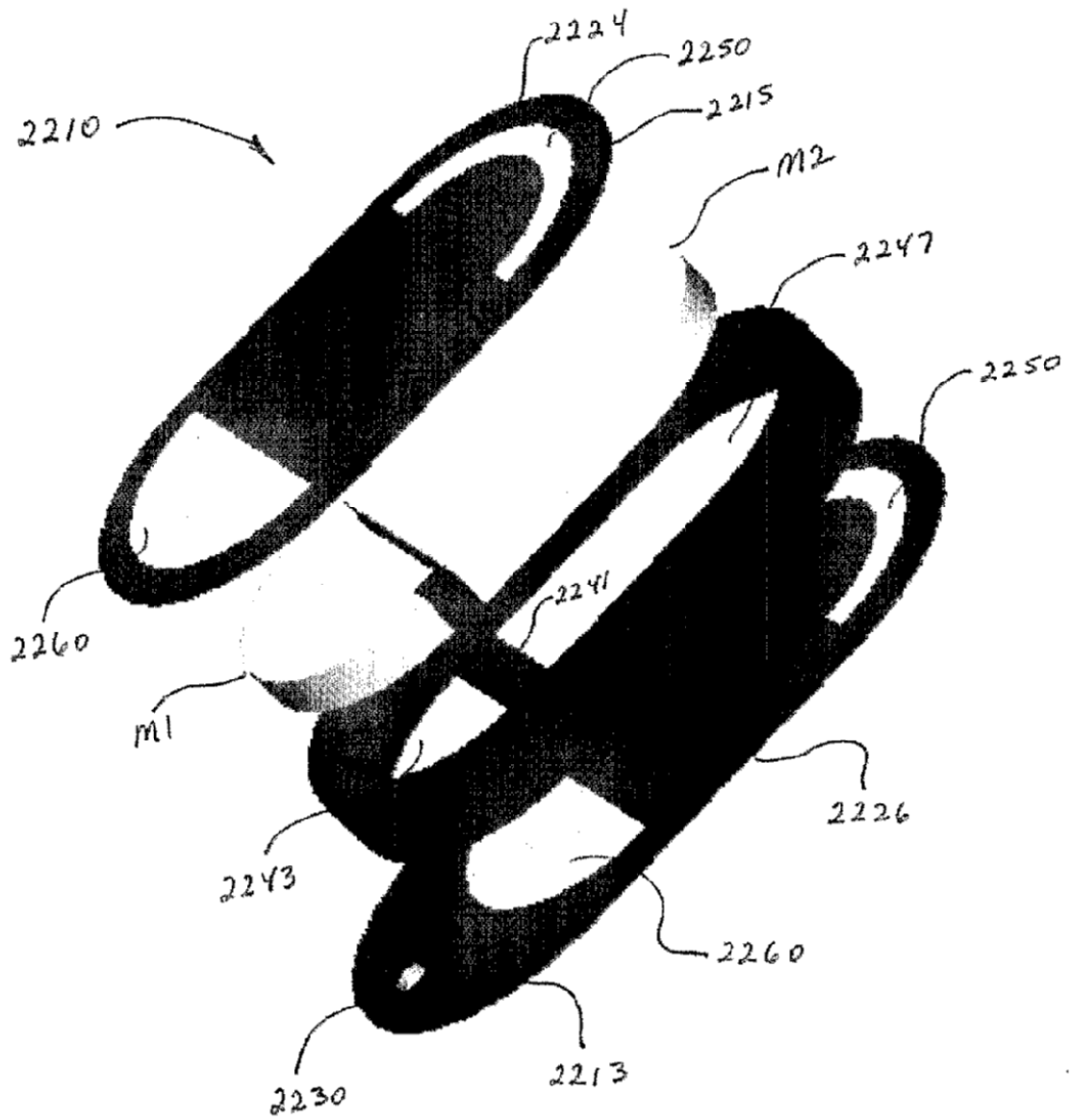


FIG. 21

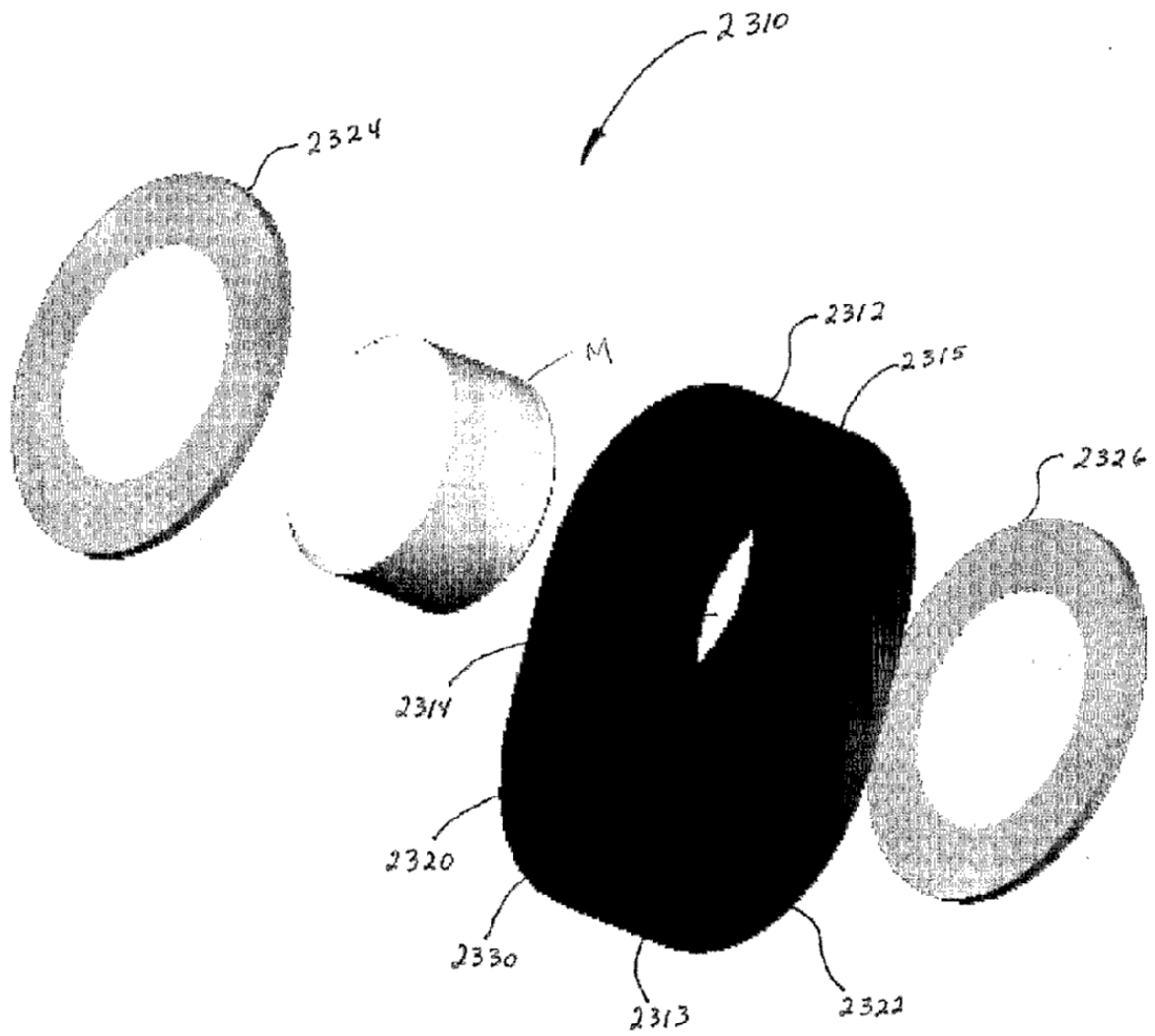


FIG. 22

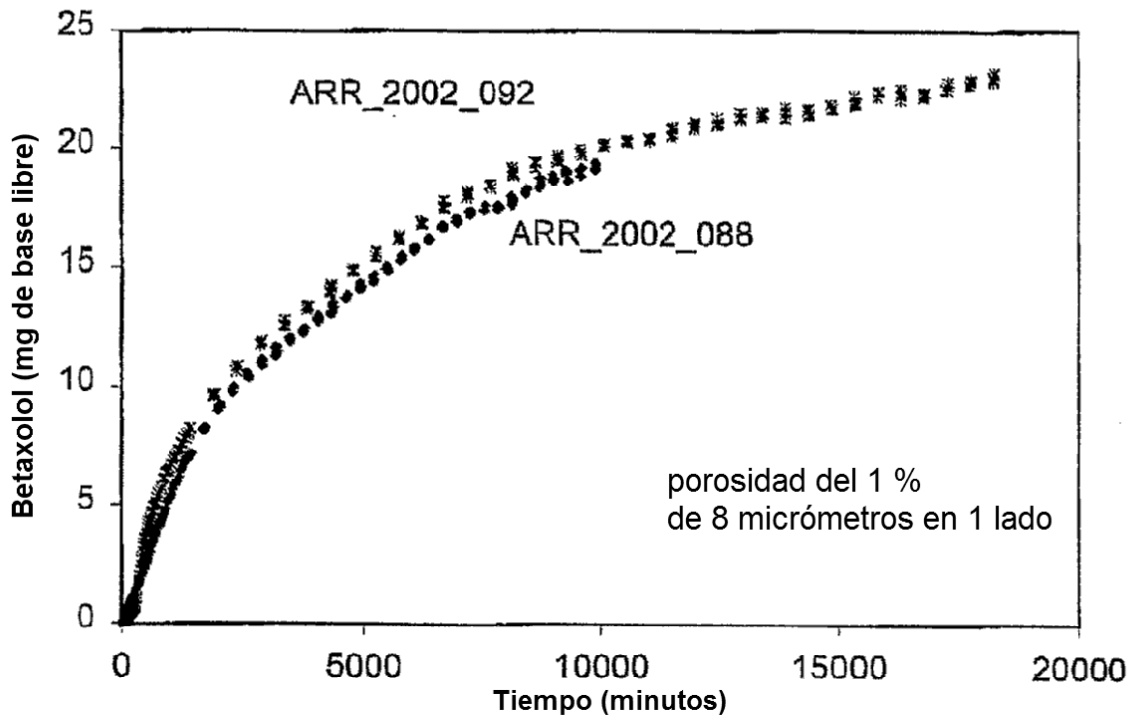


FIG. 23

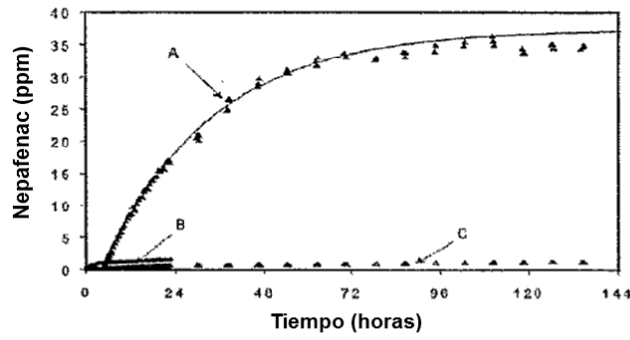


FIG. 24