



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 916**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01948660 .4**

96 Fecha de presentación : **23.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1294420**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54 Título: **Depósito de dosis previamente medidas para inhalador de polvo seco activado por la respiración.**

30 Prioridad: **23.06.2000 US 213667 P**
23.06.2000 US 213382 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **NORTON HEALTHCARE LIMITED**
Regent House, 5-7 Broadhurst Gardens
Swiss Cottage, London NW6 3RZ, GB

72 Inventor/es: **Keane, Lawrence y**
O'Leary, David

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 317 916 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

Depósito de dosis previamente medidas para inhalador de polvo seco activado por la respiración.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco activado por la respiración para administrar medicamento en polvo seco a un paciente. Más en particular, la presente exposición se refiere a un depósito que presenta una pluralidad de dosis previamente medidas separadas individualmente para un inhalador de polvo seco activado por la respiración.

Antecedentes de la invención

Los inhaladores de medicamento de dosis medida se conocen ampliamente para distribuir medicamento a los pulmones de un paciente. En la mayoría de los casos, los inhaladores incluyen un contenedor que contiene medicamento en polvo seco a granel, y medios para medir el medicamento desde el contenedor en cantidades discretas para su inhalación por un paciente.

Por ejemplo, la patente US nº 5.503.144, que se ha cedido al cesionario de la presente exposición e incorporado a la presente memoria como referencia, muestra un inhalador de polvo seco activado por la respiración que presenta un contenedor de medicamento. El contenedor contiene medicamento en polvo seco a granel y el inhalador incluye una cámara de medición para la retirada del medicamento en polvo desde el contenedor en cantidades discretas. El inhalador incluye asimismo una entrada de aire para arrastrar el medicamento en polvo retirado a través de una boquilla con la inhalación del paciente.

Aunque el contenedor y la cámara de medición del inhalador mostrados en la patente US nº 5.503.144 funcionan de manera adecuada para distribuir cantidades discretas de medicamento en polvo a un paciente, existe el deseo de un inhalador que presente dosis previamente medidas de medicamento en polvo. Al proporcionar el medicamento en polvo en dosis previamente medidas se garantiza adicionalmente que el medicamento se distribuya de manera sistemática a un paciente en dosis precisas.

En particular, se desean un dispositivo y un procedimiento para proporcionar dosis selladas individualmente previamente medidas de medicamento en polvo seco para su inhalación por un paciente a través de un inhalador de polvo seco y, en particular, un inhalador de polvo seco activado por la respiración.

Un inhalador de polvo seco activado por la respiración mejorado, que sustancialmente desaglomera y microniza dosis previamente medidas de medicamento también se desea para garantizar que las partículas del medicamento sean lo suficientemente pequeñas para una penetración adecuada del medicamento en una zona bronquial de los pulmones de un paciente durante la inhalación.

Asimismo se hace referencia a los siguientes documentos:

el documento WO 99/36116 da a conocer un dispositivo para inhalar medicación, que comprende: una primera parte de alojamiento dotada de una o más cavidades en las que puede disponerse una dosis de una cantidad previamente determinada de medicación; y una segunda parte de alojamiento que está fija a la primera parte de alojamiento sustancialmente de manera no liberable, en el que las partes de alojamiento primera y segunda son móviles una respecto a otra entre una primera posición en la que las cavidades con medicación en polvo están cerradas y una segunda posición en la que la cavidad se pone en conexión con un trayecto de aire y la medicación puede inhalarse.

El documento GB 2 264 237 da a conocer un inhalador de polvo que comprende una carcasa que puede abrirse que presenta una boquilla y que contiene un disco de depósito reemplazable dotado de una pluralidad de rebajes o huecos, conteniendo cada uno una dosis de polvo y estando cerrado individualmente mediante un elemento de cierre discreto que puede abrirse y después volver a cerrarse. El disco puede ajustarse en su circunferencia para presentar una tapa cerrada adyacente a un saliente 16 en la boquilla y después moverse en la carcasa transversal a su eje de giro de modo que el saliente retire el elemento de cierre. Se prevé un anillo en la parte superior de la carcasa para ayudar a volver a cerrar el elemento de cierre tras la inhalación.

La patente US nº 6.006.747 da a conocer un inhalador de polvo seco que presenta una tapa acoplada de manera pivotante a un alojamiento de inhalador. Un cartucho que contiene medicamento se acopla a la parte superior del alojamiento e incluye un anillo de cartucho con aberturas para contener medicamento en polvo seco. Un conjunto de ranura de deslizamiento ubicado en el lado inferior de la tapa adelanta el anillo de cartucho hasta una abertura siguiente cuando un usuario abre en primer lugar, después cierra la tapa. Un conjunto de conducto de aire del tubo Venturi está contenido dentro del alojamiento del inhalador de polvo seco. El conjunto de conducto de aire del tubo Venturi incluye una sección de entrada cónica, una sección de garganta y una sección de salida cónica. Un presostato está ubicado ventajosamente dentro del alojamiento para activar el proceso de mezclado dentro de la cámara de mezclado. Durante la inhalación, el presostato contenido dentro del alojamiento activa el propulsor accionado por motor dentro de la cámara de mezclado del inhalador cuando la presión dentro del conducto de aire del tubo Venturi alcanza un nivel determinado previamente. La presión a la que se cierra el presostato corresponde a un flujo de inhalación calibrado específicamente.

ES 2 317 916 T3

El documento EP 0 525 720 da a conocer un dispositivo de inhalación oral o nasal que comprende un conducto de aire configurado opcionalmente como un tubo Venturi que pasa a través de un cuerpo. Un soporte sobre el cuerpo aloja un contenedor de polvo de una única dosis que contiene un medicamento. Un elemento de perforación o aguja que presenta un diámetro interior a su través se extiende desde el cuerpo hacia el soporte. El usuario coloca el contenedor y retira una junta en el extremo superior del contenedor. Alternativamente, el elemento de perforación es más largo que el contenedor y perfora ambos extremos del mismo, obviando la necesidad de una junta extraíble. Una inhalación intensa provoca la extracción del aire a través de la toma de aire, creando un vacío parcial en el conducto de aire y provocando la distribución del polvo desde el contenedor a través del diámetro interior del elemento de perforación. Otra realización presenta dos elementos de perforación, actuando cada uno en un extremo del contenedor. Otras realizaciones usan un disco giratorio dotado de múltiples contenedores.

La patente US nº 6.065.472 da a conocer un dispositivo de inhalación de polvo que comprende un alojamiento que contiene un compuesto farmacológicamente activo, un tubo con una salida que se extiende hacia el alojamiento a través del cual puede inhalar un usuario para crear un flujo de aire a través del tubo, una unidad de dosificación para administrar una dosis del compuesto al tubo y deflectores dispuestos en dicho tubo para ayudar en la desintegración de aglomerados en polvo arrastrados en dicho flujo de aire. Los deflectores comprenden una pluralidad de placas escalonadas que se extienden hacia el tubo desde lados opuestos del tubo en un ángulo de menos de 90° hasta los lados del tubo y se inclinan hacia la salida para crear una pluralidad de estrechamientos dentro del tubo y una pluralidad de cambios en la dirección del dicho flujo de aire a través del tubo.

La patente US nº 5.458.135 da a conocer un dispositivo para administrar con precisión dosis en aerosol de un medicamento que dispersa una cantidad medida de fármaco en un volumen medido de gas portador y transfiere el aerosol resultante a una cámara antes de la inhalación por un paciente. La cámara se llena de manera eficaz con el aerosol y la inhalación por el paciente lleva la dosis de aerosol hacia los pulmones. A esto le sigue la inhalación de aire atmosférico que empujará la dosis inicial de manera correcta al interior de los pulmones. El aparato incluye de manera óptima un regulador de dosis, un contador, un reloj, una memoria de dosis y una señal para indicar cuándo está lista una dosis para su inhalación. Se dan a conocer diseños óptimos de cámara.

La patente US nº 5.388.572 da a conocer un inhalador de polvo seco para administrar una dosis precisa de un medicamento que contiene un disco de malla impregnado con una serie de dosis de medicamento espaciadas alrededor de la periferia del disco. El inhalador se arma retrayendo manualmente un tirador de dedo que se extiende hacia abajo desde la parte inferior del alojamiento del inhalador o girando la parte inferior del alojamiento. El usuario se inserta una boquilla sobre el alojamiento en la boca e inhala. Esto provoca la evacuación de una cámara en el alojamiento bajo un diafragma, tirando de ese modo el diafragma hacia abajo sobre una palanca de expulsión. La pivotación de la palanca permite liberar un pistón hacia un cilindro que primero comprime y después distribuye un volumen reducido de aire a alta presión en una ráfaga hacia arriba a través del disco de medicamento. Cuando la ráfaga de aire golpea el disco impregnado, la dosis se expulsa del intersticio de la malla, produciendo una nube del fármaco en su forma en polvo, que inhala el usuario.

La patente US nº 5.622.166 da a conocer un sistema de almacenamiento y administración de polvo para un inhalador de polvo de fármaco que presenta un disco portador con un recubrimiento de tipo blister sellado por una capa de corte. Una lengüeta se adhiere a la capa de corte, por debajo del recubrimiento de tipo blister. El disco portador se coloca en un inhalador de polvo seco. Un activador empuja contra la lengüeta, haciendo que se desgarre la capa de corte, liberando el contenido de fármaco en polvo desde el blister hasta el inhalador de polvo seco. Un disco portador presenta blisters de ruptura con un recubrimiento frágil de tipo blister sellado con una tapa de lámina y cubierto por una placa. Un activador se mueve contra la placa, haciendo que la placa se deforme y que el recubrimiento de tipo blister se rompa para abrirse, liberando el fármaco en polvo hacia el inhalador de polvo seco.

Sumario de la invención

La presente descripción proporciona, por consiguiente, un conjunto de dosis previamente medidas para de manera sistemática suministrar dosis precisas de medicamento a un inhalador de polvo seco activado por la respiración como se expone en la reivindicación 1. El conjunto incluye una tapa que define un conducto de administración de polvo seco para proporcionar aire a un orificio de suministro de polvo seco de una cámara de turbulencia de un inhalador de polvo seco activado por la respiración, y un depósito que incluye una pluralidad de contenedores para contener dosis previamente medidas de polvo seco. Uno de entre el depósito y la tapa es móvil con respecto al otro del depósito y la tapa para colocar consecutivamente los contenedores dentro del conducto de administración de la tapa. Una presión baja inducida por la respiración en un orificio de salida de la cámara de turbulencia del inhalador provoca un flujo de aire a través del conducto de administración de polvo seco del conjunto y hacia el orificio de suministro de polvo seco de la cámara de turbulencia. El flujo de aire arrastra el polvo seco desde el contenedor colocado en el conducto para su inhalación por un paciente que usa el inhalador.

La presente descripción proporciona asimismo un inhalador de polvo seco activado por la respiración que incluye el conjunto de dosis previamente medidas en combinación con un desaglomerador para descomponer agregados y micronizar partículas de polvo seco antes de la inhalación del polvo por un paciente. El desaglomerador incluye una pared interna que define una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo hasta un segundo extremo, un orificio de suministro de polvo seco, uno o más orificios de entrada de flujo de aire principales y un orificio de salida. El orificio de suministro está en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar

ES 2 317 916 T3

comunicación fluídica entre el conducto de administración de polvo seco del conjunto de dosis previamente medidas y el primer extremo de la cámara de turbulencia. Los orificios de entrada de flujo de aire principales están en la pared interna de la cámara de turbulencia adyacente a o en la proximidad del primer extremo de la cámara de turbulencia y proporcionan comunicación fluídica entre una zona exterior al desaglomerador y la cámara de turbulencia. El orificio de salida proporciona comunicación fluídica entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y una zona exterior al desaglomerador.

Una presión baja inducida por la respiración en el orificio de salida del desaglomerador provoca flujos de aire hacia la cámara de turbulencia a través del orificio de suministro de polvo seco y el orificio de entrada. Los flujos de aire chocan entre sí y con la pared de la cámara de turbulencia antes de salir a través del orificio de salida, de modo que cualquier polvo arrastrado en los flujos de aire se descompone y microniza. El desaglomerador incluye además aletas en el primer extremo de la cámara de turbulencia para crear choques adicionales e impactos de polvo arrastrado.

Otras características y ventajas del depósito de dosis previamente medidas dado a conocer en la presente descripción se pondrán más claramente de manifiesto de manera más sencilla para los expertos en la materia a la que se refiere la presente descripción a partir de la descripción detallada siguiente y los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

Para que los expertos en la materia comprendan de manera más sencilla cómo fabricar un depósito de dosis previamente medidas y un inhalador de polvo seco activado por la respiración según la presente descripción, a continuación se describen en detalle unas formas de realización preferidas haciendo referencia a las figuras en las que:

la figura 1A es una vista isométrica desde arriba de un inhalador de polvo seco activado por la respiración que incluye un depósito de dosis previamente medidas según la presente descripción;

la figura 1B es una vista en sección del inhalador de la figura 1A;

la figura 2 es una vista isométrica desde arriba del inhalador de la figura 1A con una tapa del inhalador retirada;

la figura 3 es una vista isométrica desde arriba del inhalador de la figura 1A con la tapa y el depósito de dosis previamente medidas retirados para dejar ver un desaglomerador del inhalador que incluye una cubierta y una base;

la figura 4 es una vista isométrica desde arriba de la base del inhalador de la figura 1A;

la figura 5 es una vista isométrica desde abajo explosionada del inhalador de la figura 1A;

la figura 6 es una vista en planta desde abajo ampliada de una parte de la tapa del inhalador de la figura 1A;

la figura 7 es una vista isométrica desde arriba explosionada de la tapa y el depósito de dosis previamente medidas del inhalador de la figura 1A;

la figura 7a es una vista isométrica desde arriba de un depósito de dosis previamente medidas alternativo para su uso con el inhalador de la figura 1A;

la figura 8 es una vista en sección de partes de la tapa y el depósito de dosis previamente medidas del inhalador de la figura 1A;

la figura 9 es una vista en sección del inhalador de la figura 1A que ilustra el funcionamiento del inhalador; y

la figura 10 es una vista isométrica desde arriba explosionada de un inhalador de polvo seco activado por la respiración adicional según la presente descripción.

Descripción de la forma de realización preferida

Las figuras 1A, 1B, 5 y 9 muestran una forma de realización preferida de un conjunto 10 de dosis previamente medidas en un inhalador de polvo seco y, en particular, un inhalador 12 de polvo seco activado por la respiración todo según la presente descripción. El conjunto 10 de dosis previamente medidas proporciona de manera sistemática dosis precisas de polvo seco, por ejemplo un medicamento en polvo seco o composición de medicamento, para su inhalación por un paciente usando el inhalador 12 de polvo seco.

El inhalador 12 incluye generalmente el conjunto 10, una cámara 114 de turbulencia que se extiende a lo largo del eje A, un orificio de suministro de polvo seco 122 en un primer extremo 118 de la cámara de turbulencia y un orificio de salida 132 en un segundo extremo 120 de la cámara de turbulencia. El conjunto 10 incluye una tapa 14 que define un conducto 16 de administración de polvo seco para proporcionar aire al orificio de suministro de polvo seco 112 de la cámara 114 de turbulencia, y un depósito 18 que incluye una pluralidad de contenedores 20 para contener dosis previamente medidas de polvo seco.

ES 2 317 916 T3

Durante el funcionamiento, uno de entre el depósito 18 y la tapa 14 es móvil con respecto al otro del depósito y la tapa para colocar consecutivamente los contenedores 20 del depósito 18 dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14. A continuación, una presión baja inducida por la respiración en el orificio de salida 132 de la cámara 114 de turbulencia del inhalador 12 provoca un flujo de aire, como se indica por la flecha 1 en la figura 9, a través del conducto 16 de administración de polvo seco hacia el orificio de suministro de polvo seco 122 de la cámara 114 de turbulencia. Como mejor se muestra en las figuras 5, 6 y 9, el conducto 16 de la tapa 14 incluye un tubo 22 Venturi (o restricción de tipo Venturi) que provoca el aumento de la velocidad del flujo de aire inducido por la respiración. La presión de aire en el tubo 22 Venturi disminuye como resultado del aumento de velocidad y la caída de presión provoca el empuje de la dosis de polvo seco previamente medida o arrastre hacia el flujo de aire que se desplaza a la cámara 114 de turbulencia.

El depósito 18 es móvil con respecto a la tapa 14 para colocar secuencialmente los depósitos 20 de polvo seco del depósito 18 dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14. Sin embargo, deberá entenderse que el depósito 18 podría fabricarse estacionario, y la tapa 14 fabricarse móvil con respecto al depósito 18 para colocar consecutivamente el conducto 16 sobre los contenedores 20.

Como se muestra en las figuras 1A, 1B, 2, 5, 7 y 9, el depósito 18 está dotado de una forma anular de modo que el giro del depósito 18 anular coloca consecutivamente la pluralidad de los contenedores 20 de polvo seco dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14. Sin embargo, deberá entenderse que el depósito 18 podría proporcionarse en otras formas adecuadas y adaptarse a la tapa 14 de forma adecuada. Por ejemplo, el depósito 18 podría dotarse de una forma alargada recta, de modo que el movimiento del depósito en la dirección de alargamiento colocaría consecutivamente los contenedores 20 dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14.

En particular, el depósito 18 anular incluye superficies circunferenciales interna y externa 24, 26, y superficies anulares inferior y superior planas 28, 30. El depósito 18 también incluye una esfera 32 que se extiende radialmente hacia fuera desde la superficie circunferencial externa 26 para permitir a un paciente agarrar y girar el depósito 18. Los contenedores 20 de polvo seco están previstos en la superficie superior 28 del depósito 18 y están dimensionados y espaciados de manera uniforme unos respecto a otros, como mejor se muestra en las figuras 2 y 7.

Como se muestra en las figuras 1A, 1B, 5, 7 y 9, la tapa 14 es circular e incluye una pared lateral cilíndrica 34 situada en la superficie circunferencial externa 26 del depósito 18, y una superficie anular inferior plana 36 situada sobre la superficie superior anular 28 del depósito 18. Por tanto, el depósito 18 y la tapa 14 están adaptados para el giro del depósito 18 dentro de la tapa 14. Como mejor se muestra en las figuras 5, 6 y 9, la superficie inferior 36 de la tapa 14 define el conducto 16 de administración de polvo seco, que se extiende radialmente hacia dentro desde un primer extremo 38 en la pared lateral 34 de la tapa 14, hasta un segundo extremo 40 en una circunferencia interna de la superficie inferior anular 36 de la tapa 14. La tapa 14 también incluye una primera caperuza 42 que se extiende hacia abajo desde el primer extremo 38 del conducto 16 de administración, y que crea un orificio de entrada de aire al conducto 16 entre la tapa 14 y el depósito 18. Una segunda caperuza 44 se extiende hacia abajo desde el segundo extremo 40 del conducto 16 de administración, hacia el hueco central del depósito 18 anular.

El conjunto 10 incluye una junta para sellar las dosis de polvo seco en los contenedores 20 del depósito 18 de una manera hermética antes de que los depósitos 20 se coloquen dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14. Como mejor se muestra en las figuras 7 y 9, la junta comprende una película 46 de plástico delgada fijada a la superficie superior anular 28 del depósito 18 y que cubre el polvo seco en los contenedores 20 de una manera hermética. La tapa 14 incluye medios para perforar la película 46 por encima de cada uno de los contenedores 20 antes de que los contenedores 20 se coloquen dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14. Como mejor se muestra en las figuras 5 y 6, los medios para perforar comprenden una pequeña púa 48 que se extiende hacia abajo desde la superficie inferior anular 36 de la tapa 14 delante del tubo 22 Venturi del conducto 16 de administración (suponiendo un giro antihorario del depósito 18 con respecto a la tapa 14).

Se pretende que un fabricante llene los contenedores 20 del depósito 18 con dosis individuales de medicamento en polvo seco medidas apropiadamente o una composición de medicamento que incluya el medicamento y un vehículo particulado adecuado tal como la lactosa. A continuación se sellan los contenedores 20 llenos de una manera hermética, por ejemplo con la película 46, y el depósito 18 y la tapa 14 se proporcionan como un conjunto 10 a pacientes para su uso con un inhalador de polvo seco activado por la respiración. El conjunto 10 de dosis previamente medidas puede proporcionarse como parte de un inhalador desechable. Alternativamente, el conjunto 10 de dosis puede ser insertable con posibilidad de extracción en un inhalador no desechable de modo que un conjunto vacío pueda sustituirse por un conjunto lleno.

Haciendo referencia a la figura 7A, una junta para sellar las dosis de polvo seco en los contenedores 20 de una manera hermética puede comprender alternativamente juntas continuas 47 que rodean cada contenedor en la superficie superior 28 del depósito 18. Cada junta 47 está fabricada en un material flexible suave, tal como caucho sintético y se eleva ligeramente por encima del nivel de la superficie superior 28 del depósito 18 de modo que la junta 47 se comprime entre la superficie inferior 30 de la tapa 14 y la superficie superior 28 del depósito 18. Las juntas 47 comprimidas retienen el polvo seco en los contenedores 20 de una manera hermética antes de que los contenedores se muevan hacia el conducto 16 de administración. No se requieren medios de perforación. Preferentemente, las juntas 47 se forman con el depósito 18 en un proceso de moldeo por inyección en dos etapas.

ES 2 317 916 T3

Preferentemente, el depósito 18 y la tapa 14 son móviles uno respecto a otro a través de una pluralidad de incrementos discretos, en los que en cada incremento uno de la pluralidad de los contenedores 20 de polvo seco del depósito 18 se coloca dentro del conducto 16 de administración de la tapa 14. Además, el depósito 18 y la tapa 14 son preferentemente móviles en una única dirección sólo uno respecto a otro, de modo que un usuario pueda acceder a los contenedores de manera consecutiva, sin poder acceder a uno de los contenedores más de una vez. Asimismo, preferentemente se impide el movimiento entre el depósito 18 y la tapa 14 después de que todos los contenedores 20 de polvo seco del depósito 18 se hayan colocado en el conducto 16 de administración de la cubierta, para proporcionar una indicación a un paciente de que se han usado todas las dosis del depósito 18.

Como mejor se muestra en las figuras 7 y 8, uno del depósito 18 y la tapa 14 incluye una pluralidad de dientes 50, y el otro del depósito 18 y la tapa 14 incluye un trinquete 52 flexible que consecutivamente pasa sobre los dientes durante el movimiento del depósito 18 con respecto a la tapa 14. Cuando el trinquete 52 está entre dos de los dientes 50, un contenedor 20 del depósito 18 correspondiente a los dos dientes se coloca en el conducto 16 de administración de la tapa 14. Cada uno de la pluralidad de dientes 50 presenta un primer lado con pendiente 54 que permite el paso del trinquete 52 en sólo una primera dirección, y un segundo lado recto 56 que impide el paso del trinquete en una segunda dirección. En consecuencia, tal como se muestra, el depósito 18 sólo puede girarse en una dirección antihoraria con respecto a la tapa 14. Además, un diente 58 presenta lados rectos primero y segundo 60, 62 que impiden el paso del trinquete 52 más allá del diente 58 en cualquier dirección. El “último” diente 58 se coloca para corresponder con una parte vacía 64 de la superficie superior 28 del depósito 18 para impedir el movimiento entre el depósito 18 y la tapa 14 después de que todos los contenedores 20 del depósito 18 se hayan girado a través del conducto 16 de administración.

El conjunto 10 incluye asimismo un acoplador para fijar la tapa 14 al depósito 18. Como mejor se muestra en las figuras 5 y 9, el acoplador comprende espigas flexibles 66 que se extienden radialmente hacia dentro desde un borde inferior de la pared lateral 34 de la tapa 14 y enganchan una ranura 68 circunferencial de la superficie circunferencial externa 26 del depósito 18. Las espigas 66 y la ranura 68 impiden levantar la tapa 14 del depósito 18, aunque permiten el giro del depósito 18 con respecto a la tapa 14.

El conjunto 10 incluye adicionalmente un indicador para indicar el número de depósitos 20 de polvo seco que contienen polvo seco, es decir, el número de dosis previamente medidas que permanecen en el depósito 18. Como se muestra en las figuras 1, 5 y 7, el indicador comprende una parte transparente anular 70 de la tapa 14, que permite ver los contenedores 20 del depósito 18 a través de la tapa 14 para determinar cuántos de los contenedores 20 contienen medicamento. Alternativamente podrían proporcionarse otros indicadores adecuados. Por ejemplo, pueden proporcionarse números impresos consecutivos correspondientes a los contenedores 20 del depósito 18 en la esfera 32 del depósito 18, de modo que el número de contenedores 20 que han pasado a través del conducto 16 de administración de la tapa 14 puede determinarse haciendo referencia a los números impresos.

Haciendo referencia a las figuras 1A a 4 y la figura 9, el inhalador incluye preferentemente tanto el conjunto de dosis previamente medidas dado a conocer en la presente descripción como un desaglomerador 110. El desaglomerador 110 se da a conocer en la solicitud de patente US con número de serie 60/213.382 provisional en tramitación junto con la presente, presentada el 23 de junio de 2000 (titulada “Desaglomerador para inhalador de polvo seco activado por la respiración”). La solicitud en tramitación junto con la presente se ha cedido al cesionario de la presente descripción y se ha incorporado como referencia en la presente memoria. Tal y como da a entender su nombre, el desaglomerador 110 descompone aglomerados de polvo seco antes de que el paciente inhale el polvo seco.

En general, el desaglomerador 110 incluye una pared interna 112 que define la cámara 114 de turbulencia que se extiende a lo largo del eje A desde el primer extremo 118 hasta el segundo extremo 120 de la cámara. La cámara 114 de turbulencia incluye zonas de sección transversal circulares dispuestas transversalmente al eje A, que disminuyen desde el primer extremo 118 hasta el segundo extremo 120 de la cámara 114 de turbulencia. Preferentemente, las zonas de sección transversal de la cámara 114 de turbulencia disminuyen de manera monótona de modo que cualquier flujo de aire que se desplace desde el primer extremo 118 de la cámara 114 de turbulencia hasta el segundo extremo 120 chocará por lo menos en parte con la pared interna 112 de la cámara. Además, como mejor se muestra en las figuras 1B y 9, la pared lateral es preferentemente convexa, es decir, se arquea hacia dentro hacia el eje A.

Preferentemente, el orificio de suministro de polvo seco 122 del desaglomerador 110 se dirige en una dirección sustancialmente paralela con el eje A de la cámara 114. En consecuencia, como se muestra en la figura 9, el flujo de aire 1 que entra en la cámara 114 a través del orificio de suministro 122 se dirige por lo menos inicialmente paralelo con respecto al eje A de la cámara.

Haciendo referencia a las figuras 1B, 3, 4, 5 y 9, el desaglomerador 110 incluye adicionalmente por lo menos un orificio de entrada 124 en la pared interna 112 de la cámara 114 de turbulencia adyacente al primer extremo 118 de la cámara que proporciona comunicación fluidica entre una zona exterior al desaglomerador y el primer extremo 118 de la cámara 114 de turbulencia. Preferentemente, dicho por lo menos un orificio de entrada comprende dos orificios de entrada diametralmente opuestos 124, 125 que se extienden en una dirección sustancialmente transversal al eje A y sustancialmente tangencial a la sección transversal circular de la cámara 114 de turbulencia. Como resultado, los flujos de aire, ilustrados mediante las flechas 2 y 3 en las figuras 4 y 9, que entran en la cámara 114 a través de los orificios de entrada 124, 125 se dirigen por lo menos inicialmente transversales con respecto al eje A de la cámara y chocan con el flujo de aire 1 que entra a través del orificio de suministro 122 para crear un flujo de aire de turbulencia combinado ilustrado mediante la flecha 4.

ES 2 317 916 T3

Haciendo referencia a las figuras 1B, 5 y 9, el desaglomerador 110 incluye aletas 126 en el primer extremo 118 de la cámara 114 de turbulencia que se extienden por lo menos en parte radialmente hacia fuera desde el eje A de la cámara. Cada una de las aletas 126 presenta una superficie oblicua 128 dirigida por lo menos en parte en una dirección transversal al eje A de la cámara. Las aletas 126 están dimensionadas de modo que por lo menos una parte de los flujos de aire combinados 4 chocan con las superficies oblicuas 128. Preferentemente, las aletas comprenden cuatro aletas 126, extendiéndose cada una entre un centro 130 alineado con el eje A y la pared 112 de la cámara 114 de turbulencia.

Haciendo referencia a la figura 9, la geometría de la cámara 114 de turbulencia provoca que los flujos de aire combinados 4 y el polvo seco arrastrado sigan un trayecto en espiral turbulento, o vórtice, a través de la cámara. Tal como se apreciará, las secciones transversales en disminución de la cámara 114 de turbulencia cambian continuamente la dirección e incrementan la velocidad del flujo de aire combinado 4 en espiral y el polvo seco arrastrado. Así, las partículas y cualquier aglomerado del polvo seco impactan constantemente contra la pared 112 de la cámara 114 de turbulencia y chocan unos con otros, dando como resultado una acción de pulverización o fragmentación entre las partículas y los aglomerados. Además, las partículas y los aglomerados desviados de las superficies oblicuas 128 de las aletas 126 provocan impactos y choques adicionales. Los impactos y choques constantes provocan que cualquier aglomerado de polvo seco se descomponga en partículas adicionales y provocan la micronización sustancial de las partículas.

Tras salir de la cámara 114 de turbulencia, la dirección del flujo de aire combinado 14 y del polvo seco arrastrado se cambia de nuevo a una dirección transversal con respecto al eje A, a través del orificio de salida 132. El flujo de aire combinado 4 y el polvo seco arrastrado contienen una componente de turbulencia del flujo, de modo que el flujo de aire 4 y el polvo seco arrastrado se arremolinan en espiral a través del orificio de salida 132. Puesto que el polvo micronizado y cualquier aglomerado restante mantienen la turbulencia transmitida desde la cámara 114 de turbulencia, el flujo de turbulencia provoca impactos adicionales en el orificio de salida 132 para dar como resultado una descomposición adicional de cualquier aglomerado restante antes de su inhalación por un paciente. Por tanto, el desaglomerador 110, garantiza que las partículas del polvo seco sean lo suficientemente pequeñas para una penetración adecuada del polvo en una zona bronquial de los pulmones de un paciente durante la inhalación.

Como mejor se muestra en las figuras 1B, 3, 4, 5 y 9, el desaglomerador 110 está constituido preferentemente por dos piezas: una base 140 en forma de copa y una cubierta 142. La base 140 y la cubierta 142 están conectadas para formar la cámara 114 de turbulencia. La base 140 en forma de copa incluye la pared 112 y el segundo extremo 120 de la cámara y define el orificio de salida 132. La base 140 también incluye los orificios de entrada de la cámara 114 de turbulencia. La cubierta 142 forma las aletas 126 y define el orificio de suministro 122.

Como mejor se muestra en las figuras 1B, 2, 3, 5 y 9, la cubierta 142 incluye una guía 144 cilíndrica que se extiende hacia arriba, y una columna 146 que se extiende hacia arriba desde el orificio de suministro 122 dentro de la guía. La circunferencia 24 interna del depósito 18 anular está situada coaxialmente sobre la guía 144, de modo que puede girarse el depósito respecto a la guía. La superficie inferior 30 del depósito 18 incluye un rebaje 72 anular que aloja un reborde 148 de la base 140. La segunda caperuza 44 de la tapa 14 está situada sobre la columna 146 del orificio de suministro 122 para conectar el conducto 16 de administración de la tapa 14 con el orificio de suministro 122 del desaglomerador 110. Además, el inhalador 12 incluye un acoplador para fijar el conjunto 10 de dosis previamente medidas al desaglomerador 110, de modo que el depósito 18 es libre para girar con respecto al desaglomerador. Como mejor se muestra en las figuras 1B, 5 y 9, el acoplador comprende espigas flexibles 74 del depósito 18 que enganchan una superficie inferior del reborde 148 de la base 140, impidiendo que el conjunto 10 se levante del desaglomerador 110 aunque permitiendo el giro del depósito 18.

La base 140, la cubierta 142, el depósito 18 y la tapa 14 están fabricados preferentemente de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, aunque pueden fabricarse de metal u otro material adecuado. Preferentemente, la cubierta 142 incluye un aditivo antiestático, de modo que el polvo seco no se pegará a las aletas 126. La base 140 y la cubierta 142 están conectadas de una manera que proporciona una junta hermética entre las partes. Para este fin, podría usarse por ejemplo termosellado o sellado en frío, soldadura por láser o soldadura ultrasónica.

Ahora, haciendo referencia a la figura 10, un inhalador 12 según la presente descripción puede estar dotado de un procesador 80 para registrar cuántas dosis se inhalan desde el inhalador por un paciente, y a qué hora se inhalan las dosis. El inhalador 12 incluye indicadores 82 acoplados al depósito 18 correspondientes a los contenedores 20 de polvo seco, y un detector 84 montado en el desaglomerador 110. El detector 84 proporciona una señal cuando uno de los indicadores 82 pasa por el detector a medida que se gira el depósito 18 con respecto al desaglomerador 110. Por tanto, una señal del detector 84, es indicativa de la inhalación de una única dosis de polvo seco por un paciente a través del inhalador 12. Los indicadores pueden comprender, por ejemplo, tiras reflectantes, mientras que el detector puede comprender un LED para dirigir luz al pasar por la tira reflectante y un receptor para recibir la luz reflejada.

Aunque no se muestra, un contador proporciona una suma del número de señales proporcionadas por el detector, mientras que un reloj proporciona una hora cronológica para cada señal proporcionada por el detector. El procesador 80 proporciona entonces cálculos predeterminados basándose en la suma proporcionada por el contador y las horas cronológicas proporcionadas por el reloj. Los cálculos pueden comprender, por ejemplo, el número de dosis inhaladas por un paciente a lo largo de un día, una semana o un mes. Una memoria almacena los cálculos proporcionados por el procesador 80, y el inhalador 12 incluye además un transmisor 86 para transmitir los cálculos almacenados a un dispositivo remoto para utilizar los cálculos. El transmisor puede comprender un cable 86 para su conexión al

ES 2 317 916 T3

ordenador de un médico en la visita de un paciente a la consulta del médico, por ejemplo. El inhalador 12 incluye una batería 88 para alimentar el detector 84 y el procesador 80.

5 Deberá entenderse que la descripción y la forma de realización preferida anteriormente detallada es sólo ilustrativa de un inhalador 12 de polvo seco activado por la respiración según la presente descripción. Los expertos en la materia pueden concebir diversas alternativas y modificaciones del inhalador 12 dado a conocer en la presente descripción sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, el conjunto 10 de dosis previamente medidas puede modificarse con cualquier inhalador y, en particular, cualquier inhalador de polvo seco activado por la respiración.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 317 916 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Conjunto (10) de dosis previamente medidas para su utilización con un inhalador (12) de polvo seco activado por la respiración, que comprende:

una tapa (14) que define un conducto (16) de administración de polvo seco para proporcionar aire a un orificio de suministro de polvo seco (112) de una cámara (114) de un inhalador (12) de polvo seco activado por la respiración; y

10 un depósito (18) que incluye una pluralidad de contenedores (20) para contener dosis previamente medidas de polvo seco, pudiendo desplazarse uno de los depósitos (18) y la tapa (14) con respecto al otro de los depósitos (18) y la tapa (14) para colocar secuencialmente los contenedores (20) dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14), y una junta (46) que sella cada uno de los contenedores (20) del depósito (18) de una manera sustancialmente hermética antes de que el contenedor (20) se coloque dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14), en el que la junta (46) comprende una película fijada al depósito y que cubre los contenedores (20) de una manera sustancialmente hermética;

20 provocando una presión baja inducida por la respiración en la cámara (114) del inhalador (12) un flujo de aire a través del conducto (16) de administración de polvo seco y hacia el orificio de suministro de polvo seco (112), y que el flujo de aire arrastre polvo seco desde el contenedor (20) de polvo seco colocado en el conducto (16) hacia la cámara para su inhalación por un paciente que utiliza el inhalador (12);

25 y **caracterizado** porque el conjunto comprende asimismo unos medios (48) para perforar la película (46) por encima de cada uno de los contenedores (20) antes de colocar el contenedor (20) dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14).

30 2. Conjunto según la reivindicación 1, en el que el depósito (18) se puede desplazar con respecto a la tapa (14) para colocar secuencialmente la pluralidad de los contenedores (20) de polvo seco dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14).

3. Conjunto según la reivindicación 2, en el que el depósito (18) es anular de tal modo que el giro del depósito (18) anular coloca secuencialmente la pluralidad de los contenedores (20) de polvo seco dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14).

35 4. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que incluye asimismo unos medios para indicar el número de contenedores de polvo seco que contienen polvo seco.

40 5. Conjunto según la reivindicación 4, en el que la tapa (14) recubre la pluralidad de los contenedores (20) de polvo seco del depósito (18) y los medios de indicación comprenden una parte (70) transparente de la tapa (14).

6. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que uno de entre el depósito (18) y la tapa (14) se puede desplazar con respecto al otro del depósito y la tapa a través de una pluralidad de incrementos discretos, en el que en cada incremento uno de entre la pluralidad de los contenedores (20) de polvo seco está colocado dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14).

45 7. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de entre el depósito (18) y la tapa (14) se puede desplazar con respecto al otro del depósito y la tapa en sólo una única dirección.

50 8. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, adaptado de tal modo que el depósito (18) y la tapa (14) no podrán desplazarse uno respecto a otro después de que todos los contenedores (20) de polvo seco del depósito (18) se hayan colocado en el conducto (16) de administración de polvo seco de la cubierta (142).

9. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

55 uno de entre el depósito (18) y la tapa (14) incluye una pluralidad de dientes (50); y

60 el otro de entre el depósito (18) y la tapa (14) incluye un trinquete (52) flexible que secuencialmente pasa sobre los dientes (50) durante el movimiento de uno de entre el depósito (18) y la tapa (14) con respecto al otro de entre el depósito (18) y la tapa (14), en el que el depósito (18) está en uno de entre la pluralidad de incrementos discretos cuando el trinquete (52) está entre los dientes (50).

10. Conjunto según la reivindicación 9, en el que cada uno de la pluralidad de dientes (50) presenta un primer lado con pendiente (54) que permite el paso del trinquete (52) en una primera dirección, y un segundo lado recto (56) que impide el paso del trinquete en una segunda dirección.

65 11. Conjunto según la reivindicación 9, en el que la pluralidad de dientes (50) incluye un diente (58) que presenta unos lados rectos primero y segundo que impiden el paso del trinquete (52) más allá de dicho diente (58).

ES 2 317 916 T3

12. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la película (46) fijada al depósito (18) y que recubre el polvo seco en los contenedores de una manera sustancialmente hermética comprende una película de plástico.
- 5 13. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que los contenedores (20) están formados en una superficie del depósito (18) y la junta (46) comprende unas juntas flexibles, continuas colocadas sobre la superficie del depósito alrededor de cada uno de los contenedores, estando comprimidas las juntas flexibles entre la superficie suprayacente de la tapa y la superficie del depósito.
- 10 14. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el conducto (16) de administración de polvo seco de la tapa incluye un tubo (22) Venturi.
15. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que:
- 15 el depósito (18) es anular de modo que el giro de uno de entre el depósito (18) y la tapa (14) con respecto al otro de entre el depósito y la tapa coloca secuencialmente la pluralidad de los contenedores (20) de polvo seco dentro del conducto (16) de administración de la tapa (14), presentando el depósito (18) una superficie superior (28) que define los contenedores (20); y
- 20 la tapa (14) incluye una superficie inferior (36) recibida sobre la superficie superior (28) del depósito, definiendo la superficie inferior (36) el conducto (16) de administración de polvo seco que se extiende radialmente hacia dentro desde otra parte hasta una parte interna de la tapa (14).
- 25 16. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende asimismo unos medios (66, 68) para fijar la tapa (14) al depósito (18).
17. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende asimismo unos medios (74, 148) para fijar el conjunto (10) a una cámara (110) de un inhalador (12).
- 30 18. Inhalador (12) de polvo seco activado por la respiración que incluye un conjunto (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y que comprende asimismo:
- una cámara (114) que se extiende a lo largo de un eje (A) entre un primer extremo (118) y un segundo extremo (120);
- 35 un orificio de suministro de polvo seco (122) en el primer extremo (118) de la cámara (114) en comunicación fluida con el orificio de administración de polvo seco (16) de la tapa (14); y
- 40 un orificio de salida (132) en un segundo extremo de la cámara (120);
- provocando una presión baja inducida por la respiración en el orificio de salida (132) el flujo de aire hacia la cámara (114) a través del orificio de suministro de polvo seco (122), arrastrando el flujo de aire a través del orificio de suministro de polvo seco (122) polvo seco hacia la cámara (120) desde el contenedor (20) del depósito (18) colocado en el conducto (16) de administración.
- 45 19. Inhalador según la reivindicación 18, que comprende asimismo un desaglomerador (110) que presenta:
- una pared interna (112) que define la cámara (114) que se extiende a lo largo de un eje (A) desde un primer extremo (118) hasta un segundo extremo (120);
- 50 por lo menos un orificio de entrada (124) en la pared interna (112) adyacente al primer extremo (118) de la cámara (114) que proporciona comunicación fluida entre una zona exterior al desaglomerador y el primer extremo (118) de la cámara (114);
- 55 provocando asimismo una presión baja inducida por la respiración en el orificio de salida (132) un flujo de aire hacia la cámara (114) a través del orificio de entrada (124, 125).
20. Inhalador según la reivindicación 19, en el que el desaglomerador (110) comprende asimismo unas aletas (126) en el primer extremo (118) de la cámara (114) que se extienden por lo menos en parte radialmente hacia fuera desde el eje (A) de la cámara (114), presentando cada una de las aletas (126) una superficie oblicua (128) dirigida por lo menos en parte en una dirección transversal al eje (A).
- 60 21. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, en el que la cámara (114) del desaglomerador (110) incluye unas zonas de sección transversal dispuestas transversales al eje (A), disminuyendo las zonas de sección transversal de manera monótona desde el primer extremo (118) hasta el segundo extremo (120) de la cámara (114).
- 65

ES 2 317 916 T3

22. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que:

el orificio de suministro de polvo seco (112) del desaglomerador (110) se dirige en una dirección sustancialmente paralela al eje (A);

el orificio de salida (132) se extiende sustancialmente transversal al eje (A); y

dicho por lo menos un orificio de entrada (124, 125) se extiende en una dirección sustancialmente transversal al eje (A) y sustancialmente tangencial a la cámara (114).

23. Inhalador según la reivindicación 22, en el que dicho por lo menos un orificio de entrada (124, 125) del desaglomerador (110) comprende dos orificios de entrada (124 y 125) diametralmente opuestos.

24. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que:

el desaglomerador (110) comprende una base (140) en forma de copa cerrada con una cubierta (142) para formar la cámara (114), definiendo la base (140) la pared interna (112), y el segundo extremo (120) de la cámara (114) y el orificio de salida (132), definiendo la cubierta (142) el primer extremo (118) de la cámara (114), las aletas (126) y el orificio de suministro (122), y definiendo la base (140) y la cubierta (142) conjuntamente dicho por lo menos un orificio de entrada (124, 125), incluyendo la cubierta (142) una guía (144) cilíndrica que se extiende hacia arriba desde la cámara y una columna (146) que se extiende hacia arriba en la guía cilíndrica desde el orificio de suministro (122);

el depósito (18) es anular y presenta una superficie circunferencial interna (24) recibida coaxialmente sobre la guía (144) cilíndrica del desaglomerador (110) para el giro del depósito (18) con respecto al desaglomerador (110), presentando el depósito (18) una superficie superior (28) que define los contenedores (20) de polvo seco; y

la tapa (14) incluye una superficie inferior (36) recibida sobre la superficie superior (28) del depósito (18), definiendo la superficie inferior (34) el conducto (16) de administración de polvo seco que se extiende radialmente hacia dentro desde una parte externa hasta una parte interna de la tapa (14), incluyendo la tapa (14) asimismo una caperuza (44) que se extiende hacia abajo desde la parte interna y situada sobre la columna (146) del desaglomerador (110), conectando la caperuza (44) el conducto (16) de administración a la columna (146) e impidiendo el giro de la tapa (14) con respecto al desaglomerador (110).

25. Inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, que comprende asimismo:

unos indicadores (82) acoplados al depósito (18) correspondientes a los contenedores (20) de polvo seco; y

un detector (84) montado en el desaglomerador (110) que proporciona una señal de dosis cuando un indicador (82) pasa por el detector (84) a medida que el depósito (18) se mueve con respecto al desaglomerador (110) para colocar uno de los contenedores (20) en el conducto (16) de administración de polvo seco, siendo indicativa una señal de dosis del detector (84) de la distribución de un único contenedor de polvo seco a través del inhalador (12).

26. Inhalador según la reivindicación 25, que comprende asimismo:

un contador (no representado) que proporciona una suma del número de señales de dosis proporcionadas por el detector (84);

un reloj para proporcionar una hora para cada señal de dosis proporcionada por el detector (84);

un procesador (80) para proporcionar cálculos predeterminados basándose en la suma proporcionada por el contador y las horas proporcionadas por el reloj;

una memoria para almacenar los cálculos proporcionados por el procesador (80); y

unos medios (86) para transmitir los cálculos almacenados a un dispositivo remoto para utilizar los cálculos.

27. Conjunto o inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que comprende asimismo polvo seco contenido en los contenedores (20) del depósito (18).

28. Conjunto o inhalador según la reivindicación 27, en el que cada contenedor (20) del depósito (18) contiene una única dosis del polvo seco.

29. Conjunto o inhalador según la reivindicación 27 ó 28, en el que el polvo seco comprende una composición de medicamento que presenta por lo menos un medicamento de principio activo adherido a un vehículo particulado.

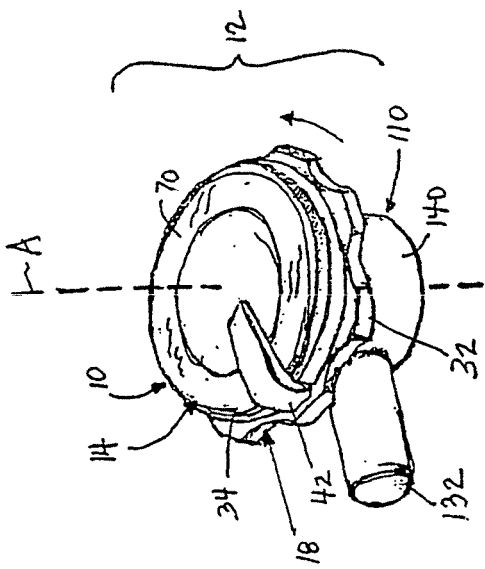


FIG. 1A

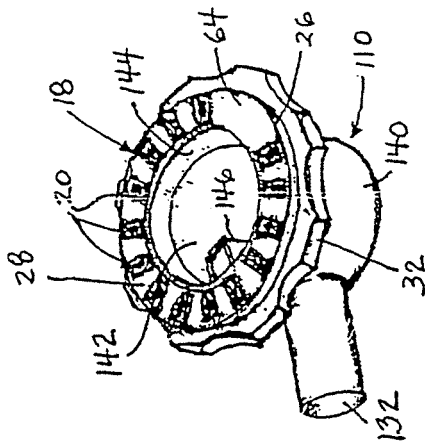


FIG. 2

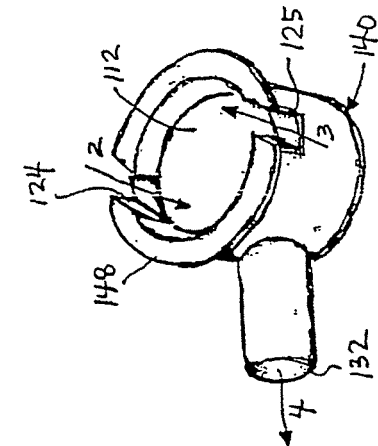


FIG. 4

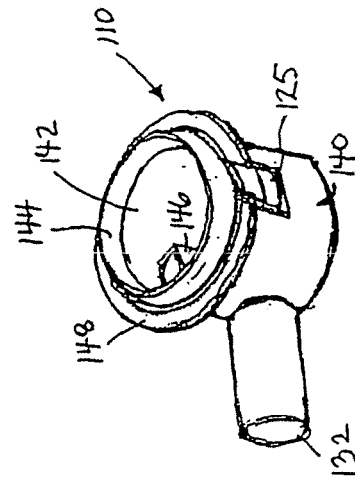
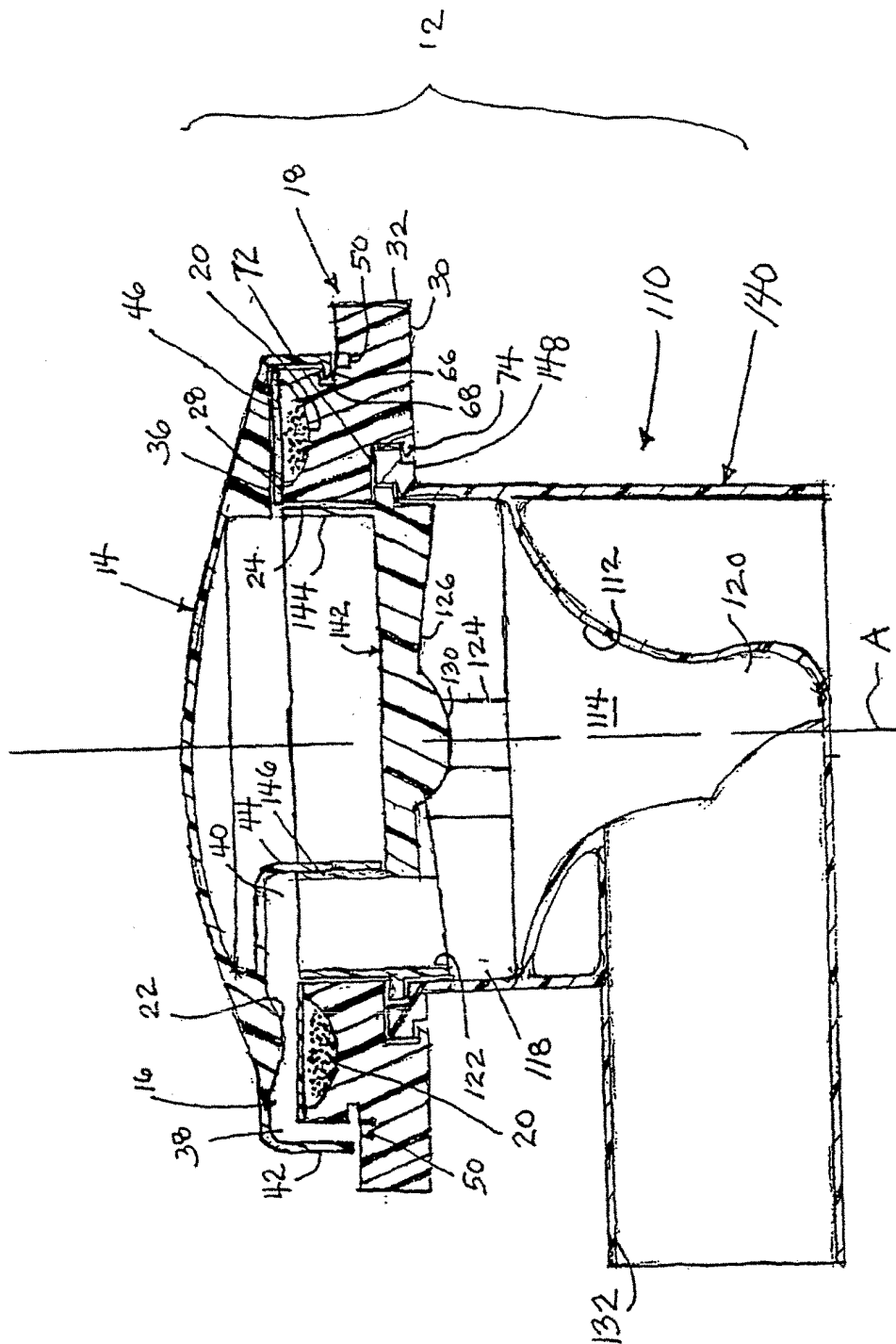


FIG. 3



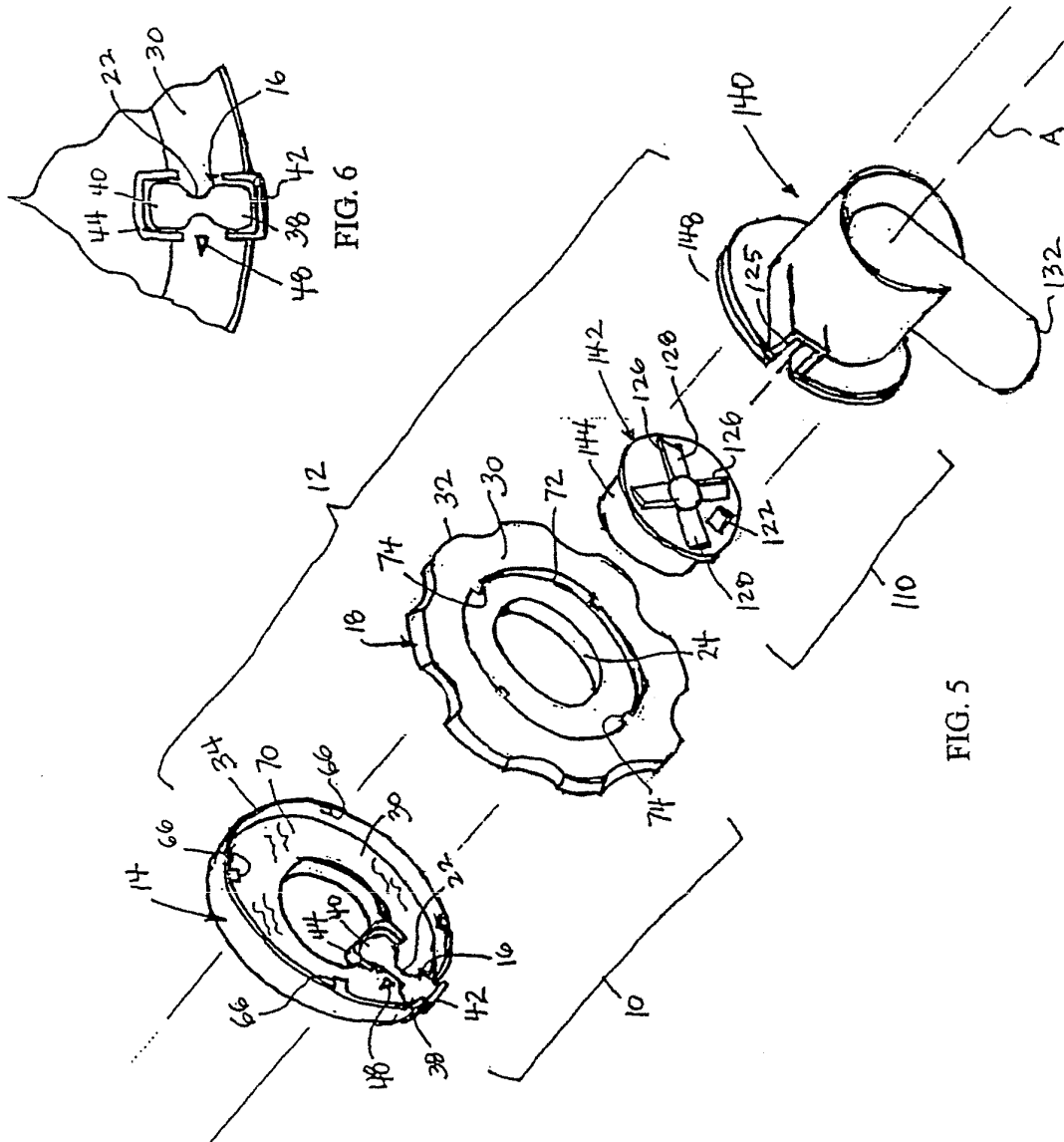


FIG. 5

FIG. 6

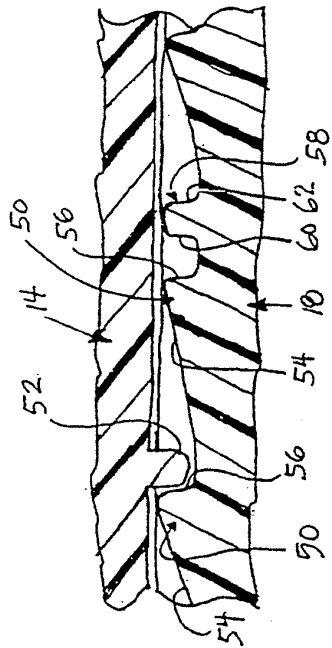


FIG. 8

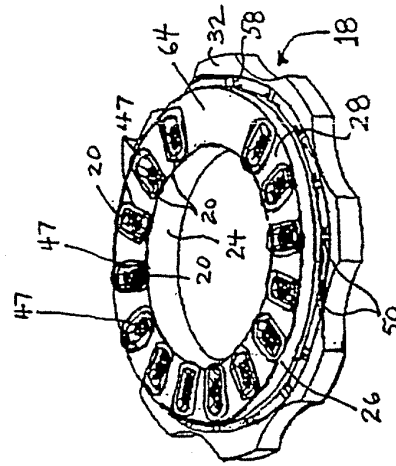


FIG. 7A

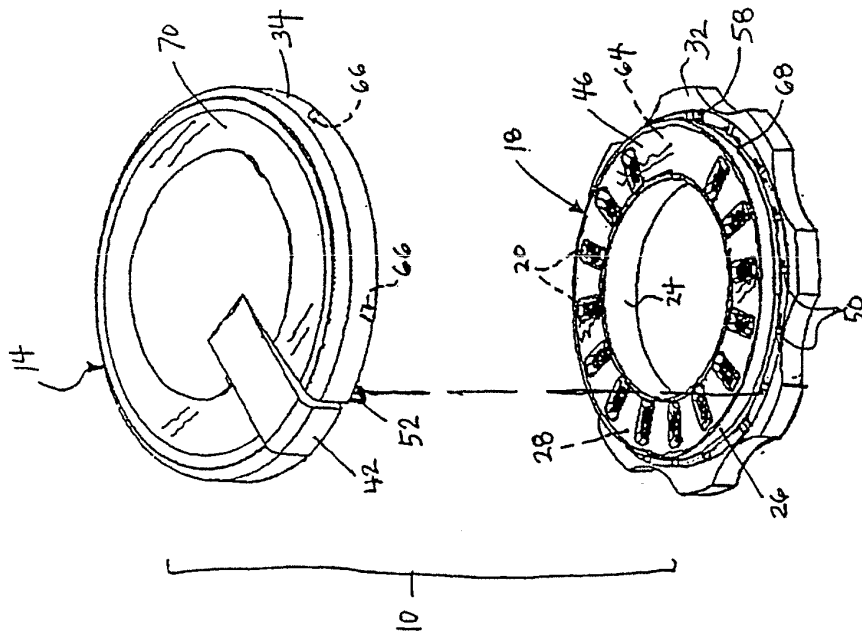
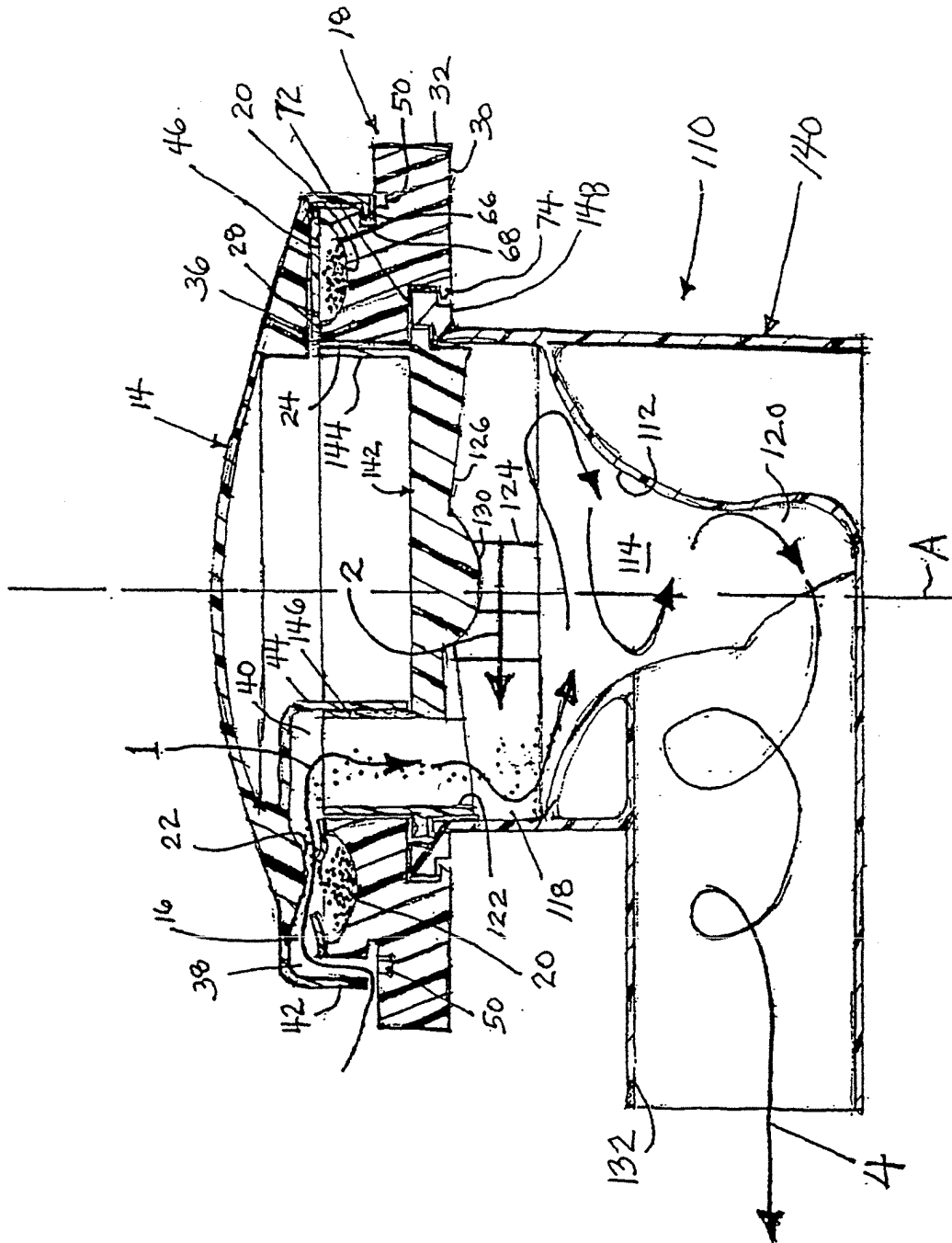


FIG. 7



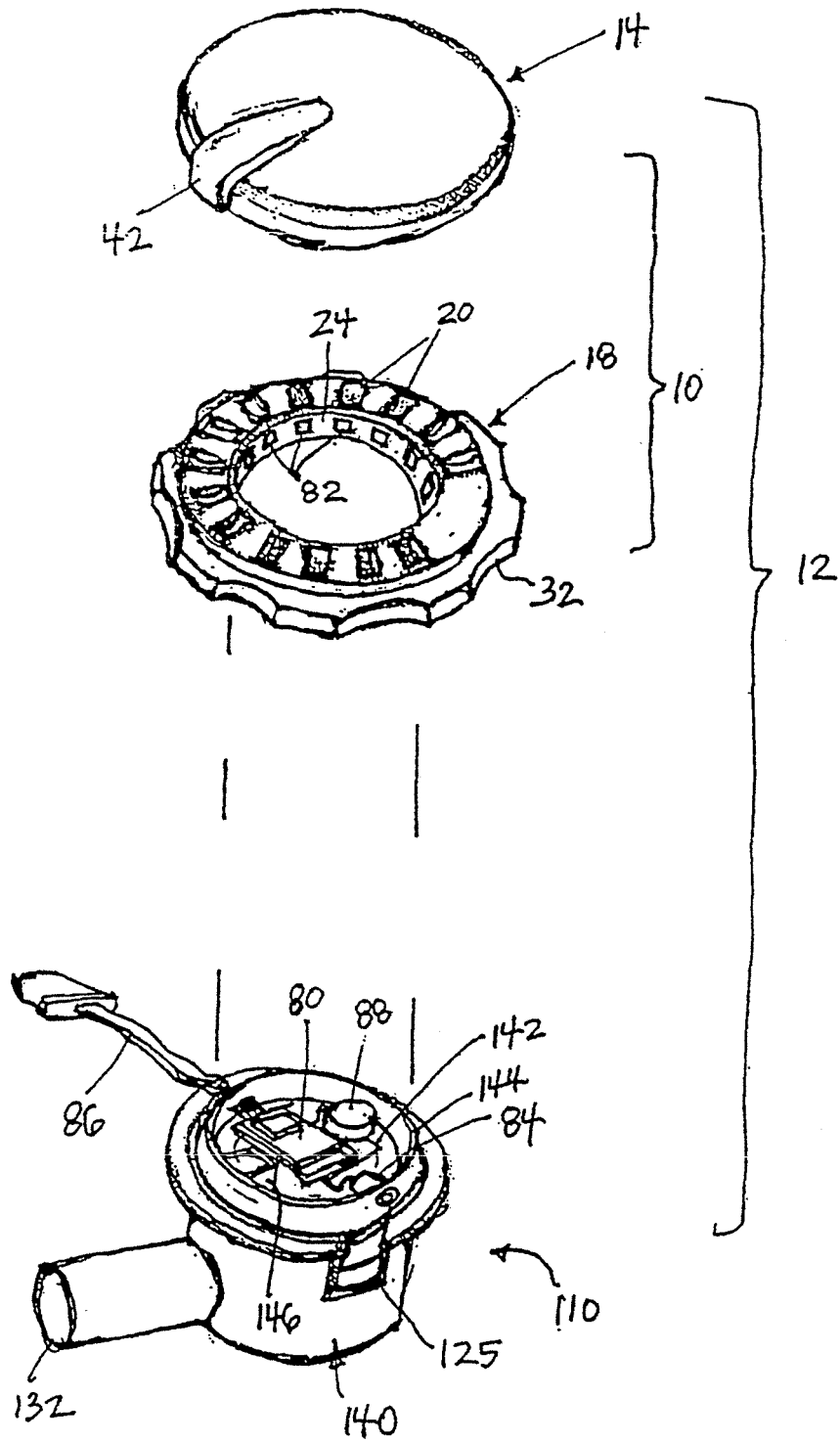


FIG. 10