(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 379 112**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07712486 .5**
(96) Fecha de presentación: **08.03.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1993643**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

(54) Título: **Inhalador para sustancias en polvo**

(30) Prioridad:
10.03.2006 DE 102006011559
27.06.2006 DE 102006029753

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

(73) Titular/es:
ALFRED VON SCHUCKMANN
WINNEKENDONKER STRASSE 52
47627 KEVELAER, DE

(72) Inventor/es:
VON SCHUCKMANN, Alfred

(74) Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 379 112 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

Inhalador para sustancias en polvo

La invención se refiere a un inhalador para sustancias en polvo, en particular sustancias medicinales de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación principal.

Se conocen inhaladores del tipo en cuestión, por ejemplo, a partir del documento US 5.239.992. Allí se representa y se describe un inhalador, que posee una barra que presenta una cámara de dosificación y que es desplazable desde una posición de llenado hasta una posición de vaciado. El desplazamiento de la cámara de dosificación y el vaciado de la cámara de dosificación dependen de una aspiración a través del paciente en el transcurso de una aspiración profunda. El llenado de la cámara de dosificación y su vaciado a través del aire de circulación es poco fiable. En el documento EP 1231964 se desplaza una barra con una cámara de dosificación a través de una cámara de reserva de sustancia y la cámara de dosificación llena en este caso es desplazada hacia abajo en un trayecto de aire de aspiración. El llenado de la cámara de dosificación es poco fiable.

Con respecto al estado de la técnica conocido, la invención se ha planteado el cometido de mejorar un inhalador del tipo indicado al principio, en particular en lo que se refiere al llenado y en particular al vaciado de la cámara de dosificación.

Este cometido se soluciona en primer lugar y esencialmente a través del objeto de la reivindicación 1. Como consecuencia de esta configuración, se pueden llenar y vaciar de manera fiable también una – o varias – cámaras de dosificación de sección transversal más pequeña y esto incluso con polvo de granulación lo más pequeña posible. A este respecto es óptima la solución de acuerdo con la reivindicación 3. Si la barra posee varias cámaras de dosificación que se encuentran una detrás de la otra en la barra, que pasan de una manera sucesiva durante una activación de descarga a la posición de vaciado, pero todas están llenada de una manera muy uniforme y se pueden expulsar pieza por pieza por una sobrepresión del aire en el canal de circulación de aire, se consigue un vaciado activo completo de cada cámara de dosificación. La cesión de la sustancia se parece a la de inhaladores provistos con cartuchos de aerosol, ya porque una o varias cámaras de dosificación se pueden llenar con porciones exactas también con polvo de grano finísimo. A través de la sobrepresión del aire aplicada en el transcurso de la activación del inhalador se expulsa activamente la sustancia en porciones fuera de la cámara de dosificación, de manera que adicionalmente a través de la disposición de varias cámaras de dosificación colocadas unas detrás de las otras, que pasan en el transcurso de un desplazamiento de la barra que presenta las cámaras de dosificación en su extensión longitudinal unas detrás de las otras por la posición de vaciado, son expulsadas por soplado a modo de una ametralladora. Además, también con vistas a un llenado uniforme se consigue una distribución muy fina de la sustancia, lo que posibilita de nuevo el empleo de sustancias en polvo micronizadas, que están ajustadas por vía directa de manera accesible a los pulmones. De esta manera, además, las cámaras de dosificación se pueden seleccionar en un orden de magnitud tal que cada cámara puede recibir, aproximadamente de 0,03 a 02, mg de sustancia. En un desarrollo preferido, está previsto que la corriente de aire de aspiración, que es necesaria para la inhalación de la sustancia a descargar, no circunvale o bien circule directamente a través de la zona de vaciado del canal de circulación de aire, es decir, la zona atravesada por la barra provista con las cámaras de dosificación. En su lugar se aplica la corriente de aire de aspiración afectada por presión negativa durante la aspiración solamente en la zona de una sección de mezcla que debe asociarse a la boca o a la nariz, en cuya sección de mezcla se aporta la sustancia dividida activamente a través de la sobrepresión del aire.

Los objetos de las otras reivindicaciones se explican a continuación.

Así, por ejemplo, en un desarrollo del objeto se ha previsto que la barra esté configurada como barra plana, con una longitud medida en la sección transversal, que corresponde a un múltiplo, por ejemplo desde diez hasta veinte veces la anchura medida transversalmente aquí. Así está prevista una barra con preferencia con un espesor de aproximadamente 0,3 a 0,7 mm, de manera preferida de 0,5 mm o 0,3 mm.

La barra plana puede estar constituida de un material plástico, en particular de un material plástico duro. Se prefiere una solución, en la que la barra plana está fabricada de un material metálico. Las cámaras de dosificación, que están colocadas unas detrás de las otras en la extensión longitudinal de la barra plana, están previstas de una manera sencilla como agujeros en forma de disco circular en la vista en planta, respectivamente, con un eje medio, que están alineados perpendicularmente a los lados planos de la barra plana. La barra atraviesa, especialmente con la sección que presenta las cámaras de dosificación, las cámaras de reserva de sustancia sumergiendo la sustancia en polvo conservada en la cámara de reserva. La pared de la cámara de reserva está constituida en este caso de un material elástico, tal como por ejemplo de un material del tipo de goma, además, por ejemplo, de un elastómero termoplástico. Durante la activación del inhalador se arquea esta pared de la cámara de reserva ajustada elásticamente en la dirección de la barra y de este modo se arquea hacia dentro en dirección a las cámaras de dosificación. Esto se realiza en primer lugar a través de una impulsión de sobrepresión que actúa radialmente desde fuera sobre la pared de la cámara de reserva, cuya sobrepresión sirve también para el vaciado de las cámaras de dosificación en la posición de vaciado. Esta sobrepresión se forma en el transcurso de la activación del inhalador. A este respecto, está previsto, además, que la pared de la cámara de reserva se arquee hacia dentro al menos en la zona del taladro de dosificación hasta que se apoya en la barra y de esta manera provoca una introducción a presión

siempre uniforme de la sustancia conservada en la cámara de reserva en el interior de las cámaras de dosificación. En el estado arqueado hacia dentro, sobre cada lado plano de la barra, que está dirigido hacia las secciones transversales de apertura de las cámaras de dosificación, se apoyan secciones de la pared de la cámara de reserva. En esta posición de apoyo, las secciones de pared de la cámara de reserva actúan con efecto de fricción en el transcurso de un desplazamiento de la barra a la posición de vaciado. Tal fricción para el posicionamiento exacto de la sustancia a descargar se realiza, además, con preferencia, todavía antes de alcanzar la posición de vaciado.

En una configuración preferida del objeto de la invención, la pared de la cámara de reserva se arquea hacia dentro adicionalmente a la impulsión con sobrepresión descrita también activamente en dirección a la barra. A tal fin están previstas unas piezas de presión, que actúan desde el exterior sobre la pared de la cámara de reserva, para el apoyo preferido de secciones de la pared en los lados planos de la barra. Esta impulsión activa de la pared de la cámara a través de las piezas de presión soporta, además, el llenado de las cámaras de dosificación configuradas en la barra retenida en el centro.

El desplazamiento de la barra que presenta las cámaras de dosificación hasta la posición de vaciado y la impulsión con presión de la pared de la cámara de reserva para el llenado de las cámaras de dosificación se realizan en el transcurso de una activación del inhalador. A este respecto, está prevista una carrera en vacío entre la tecla de activación del inhalador y la barra, que provoca que antes del arrastre de la barra se realice el arquero hacia dentro de la pared de la cámara de reserva por medio de las piezas de presión exteriores y, dado el caso, bajo impulso de la presión del aire. De manera correspondiente, las cámaras de dosificación se llenan por medio de las piezas de presión, bajo la intercalación de la pared de la cámara de reserva, con preferencia todavía en la posición de reposo de la barra. Solamente después de este llenado y de la terminación implicada con ello de la carrera en vacío, la barra es arrastrada al mismo tiempo a través del desplazamiento siguiente de la tecla de activación, para la conducción de las cámaras de dosificación a la posición de vaciado.

Las piezas de presión están configuradas con preferencia con mordazas, que poseen superficies de choque, que se encuentran, en la posición totalmente articulada hacia dentro o bien presionada de las piezas de presión, paralelamente a la superficie de pared del lado ancho de la barra, lo que tiene como consecuencia, por una parte, el llenado correcto de las cámaras de dosificación. Por otra parte, de esta manera se consigue una posición de fricción. Las superficies de choque del lado de las mordazas están configuradas de manera correspondiente planas fijando un plano.

La tecla de activación del inhalador está configurada en el lado de la cabeza de la carcasa del inhalador sobresaliente por encima de ésta y desplazable en contra de una muelle de recuperación. De esta manera, se puede agarrar todo el inhalador con preferencia entre el dedo pulgar y, por ejemplo, el dedo medio, apoyándose el dedo medio sobre la tecla de activación y apoyando el dedo pulgar una superficie de la carcasa opuesta a la tecla de activación, de manera que sobre chaflanes de apoyo de la tecla de activación se articulan las piezas de presión en la dirección de la barra. Después de una carrera de vacío corta, la tecla de activación desplaza la barra delante de ella bajo el desplazamiento de las cámaras de dosificación desde la posición de llenado en la cámara de reserva hasta la posición de vaciado. En una disposición pivotable de las piezas de presión, los chaflanes de apoyo de la tecla de activación actúan de manera correspondiente pivotable sobre ésta. De manera alternativa a ello, las piezas de presión pueden estar dispuestas también desplazables de forma estrictamente lineal en dirección radial, de manera que por medio de la acción de cuña se consigue este desplazamiento radial hacia la barra. Las piezas de presión están configuradas, en particular en el caso de una configuración pivotable de las mismas, con efecto de auto recuperación, en particular a través de una curva característica de resorte correspondiente de los brazos que llevan las piezas de presión. De manera correspondiente, las piezas de presión se desplazan, después de la anulación de la carga que actúa a través de los chaflanes de tope, de nuevo de retorno a su posición original bajo la liberación de la pared de la cámara de reserva, recuperándose esta última en virtud de las propiedades elásticas de nuevo a la posición original.

En el caso de un desplazamiento activo de la tecla de activación se establece una sobrepresión del aire, que se prolonga a través del desplazamiento de la barra al canal de circulación de aire, en concreto la parte del canal de circulación que se conecta en la barra en la dirección de la circulación, para la expulsión de la sustancia. De manera correspondiente, se disipa, al menos en parte, la sobrepresión ya con un desplazamiento de la cámara de dosificación al canal de circulación de aire bajo la expulsión de la sustancia. Además, de acuerdo con la disposición consecutiva de varias cámaras de dosificación en la barra y de la conexión sucesiva correspondiente de las cámaras de dosificación respectivas en el canal de circulación de aire se lleva a cabo la disipación parcial de la sobrepresión del aire bajo expulsión de la sustancia desde la cámara de dosificación respectiva de manera destacada, lo que se provoca un soplado óptimo de la sustancia y una descarga en forma de nube al medio ambiente así como a la corriente de aire generada durante la aspiración.

La sobrepresión del aire que debe formarse para la expulsión se consigue a través de una disposición de pistón y carcasa. Esto se consigue a través de un anillo de pistón elástico en la zona extrema dispuesta en el interior de la pared en forma de cazoleta de la tecla de activación, que colabora con una pared interior de la carcasa exterior del inhalador, cuya carcasa exterior forma de manera correspondiente un cilindro de aire comprimido para el anillo de pistón. La tecla de activación propiamente dicha conforma en la pared interior la superficie de pistón. En una disposición preferida, las piezas de presión y la cámara de reserva están dispuestas en la zona del cilindro de aire

comprimido creado de esta manera, lo que apoya la impulsión del lado exterior de la cámara de reserva y el desplazamiento de las piezas de presión a la posición de llenado de la cámara de dosificación.

La barra desplazable linealmente, que presenta las cámaras de dosificación, posee carácter de válvula. La sección transversal de la barra cierra la salida de aire en la zona del canal de circulación de aire, como consecuencia de lo cual se puede formar, a distancia del lado de descarga del canal de circulación de aire la sobre presión de aire en el transcurso del desplazamiento hacia abajo de la tecla de activación. Solamente la introducción de una cámara de dosificación de la barra en el canal de circulación de aire provoca una apertura del tipo de válvula y una descarga correspondiente del aire comprimido. Si las cámaras de dosificación están distanciadas de manera correspondiente entre sí en la dirección de desplazamiento de la barra, entonces se realiza entre las fases de soplado del tipo de apertura de la válvula de las cámaras de dosificación siempre un cierre de corta duración de la vía de circulación a través del material macizo de la barra entre dos cámaras de dosificación.

Entre la posición de cierre de la salida de aire, que está formada por la zona de colaboración del canal de circulación de aire y la barra que lo atraviesa transversalmente, y el espacio de la carcasa que recibe la cámara de reserva o bien el cilindro de aire comprimido está conectada una válvula de entrada de aire, que en el transcurso de un desplazamiento hacia atrás apoyado por resorte de la tecla de activación y el incremento correspondiente del espacio cilíndrico creado, deja circular aire, pero está cerrada en el transcurso de una activación activa para la descarga de una sustancia de inhalación. Se ha revelado como especialmente ventajoso un desarrollo del objeto de la invención, en el que está previsto un dispositivo de ajuste para la activación del número de las cámaras de dosificación que se pueden llevar a la posición de vaciado. Así, por ejemplo, especialmente en dicha configuración, en la barra están previstas varias, por ejemplo de tres a diez o más cámaras de dosificación, consideradas en la dirección de desplazamiento, dispuestas unas detrás de las otras a distancia de una manera uniforme entre sí. Según las necesidades, se puede seleccionar una dosificación, que limite el desplazamiento de la barra en la extensión longitudinal. Según las necesidades, se desplazan de manera correspondiente solamente más o menos máscaras de dosificación a la posición de vaciado, es decir, a la zona de la impulsión de expulsión del aire comprimido. En virtud de las cantidades reducidas de sustancia por cada cámara de dosificación se puede conseguir de esta manera una dosificación variable, muy exacta. Así, por ejemplo, está previsto un anillo de ajuste accesible, que está provisto con varios escalones, para detener el movimiento de desplazamiento de la tecla de activación. De acuerdo con el recorrido de desplazamiento limitado en el impacto de la tecla, un número determinado de cámaras de dosificación se desplazan a la posición de vaciado. Para la colaboración con los escalones del lado del ajuste, la tecla de activación está provista con medios opuestos, tal como con preferencia con una leva de tope.

A continuación se explica en detalle la invención con la ayuda del dibujo adjunto, que representa solamente varios ejemplos de realización. En este caso:

La figura 1 muestra una sección vertical a través de un inhalador para sustancias en polvo en una primera forma de realización, que se refiere a la posición básica no cargada.

La figura 2 muestra una representación en sección que corresponde a la figura 1, pero después de la bajada de una caperuza de protección de la boquilla, que se refiere a una primera posición intermedia en el transcurso de una activación del inhalador, en la que las cámaras de dosificación son llenadas con la sustancia.

La figura 3 muestra la ampliación de la zona III en la figura 2.

La figura 4 muestra la sección según la línea IV-IV en la figura 3.

La figura 5 muestra una representación siguiente de la figura 2, después del desplazamiento de activación adicional y de la realización de la cesión de la sustancia.

La figura 6 muestra la zona ampliada VI en la figura 5.

La figura 7 muestra una representación siguiente a la figura 5, que se refiere a una posición intermedia en el transcurso del desplazamiento hacia atrás.

La figura 8 muestra una representación de detalle en perspectiva de un soporte con cámara de reserva colocada en éste y piezas de presión así como una barra que presenta cámaras de dosificación y con un muelle helicoidal de recuperación.

La figura 9 muestra una representación relacionada con la figura 8, pero en representación despiezada ordenada.

La figura 10 muestra en representación en perspectiva el inhalador en una segunda forma de realización.

La figura 11 muestra el inhalador de acuerdo con la figura 10 en una representación parcial despiezada ordenada; y

La figura 12 muestra una representación de la sección vertical correspondiente a la figura 1, que se refiere al inhalador en otra forma de realización para la inhalación nasal.

Se representa y se describe un inhalador 1, que está realizado como aparato de bolsillo que se puede llevar cómodamente, con una carcasa cilíndrica 2, desde la que parte una boquilla 3 que sobresale aproximadamente radial. La forma general del inhalador 1 corresponde en trazos esenciales a la de los inhaladores provistos con cartuchos de aerosol. De manera correspondiente se transfiere el modo de manejo del inhalador 1 y se puede reconocer de forma inmediata por el usuario.

Así, por ejemplo, el inhalador 1 posee una tecla de activación 4, que recibe el eje generado x de la carcasa, que está alineada transversalmente a este eje x y que sobresale por encima de la carcasa 2, cuya tecla de activación está colocada opuesta a una superficie opuesta 5 en el lado de la base de la carcasa. Por medio de un desplazamiento de la tecla de activación 4 en dirección a la superficie opuesta 5 del lado inferior a lo largo del eje x se consigue una descarga de sustancia.

La carcasa 2 está configurada en forma de un cuerpo cilíndrico hueco, con vista en planta redonda circular en el ejemplo de realización representado. También son concebibles otras formas que se desvían de esta forma en planta redonda circular, tal como, por ejemplo, en forma de elipse o también de forma poligonal.

La carcasa exterior 6 del inhalador de forma cilíndrica circular está cerrada en el lado de la base por medio de un fondo de inhalador 7, que forma la superficie opuesta 5 para la activación del inhalador 1. La carcasa 2 está configurada abierta hacia el lado opuesto a este fondo 7.

En la zona del lado de base de la carcasa 2, desde esta carcasa se proyecta aproximadamente en dirección radial, más en concreto en el ejemplo de realización representado, incluyendo un ángulo agudo de aproximadamente 75 a 80º con respecto al eje del inhalador x, la boquilla 3, que está configurada esencialmente como cuerpo cilíndrico hueco, con una boca que apunta axialmente hacia fuera con respecto a la alineación de la boquilla 3. Un fondo de boquilla 8, que está dispuesto en la zona de transición desde la carcasa 2 hacia la boquilla 3, posee un orificio central 9.

A distancia máxima de este orificio central 9 del fondo están configurados unos orificios de admisión de aire 10, que están dispuestos distribuidos de manera uniforme en la pared de la boquilla a lo largo de una línea circunferencial, para la conexión de la circulación de aire del espacio interior de la boquilla, que está asociado al orificio de fondo 9, hacia el medio ambiente.

La boquilla 3 está cerrada, cuando no se utiliza el inhalador 1, por medio de una caperuza roscada 11. A tal fin, la boquilla 3 está provista en la pared envolvente exterior con una rosca exterior 12, que colabora con una rosca interior 13 de la caperuza 11. La sección envolvente de la caperuza roscada 11, que presenta la rosca interior 13, cierra en la posición cerrada los orificios de admisión de aire 10 de la boquilla 3, de manera que la superficie anular frontal de esta sección envolvente de la caperuza roscada 11 se apoya a tope contra una sección de la carcasa.

La carcasa 2 está dividida transversalmente al eje x de la carcasa por un soporte 14 fijado en la pared interior de la carcasa a la altura de la transición desde la carcasa hacia la boquilla 3. De acuerdo con ello, resulta una sección superior de la carcasa con relación al soporte 14 y una sección inferior asociada a la superficie opuesta 5, cuya última sección está atravesada por el centro por un tubo de apoyo 15 que se extiende en dirección axial, sobre el que se asienta el soporte 14. En el espacio anular creado de esta manera en la sección inferior de la carcasa está alojado un material 16 absorbente de humedad. Por lo demás, esta espacio anular 17 está en conexión con el espacio interior cilíndrico de la boquilla 3 a través de un orificio de circulación posterior 18, que está configurado en la zona del fondo de la boquilla 8 y está en conexión con el medio ambiente a través de los orificios de admisión de aire 10.

El soporte macizo 14 en forma de disco posee un alojamiento central 19, en el que está insertado un elemento de obturación 20, que está constituido de un material termoplástico. Este elemento de obturación 20 se asienta en forma de tapón en el alojamiento 19, de manera que el soporte 14 se apoya sobre este elemento de obturación 20 sobre el tubo 15.

El elemento de obturación 20 está provisto con un canal de circulación de aire 21, alineado esencialmente lineal transversalmente al eje x, que está conducido en adelante a ambos lados atravesando, respectivamente, el soporte 14. De esta manera, el canal de circulación de aire 21 se extiende por un lado del elemento de obturación 20 atravesando el soporte 14 hasta el orificio central 9 del fondo de la boquilla 8, para la formación de una salida de aire 22. En dirección opuesta con respecto al elemento de obturación 20, el canal de circulación de aire 21 se prolonga bajo el ensanchamiento de su sección transversal hacia la sección superior de la carcasa que está separada por el soporte 14. La boca del canal 23 correspondiente está configurada sobre la superficie ancha del soporte 14 que está dirigida hacia la sección superior de la carcasa, de manera que en adelante esta boca del canal 23 está cubierta por un elemento de filtro 24.

Por lo tanto, el canal de circulación de aire 21 está dividido en una sección de canal en el lado de la boquilla y una sección en el lado de la carcasa. En esta última está conformada la boca del canal 23 que está cubierta por el filtro. Además, en esta sección está dispuesto un orificio de circulación posterior 25 opuesto a la boca del canal 23, que forma una comunicación entre la sección del lado de la carcasa del canal de circulación de aire 21 y el espacio anular 17 configurado en el lado inferior del soporte 14. Este orificio de circulación posterior 25 está cubierto por una

válvula de entrada de aire 26, que está conectada de tal forma que el orificio de circulación posterior 25 solamente se abre durante una circulación de aire desde el espacio anular 17 a través del canal de circulación de aire 21 en dirección a la sección superior de la carcasa. En la dirección opuesta de la circulación de aire, la válvula 26 cierra este orificio de circulación posterior 25.

El canal de circulación de aire 21 especialmente en la zona del elemento de obturación 20 y de la sección dirigida hacia la boquilla 3 está dimensionado esencialmente menor que la sección transversal libre de la boquilla 3. De esta manera, el diámetro libre del espacio interior de la boquilla 3 corresponde aproximadamente a diez a treinta veces el diámetro del canal de circulación de aire 21, estando configurado este último de tal manera que se estrecha cónicamente en particular partiendo desde el elemento de obturación 20 en dirección al orificio 9 del lado de la boquilla en la zona de una sección que se extiende inclinada hacia abajo, para la configuración de un canal del tipo de boquilla.

El elemento de obturación 20 pasa en una sola pieza, de forma unitaria en el material, a una cámara de reserva 27 en forma de embudo, que está dirigida hacia la sección superior de la carcasa, con sección transversal que se ensancha hacia arriba, es decir, en dirección al orificio de la carcasa del lado frontal. La pared de la cámara de reserva 28 está constituida de manera correspondiente también de un elastómero termoplástico o de otro material del tipo de goma.

El extremo libre ensanchado en el diámetro de la cámara de reserva 27 está agarrado por un soporte 29 que está alineado transversalmente al eje x del inhalador y que está fijado por medio de apoyos 30, que se extienden en el lateral de la cámara de reserva 27 y que están colocados opuestos entre sí, en el soporte 14 que agarra el extremo inferior de la cámara de reserva 27. De manera correspondiente está fijada la distancia axial de los extremos de la cámara de reserva entre sí.

El extremo libre superior de la cámara de reserva 27 está agarrado con efecto de obturación en el soporte 29, de manera que en el ejemplo de realización representado está encajado entre un anillo de retención 31 axialmente exterior y una sección de soporte 32 radialmente interior del tipo de tapón.

En la cámara de reserva 27 está conservada una sustancia 33 en forma de polvo micronizado, que debe ser inhalada por medio del aparato propuesto en descarga en porciones.

Para la descarga en porciones de la sustancia 33 están previstas unas cámaras de dosificación 34, estando previstas tres en la primera forma de realización representada. El tamaño de cada cámara de dosificación 34 define la cantidad de sustancia que debe descargarse en cada caso.

Las cámaras de dosificación 34 están configuradas como taladros transversales 35 de una barra 36 formada como barra plana y que se extiende en el centro a lo largo del eje x. Los taladros transversales 35 atraviesan en este caso las superficies de la pared lateral ancha de la barra plana 36, de manera que ésta presenta, además, en la sección transversal una relación entre anchura y longitud de 1 : 5 a 1 : 20. En el ejemplo de realización representado, se selecciona un espesor de la barra plana de aproximadamente 0,5 mm, con una longitud medida transversalmente al mismo de aproximadamente 3 a 3,5 mm. Los taladros transversales 35 están seleccionados en su diámetro de tal forma que la cámara de dosificación 34 formada de esta manera en cada caso recibe una cantidad de sustancia de 0,05 mg a 0,1 mg.

La barra 36 con las cámaras de dosificación 34 atraviesa la cámara de reserva 27 en el centro en la dirección de la extensión del eje x. En el lado de la base de la cámara de reserva 27, la barra 36 atraviesa adicionalmente el elemento de obturación 20 atravesando el canal de circulación de aire 21 configurado en éste, y como consecuencia de esta configuración se consigue en primer lugar por medio de la barra 36 un cierre del canal de circulación de aire 21.

En dirección opuesta a ello, la barra 36 se extiende más allá de la cámara de reserva 27, atravesando el soporte 29 que fija la cámara de reserva 27. En la zona de paso del soporte 29 está dispuesto otro elemento de obturación 37, que actúa, como también el elemento de obturación 20, en la zona del lado de la base de la cámara de reserva 27, con efecto de fricción sobre la superficie de la barra 36, con la obturación simultánea de las zonas de cruce.

Las cámaras de dosificación 34 dispuestas unas detrás de las otras, distanciadas de manera uniforme entre sí en la extensión longitudinal de la barra 36, están posicionadas en una posición básica del inhalador 1 según la representación en la figura 1 en el tercio inferior de la cámara de reserva 27, rodeada por la sustancia 33 reservada.

La distancia de las cámaras de dosificación 34 entre sí corresponde esencialmente aproximadamente al diámetro de un taladro transversal 35 que conforma una cámara de dosificación.

El extremo libre de la barra 36, que se proyecta hacia arriba más allá de la cámara de reserva 27, está provisto con un elemento de arrastre 38 en forma de cabeza de hongo. Este elemento de arrastre está agarrado por brazos de arrastre 39 formados integralmente en el lado inferior de la tecla de activación 4, los cuales presentan una longitud, que corresponde aproximadamente a doble de la longitud del elemento de arrastre 38 en la dirección de la extensión del eje x. De esta manera, se crea una carrera en vacío entre la punta del elemento de arrastre 38 que está dirigida

hacia la tecla de activación 4 y la superficie de arrastre 40 del lado inferior correspondiente a aquella de la tecla de activación 4.

La tecla de activación 4, que se extiende esencialmente transversal al eje x del inhalador, pasa a una sección de forma cilíndrica configurada concéntricamente al eje x con una pared 41 en forma de cazoleta, que se sumerge con su abertura apuntando hacia abajo en la carcasa 2. El diámetro exterior de la pared 41 está adaptado de manera correspondiente al diámetro interior de la sección cilíndrica de la carcasa 6. La tecla de activación 4 se puede insertar con su pared 41 conducida a través de la sección cilíndrica 6 en la carcasa 2, esto con limitaciones de tope en las posiciones finales respectivas.

Para la realización de esta limitación de tope, la sección cilíndrica de la carcasa 6 presentas en la zona de s sección marginal libre dos salientes de guía 42 diametralmente opuestos y que apuntan radialmente hacia dentro, los cuales encajan en ranuras 43 paralelas al eje en la zona de la envolvente exterior de la pared 41. De esta manera se consigue también un seguro contra giro entre la carcasa 2 y la barra de activación 4.

En la zona del extremo libre, que penetra en la carcasa 23, de la pared de la tecla de activación 4, en la pared envolvente exterior está prevista una ranura anular 44, para el alojamiento de un anillo de pistón 45, que está constituido de un material de elastómero, que se apoya para la obturación contra la pared interior de la sección cilíndrica de la carcasa 6.

La posición básica de las teclas de activación según la representación en la figura 1 está apoyada por un muelle helicoidal de recuperación 46, que actúa en el lado inferior sobre la tecla de activación 4, y que rodeando la barra 36 así como los brazos de arrastre 39 de la tecla de activación 4 se apoya sobre el otro extremo sobre el soporte 29, que forma el cierre del lado de la cabeza de la cámara de reserva 27. Esta posición básica está definida por topes de los salientes de guía 42 en el extremo inferior de las ranuras 43 del lado de la tecla de activación, de manera que en adelante en esta posición básica, el elemento de arrastre 38 del lado de la barra adopta una distancia máxima con respecto a la superficie de arrastre 40 de la tecla de activación 4.

En el recorrido de desplazamiento de la pared 41 de la tecla de activación entran unas proyecciones de disparo 47 en forma de cuña con chaflanes de entrada 61 que apuntan hacia arriba de dos brazos 49 diametralmente opuestos, que llevan unas piezas de presión 48 que se proyectan radialmente hacia dentro en la zona extrema libre en el lado de la base. Estos brazos 49 provistos con piezas de presión 48 están posicionados desplazados 90º con respecto a una vista en planta hacia los apoyos 30 que llevan el soporte 29; además, están fijados en éstos por medio de un soporte en forma de anillo circular en la vista en planta en el soporte de fijación 2. Los brazos 49 así como las piezas de presión 48 que forman superficies de choque 50, que apuntan radialmente hacia dentro, de las mordazas 60 se extienden en una vista en planta o bien en una sección transversal a través del inhalador 1 paralelamente a distancia de una superficie lateral ancha de la barra 36. De manera correspondiente, las superficies de choque 50 están posicionadas dirigidas hacia las superficies laterales anchas de la barra 36, estando configurad, además, las superficie de choque 50 en cada caso planas.

En particular los brazos 49, además especialmente las zonas de articulación 51 en el soporte en forma de anillo circular, están seleccionados con relación a la selección del material y/o con respecto al espesor del material de tal forma que se permite alrededor de las zonas de articulación 51 una articulación radial hacia dentro en dirección al eje x. Las propiedades elásticas del material de plástico seleccionado se aprovechan para la recuperación automática de los brazos 49 a la posición original.

La longitud de los brazos 49 medida en dirección axial, está seleccionada para que las piezas de presión 48 previstas en el lado extremo, se extiendan aproximadamente a la altura del tercio inferior de la cámara de reserva 27.

El modo de funcionamiento del inhalador 1 es el siguiente:

A través de presión (representada por medio de la flecha P) sobre la tecla de activación 4 se baja ésta a lo largo del eje x en desplazamiento de corredera en la carcasa 2. La carcasa 2 y condicionada por la obturación por medio del anillo de pistón 45 la tecla de activación 4 en forma de cazoleta forman un cilindro de aire comprimido D, en el que en el transcurso de la bajada de la tecla de activación 4 se forma una sobrepresión de aire. El lado inferior colocado en el interior de la tecla de activación 4 forma en este caso la superficie del pistón.

Además, en el transcurso del movimiento descendente de la tecla de activación 4 sobre el canto marginal frontal de la pared 41, que está provisto con un chaflán correspondiente, se impulsan las proyecciones de disparo 47, lo que conduce con la bajada siguiente de la tecla 4 a una articulación hacia dentro de los brazos 49 alrededor de las zonas de articulación 51. Como consecuencia de ello, las piezas de presión 48 se articulan alrededor de un radio con respecto a las zonas de articulación 51 radialmente hacia dentro, bajo la curvatura hacia dentro de la pared de la cámara de reserva 28, hasta la posición de llenado B según la representación en la figura 2, en la que las superficies de choque 50 se colocan en alineación paralela entre sí y con respecto a las superficies laterales anchas de la barra 36, en cuya posición, bajo la intercalación de las secciones respectivas de la pared de la cámara de reserva, se introducen a presión porciones de sustancia en las cámaras de dosificación 34. La sustancia que está presente en la posición básica del inhalador 1 a ambos lados de los orificios de la cámara de dosificación es introducida por medio

de la pared de la cámara de reserva 28 y de las piezas de presión 48 que actúan sobre ésta en taladros transversales 35, después de lo cual, especialmente en el caso de una sustancia en polvo micronizado, se consigue una auto-retención en las cámaras de dosificación 34.

La curvatura hacia dentro de la pared de la cámara de reserva 28 para la introducción a presión de la sustancia en las cámaras de dosificación 34 se apoya por la sobrepresión del aire en el cilindro de aire comprimido D, que se forma en el transcurso de este proceso.

La barra 36 permanece en su posición básica hasta el llenado completo de las cámaras de dosificación 34, esto condicionado por la carrera en vacío prevista en la zona de los brazos de arrastre 39. Solamente después de este llenado de las cámaras de dosificación, la superficie de arrastre 40 configurada en el lado inferior de la tecla se apoya contra el elemento de arrastre 38 en el lado extremo de la barra, para el arrastre simultáneo de la barra 36 durante el desplazamiento siguiente hacia debajo de la tecla de activación 4.

En el transcurso de este desplazamiento descendente de la barra después del llenado de las cámaras de dosificación, las cámaras de dosificación 34 llenas se colocan sucesivamente en posición de cobertura con respecto al canal de circulación de aire 21, que está cerrado a modo de corredera por medio de la sección extrema maciza cerrada de la barra 36, lo que posibilita la formación de la presión. Si la cámara de dosificación 34 llega al canal de circulación de aire 21 (posición de vaciado E), entonces la válvula creada de esta manera se abre durante corto espacio de tiempo. El taladro transversal 35 que configura la cámara de dosificación 34 se convierte en parte del canal de circulación de aire 21. La sobrepresión del aire formada provoca un soplado repentino de la sustancia en porciones desde la cámara de dosificación para la inyección de esta porción a través de la salida de aire 22 a la boquilla 33, la cual está rodeada durante la activación del inhalador 1 por labios, de tal manera que los orificios de admisión de aire 10 no son cubiertos. A través de la aspiración se aspira por medio de estos orificios de admisión de aire 10 aire ambiental, que es enriquecido con la nube de sustancia en porciones inyectada.

De acuerdo con la disposición, representada en el ejemplo de realización, de tres cámaras de dosificación 34 previstas unas detrás de las otras, en función de la velocidad del desplazamiento descendente de la tecla de activación 4 se realiza una expulsión muy rápida, de corta duración, respectivamente, apoyada por aire comprimido, de las porciones de sustancia.

El extremo libre de la barra 36, que se desvía en dirección axial hacia abajo, entra en el transcurso del desplazamiento hacia abajo en el espacio interior del tubo de apoyo 15.

La posición final de la tecla de activación 4, considerada en la dirección de desplazamiento hacia abajo, está limitada de la misma manera por tope. Esto se realiza a través de la acción de tope de los salientes de guía 42 en la zona marginal superior de las ranuras 43 que colaboran con esta zona marginal y/o a través del apoyo de la superficie frontal anular libre de la pared 41 de las teclas de activación contra la superficie del soporte 14.

A través de la anulación de la impulsión con presión de la tecla de activación 4 se repone esta tecla de activación junto con la barra 36 arrastrada al mismo tiempo, condicionado por la fuerza de resorte formada, de forma automática de retorno a la posición básica. Esto bajo la liberación de los brazos 49 que presentan las piezas de presión 48, que pivotan de retorno a su posición original de manera correspondiente también en virtud de la curva característica de resorte del material seleccionado.

En el transcurso del desplazamiento de retorno de la tecla de activación 4 y del incremento implicado con ello del volumen del cilindro de aire comprimido D se aspira de nuevo aire. Esto se realiza a través de los orificios de circulación posterior 18 y 25 bajo la circulación del material absorbente de humedad 16 con la apertura correspondiente de la válvula de entrada de aire 26.

Condicionado por la configuración en forma de embudo de la cámara de reserva 7, el material de sustancia resbala de forma automática después de la anulación de la carga exterior sobre la pared de la cámara de reserva 28 por medio de las piezas de presión 48, de manera que en adelante a través de la influencia de la pared de la cámara de reserva 28, por medio de la curvatura hacia dentro, se apoya tal avance de la sustancia por medio de sacudidas.

Con la excepción de los elementos que presentan propiedades de obturación y de la cámara de reserva 27, dado el caso también con la excepción del componente, que presenta una curva característica de resorte, con brazos 49 y piezas de presión 48, el inhalador 1, en particular la carcasa y la tecla de activación 4 con la pared 41 así como el soporte de fijación 29 con el soporte 14, están fabricado de un material de plástico, más particularmente de un material de plástico duro. También la barra 36 puede estar constituida de un material de plástico duro de este tipo. No obstante, a este respecto se prefiere una barra 36 de un material metálico.

Además, el inhalador 1 configurado para el tratamiento oral es concebible también en una forma de realización para la inhalación nasal. Así se representa, por ejemplo, en la figura 12.

De acuerdo con la representación en la figura 12, en una forma de realización para la inhalación nasal, la zona de descarga o bien zona de expulsión está dirigida con relación al eje vertical x inclinada hacia arriba, tal como bajo la inclusión de un ángulo con respecto al eje longitudinal x de aproximadamente 45º. La carcasa 2 está provista a tal fin

con una boquilla nasal 65, que está cubierta, cuando no se utiliza el inhalador 1, de acuerdo con la forma de realización descrita anteriormente, por una caperuza roscada 11.

La boquilla nasal 65 está adaptada en su extensión longitudinal y en su diámetro exterior para la introducción en un orificio nasal. En el centro de la extensión longitudinal de la boquilla nasal 65, esta boquilla está atravesada por un canal de descarga 66. En este canal desemboca una sección de canal final 67 del canal de circulación de aire 21, cuyo extremo libre 68 está desplazado hacia atrás, de manera correspondiente con respecto al eje del cuerpo de la boquilla nasal está colocado desplazado axialmente hacia atrás hacia el extremo libre 69 de la boquilla nasal 65.

De acuerdo con la alineación de la boquilla nasal 65 o bien su eje del cuerpo alineado en ángulo agudo con respecto al eje longitudinal x, también la sección de canal final se extiende, partiendo desde el canal de circulación de aire 21 lineal dirigido transversalmente, en dirección inclinada hacia arriba, esto bajo la reducción de la sección transversal libre frente a la sección transversal del canal de circulación de aire 21 aproximadamente en un tercio, lo que permite una configuración del tipo de tobera de la sección de canal final 67.

A través de la disposición de la sección de canal final 67 y de la boquilla nasal 65, que está alineada inclinada hacia arriba con relación al eje de la carcasa x, se puede conseguir una manipulación del inhalador 1 para la inhalación nasal, con una alineación, en general, aproximadamente vertical de la carcasa 2 a lo largo del eje de la carcasa x.

En las figuras 10 y 11 se representa una segunda forma de realización, que se refiere a un inhalador 1 con un ajuste de dosificación.

Está previsto un dispositivo de ajuste 52 en forma de anillo, que rodea la carcasa 2 en la zona marginal superior dirigida hacia la tecla de activación 4. Su anillo de ajuste 62 es giratorio coaxialmente al eje x alrededor de este de forma escalonada, tal como, por ejemplo, por medio de cuatro escalones de retención giratoria para el ajuste de cinco dosificaciones diferentes.

En el lado interior de la envolvente, el dispositivo de ajuste 52 en forma de anillo está provisto con cuerpos escalonados 53 dispuestos diametralmente opuestos, que están configurados de manera que atraviesan la ventana 54 de la carcasa 2, proyectándose radialmente hacia dentro.

Cada cuerpo escalonado 53 está provisto con superficies de tope 55 desplazadas de forma escalonada unas respecto a las otras. El número de las superficies escalonadas corresponde al número de posibilidades de ajuste de dosificación. Estas superficies de tope 55 colaboran con levas 56 dispuestas de manera correspondiente diametralmente opuestas en la envolvente exterior de la pared 41. Estas levas están guiadas en ranuras 57 posicionadas de forma correspondiente en el lado interior de la pared de la sección cilíndrica de la carcasa 6 y están aseguradas contra rotación frente a la carcasa 2.

Una superficie de levas 58, que apunta hacia abajo en la dirección de inserción de la tecla de activación 4 se apoya, durante la activación, contra la superficie de tope 55 del cuerpo escalonado 53, que penetra en el recorrido de desplazamiento de la leva 56, con lo que se detiene el movimiento de desplazamiento de la tecla de activación 4.

Con ello está implicado que también el desplazamiento de la barra 36, que está provista en este ejemplo de realización con cinco cámaras de dosificación 34 dispuestas unas detrás de las otras, está limitado por tope, como consecuencia de lo cual en función del ajuste por medio de topes escalonados, se puede preseleccionar el número de las cámaras de dosificación 34 que deben colocarse en la posición de vaciado E.

De acuerdo con la previsión a través del dispositivo de ajuste 52, en el caso de una activación del inhalador 1, se pueden conectar, por ejemplo, solamente dos cámaras de dosificación 34 o solamente la primera cámara de dosificación 34 en el canal de circulación de aire 21 y se pueden soplar por medio de la impulsión con aire comprimido. En otro ajuste, por ejemplo todas las cámaras de dosificación 34, tal como se representan cinco cámaras de dosificación 34, se pueden conducir de forma sucesiva hacia el canal de circulación de aire 21 y se pueden expulsar sus porciones de sustancia a modo de salvas.

Como sustancia bioactiva se puede seleccionar una sustancia activa terapéutica o diagnóstica, por ejemplo del grupo de los antialérgicos, broncodilatadores, bronco constrictores, tensioactivos pulmonares, analgésicos, antibióticos, inhibidores o antagonistas leucotrienos, anticolinérgicos, inhibidores de mastocitos, antihistamínicos, antiflogísticos, antineoplásticos, anestésicos, antituberculóticos, agentes de contraste, sustancias activas cardiovasculares, enzimas, esteroides, material genético, vectores de virus, reactivos antisentido, proteínas o péptidos así como combinaciones de estas sustancias.

Ejemplos de medicamentos específicos, con los que se puede llenar el inhalador de acuerdo con la descripción de la patente, son, entre otros, mometasona, bromuro de ipratropio, tiotropio y sus sales, salmeterol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, reproterol, clembuterol, roflenopid y sus sales, nedocromil, cromoglicato de sodio, flunisolid, budesonid, formoterilfumarato dihidrato, Symbicort® (budenosid y formoterol), terbutalina, sulfato de terbutalina, base y sulfato de salbutamol, fenoterol, 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamina]-N-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propansulfonamida, clorhidrato. Todos los compuestos mencionados anteriormente pueden estar presentes en su forma básica o como sales farmacéuticas según la práctica

farmacéutica.

También se pueden emplear combinaciones de medicamentos, tales como por ejemplo formoterol / budenosid; formoterol/fluticasona; formoterol / mometasona; salmeterol / futicasona; formoterol / sales de tiotropio; zafirlukast / formoterol, zafirlukast / budesonil; montelukast / formoterol; montelukast / budesonid; loratadin / montelukast y loratadin / zafirlukast.

Otras combinaciones posibles son, entre otras, tiotropio y fluticason, tiotropio y budesonid, tiotropi y mometasona, mometasona y salmeterol, formoterol y rofleponid, salmeterol y budesonid, salmeterol y rofleponid así como tiotropio y roflenopid.

REIVINDICACIONES

1.- Inhalador (1) para sustancias en polvo (33), en particular sustancias medicinales, con una cámara de reserva (27) de sustancia y con al menos una cámara de dosificación (34) que recibe una cantidad determinada de ella y que está configurada como taladro transversal (35) de una barra (36) y es desplazable desde una posición de llenado (B) hasta una posición de vaciado (E), en cuya posición de vaciado (E) la cámara de dosificación (34) se encuentra en un canal de circulación de aire (21), caracterizado porque al menos una parte de la pared de la cámara de reserva (28), que está constituida total o parcialmente de material elástico, se arquea hacia dentro durante la activación del inhalador (1) en la dirección de la barra (36).

2.- Inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la pared de la cámara de reserva (28) está arqueada hacia dentro al menos en la zona del taladro de dosificación hasta que se apoya en la barra (36).

3.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la curvatura hacia dentro se consigue o bien está apoyada por un colchón de aire comprimido formado durante la activación del inhalador.

4.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por piezas de presión (48) para la curvatura hacia dentro de la pared de la cámara de reserva (28).

5.- Inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por una carrera en vacío entre la tecla de activación del inhalador (4) y la barra (36), de tal manera que antes del arrastre de la barra (36) se realiza la curvatura hacia dentro de la pared de la cámara de reserva (28) por medio de las piezas de presión exteriores (48).

6.- Inhalador de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque las piezas de presión (48) están equipadas con mordazas (60), que poseen superficies de choque (50), que se apoyan en la posición totalmente pivotada hacia dentro de las piezas de presión (48) paralelamente a la superficie de la pared lateral ancha de la barra (36).

7.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por una tecla de activación (4), que sobresale en el lado de la cabeza de la carcasa del inhalador (2), y que se puede desplazar en contra de un muelle de recuperación (46), cuya tecla de activación desplaza la barra (36) después de una carrera en vacío corta delante de sí misma y hace pivotar sobre chaflanes de entrada (61) las piezas de presión (48) en la dirección de la barra (36).

8.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado porque durante el desplazamiento de la tecla de activación (4) en la carcasa del inhalador (2) se forma una sobrepresión del aire, que se prolonga a través el desplazamiento de la barra (36) en el canal de circulación de aire (21) para la expulsión de la sustancia (33).

9.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado por un anillo de pistón elástico (45) en la zona extrema colocada hacia dentro de la pared (41) en forma de cazoleta de la tecla de activación (4), de manera que la carcasa exterior del inhalador (2) forma con su pared interior el cilindro de aire comprimido (D) para este anillo de pistón (45).

10.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sección transversal de la barra (36) cierre una salida de aire.

11.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por una válvula de entrada de aire (26) entre un lugar de cierre de la salida de aire y un espacio de la carcasa que recibe la cámara de reserva (27).

12.- Inhalador de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por un dispositivo de ajuste (52) para la determinación del número de las cámaras de dosificación (34) que se pueden llevar a la posición de vaciado (E).

Fig. 1

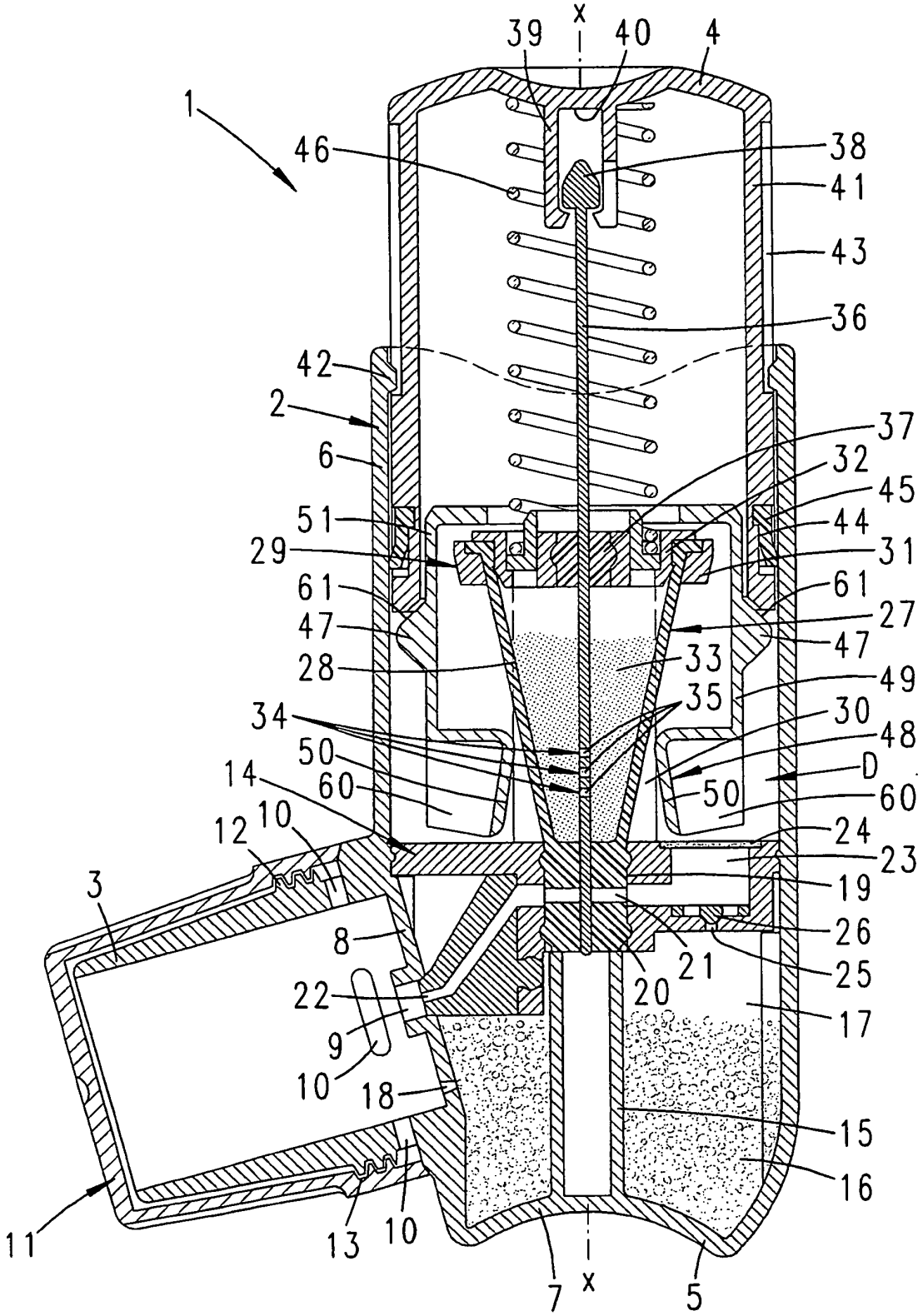

X
39
40
4
1
46
38
41
43
36
42
2
6
37
32
45
51
44
29
31
61
61
27
47
47
28
33
49
35
34
30
48
50
D
14
60
50
60
12
10
24
23
3
19
8
26
21
25
22
20
17
9
10
18
15
16
11
13
10
7
X
5

Fig. 2

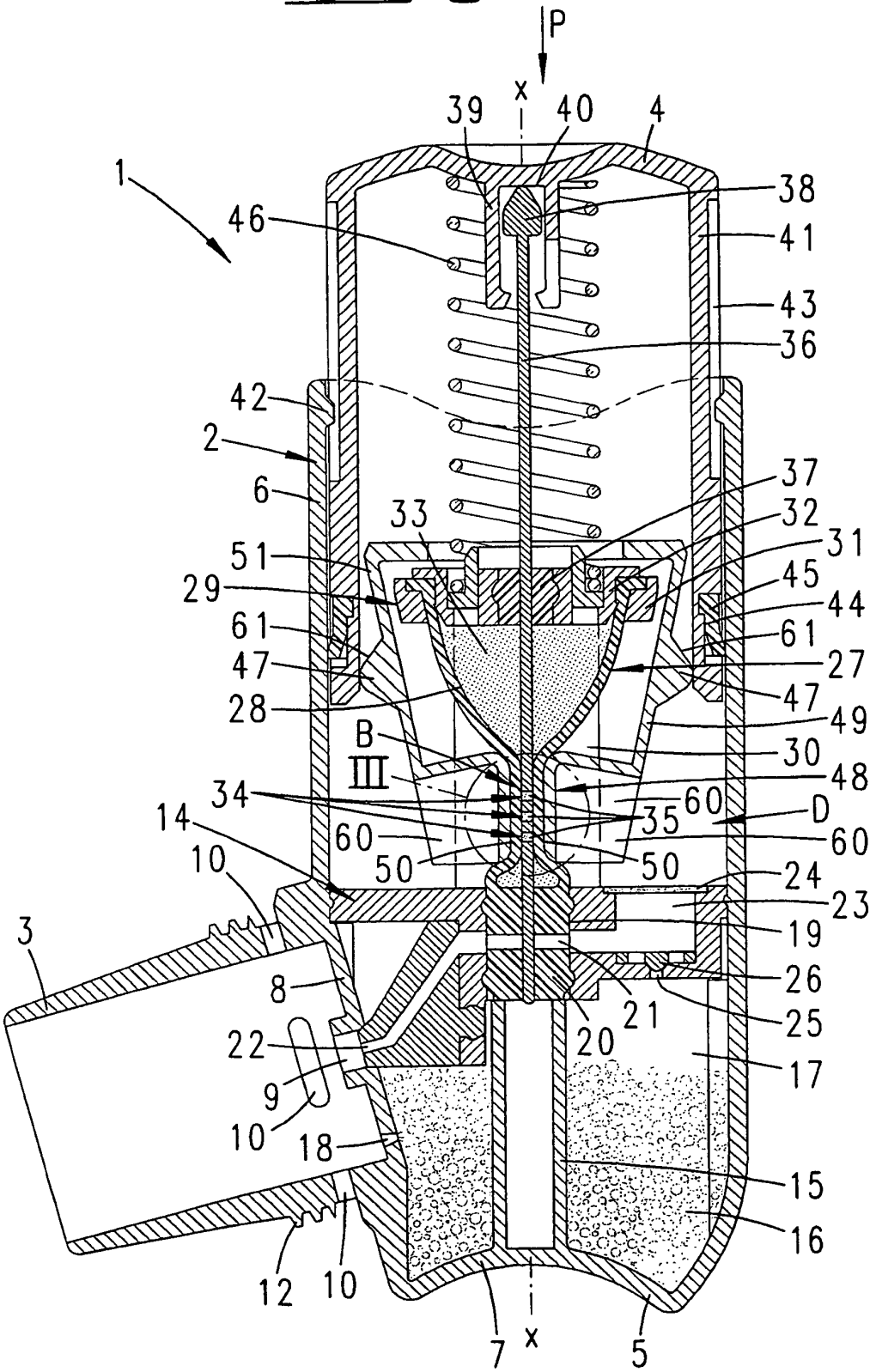

P
x
39
40
4
1
38
46
41
43
36
42
2
6
37
33
32
31
51
45
29
44
61
61
47
27
28
47
49
B
30
III
48
34
60
D
14
35
60
60
10
50
50
24
23
3
19
8
26
21
25
22
20
17
9
10
18
15
16
12
10
7
x
5

Fig. 3

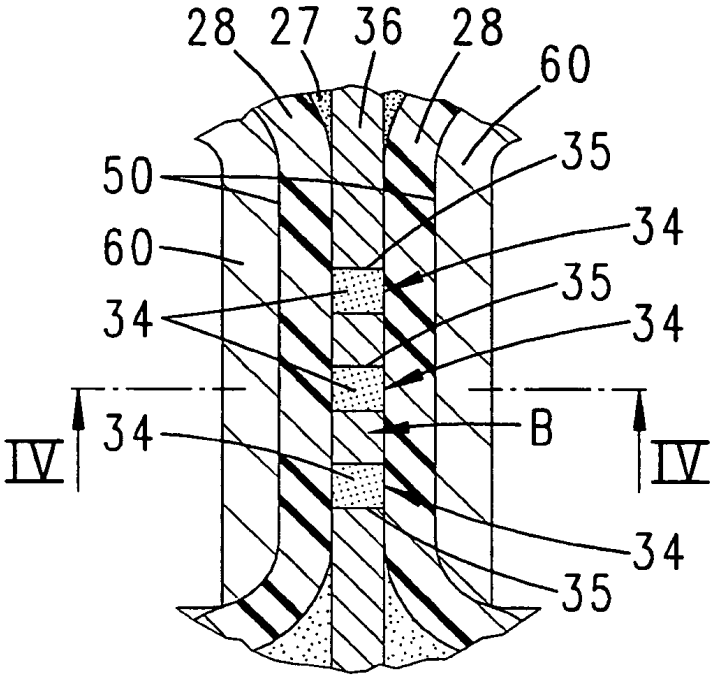

28
27
36
28
60
35
50
34
60
35
34
34
IV
34
B
IV
34
35

Fig. 4

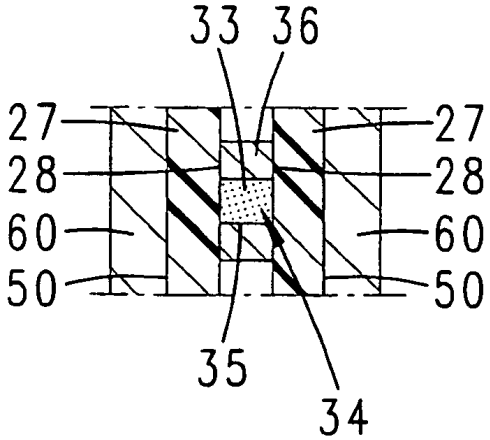

33
36
27
27
28
28
60
60
50
50
35
34

Fig. 5

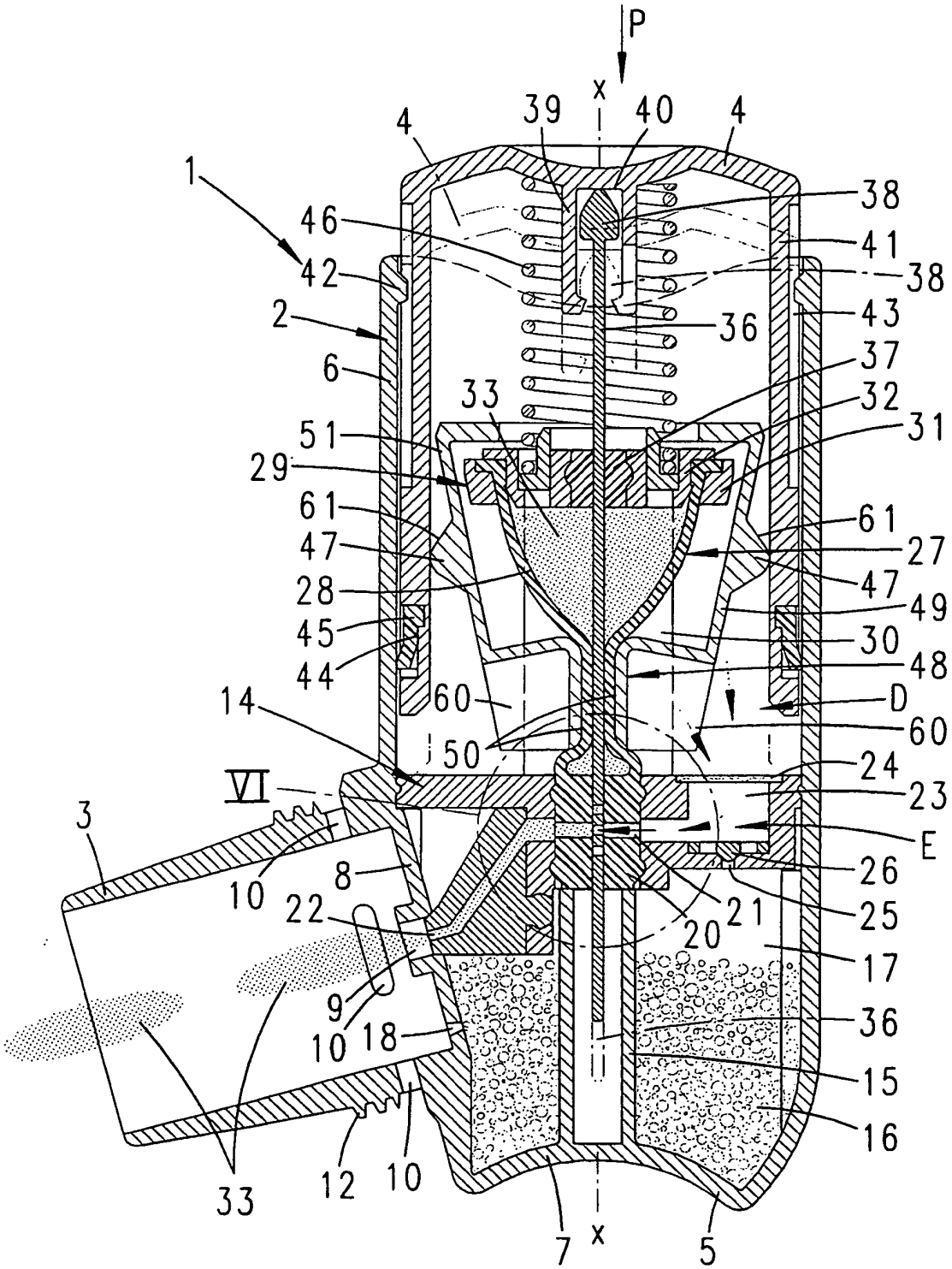

P
x
39
40
4
4
1
38
46
41
42
38
2
36
43
6
37
33
32
51
31
29
61
61
47
27
28
47
49
45
30
44
48
60
D
14
60
50
24
VI
23
3
E
10
8
26
22
21
25
20
17
9
36
10
18
15
16
33
12
10
7
x
5

Fig. 6

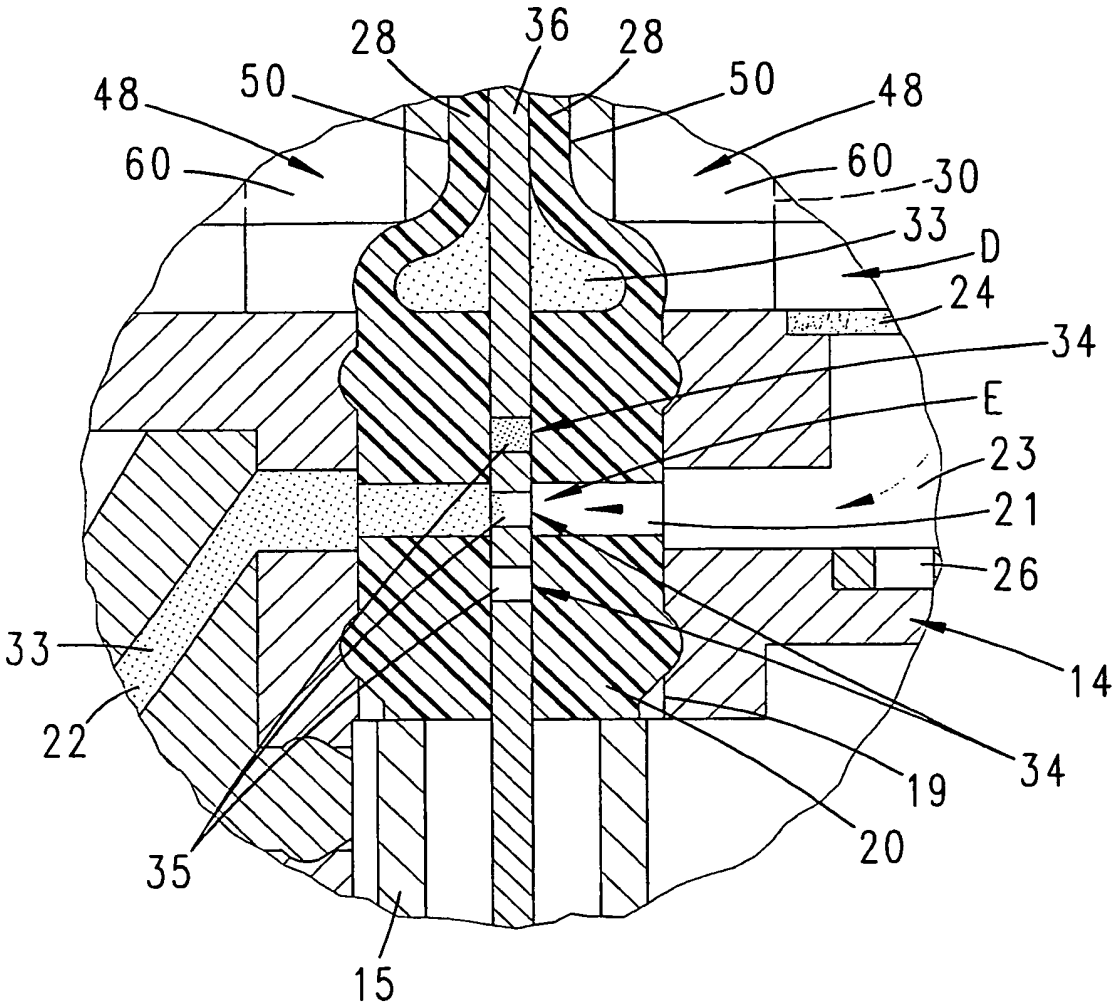

28
36
28
48
50
50
48
60
60
30
33
D
24
34
E
23
21
26
33
14
22
34
19
20
35
15

Fig. 7

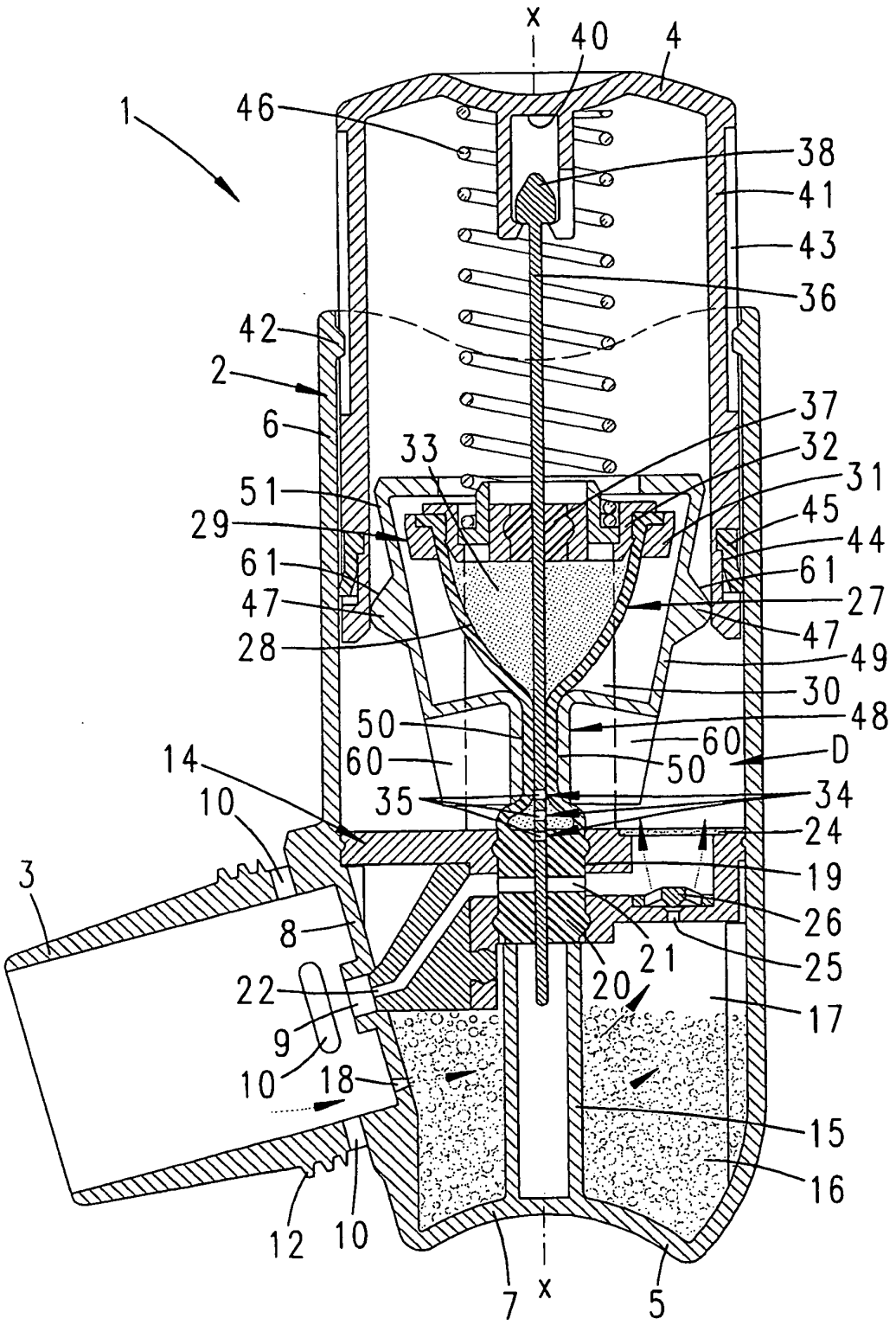
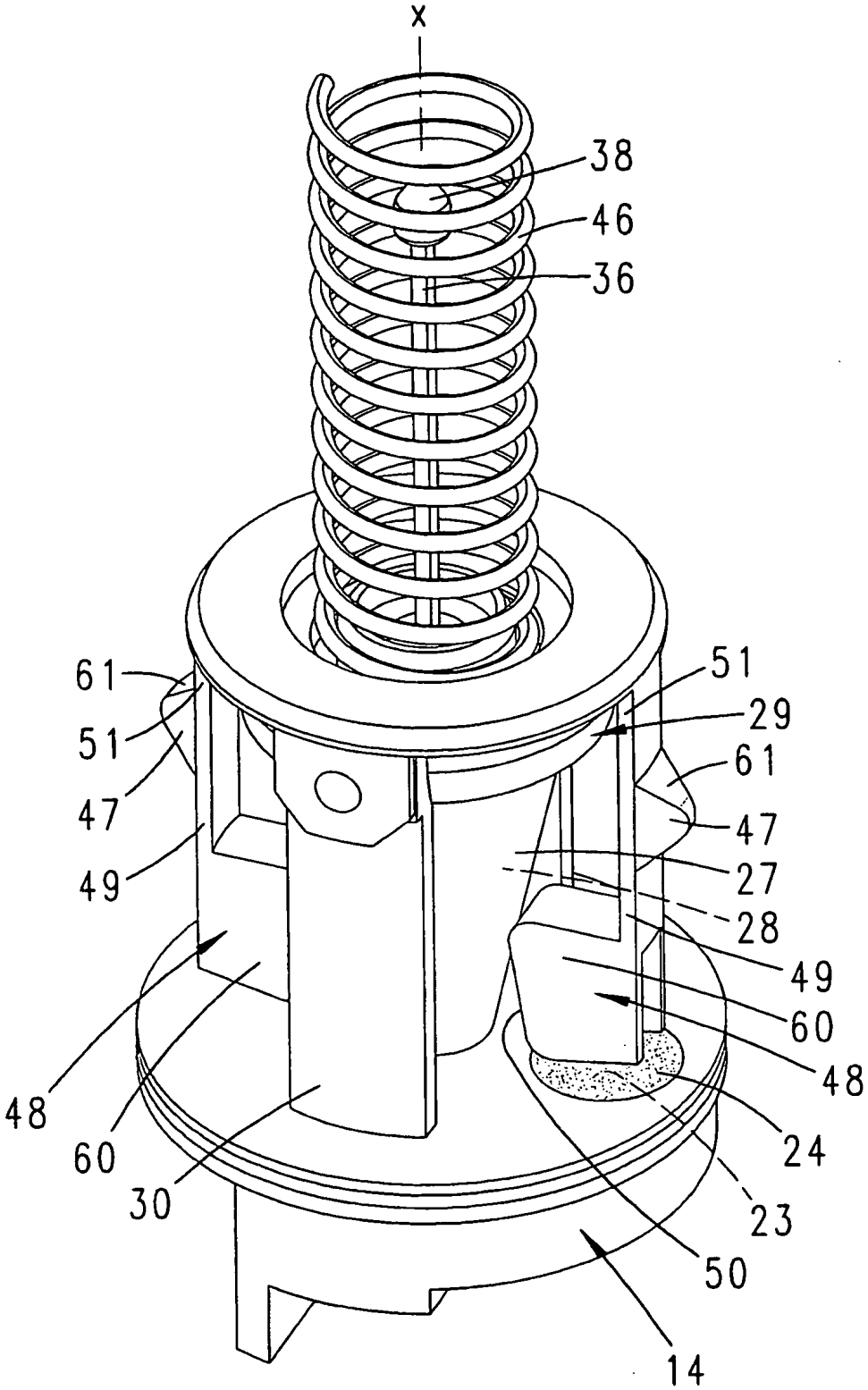

x
40
4
1
46
38
41
43
36
42
2
6
37
33
32
31
51
45
29
44
61
61
47
27
28
47
49
30
50
48
60
60
D
14
50
35
34
10
24
3
19
26
8
21
25
22
20
17
9
10
18
15
16
12
10
7
x
5

Fig. 8



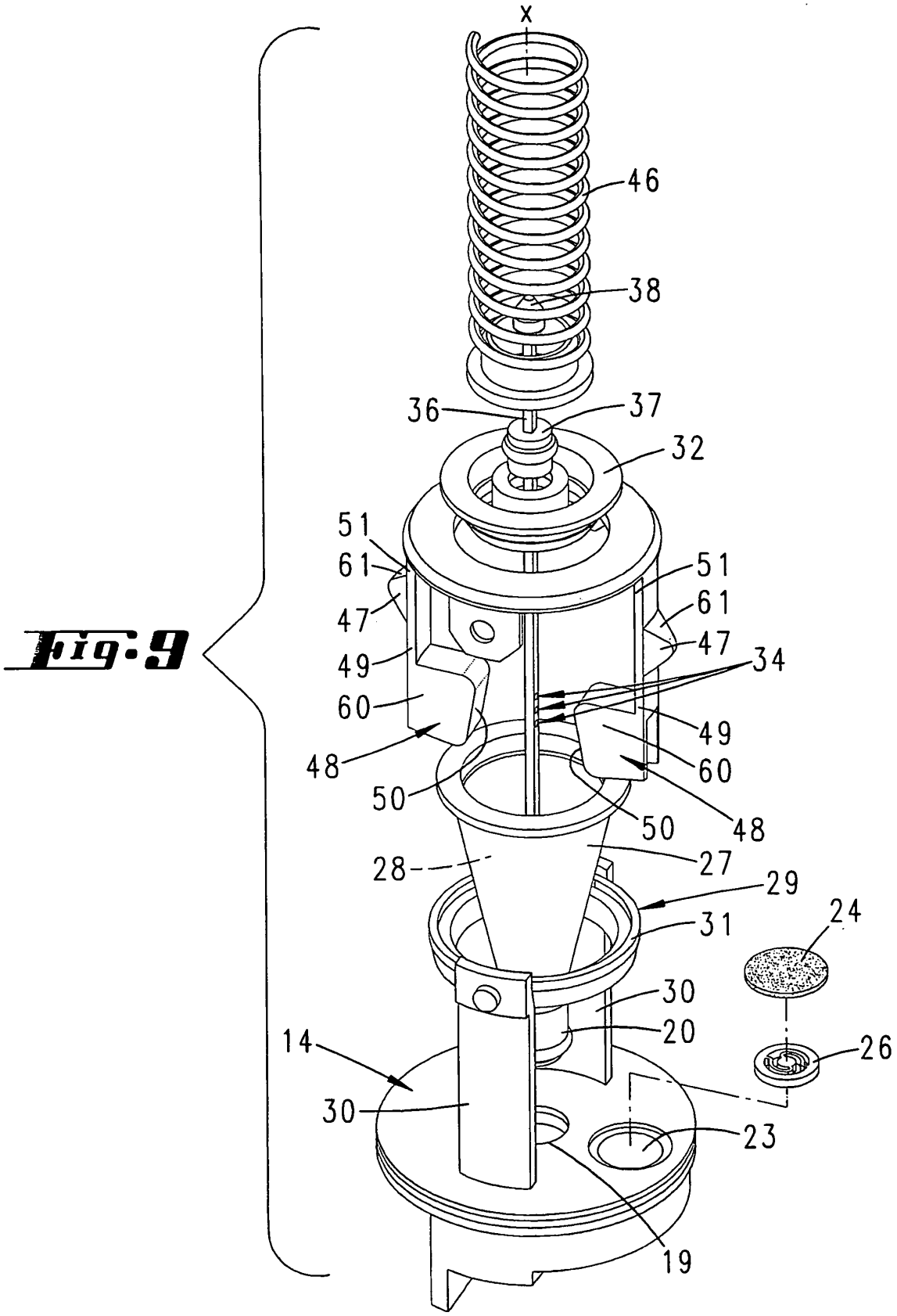
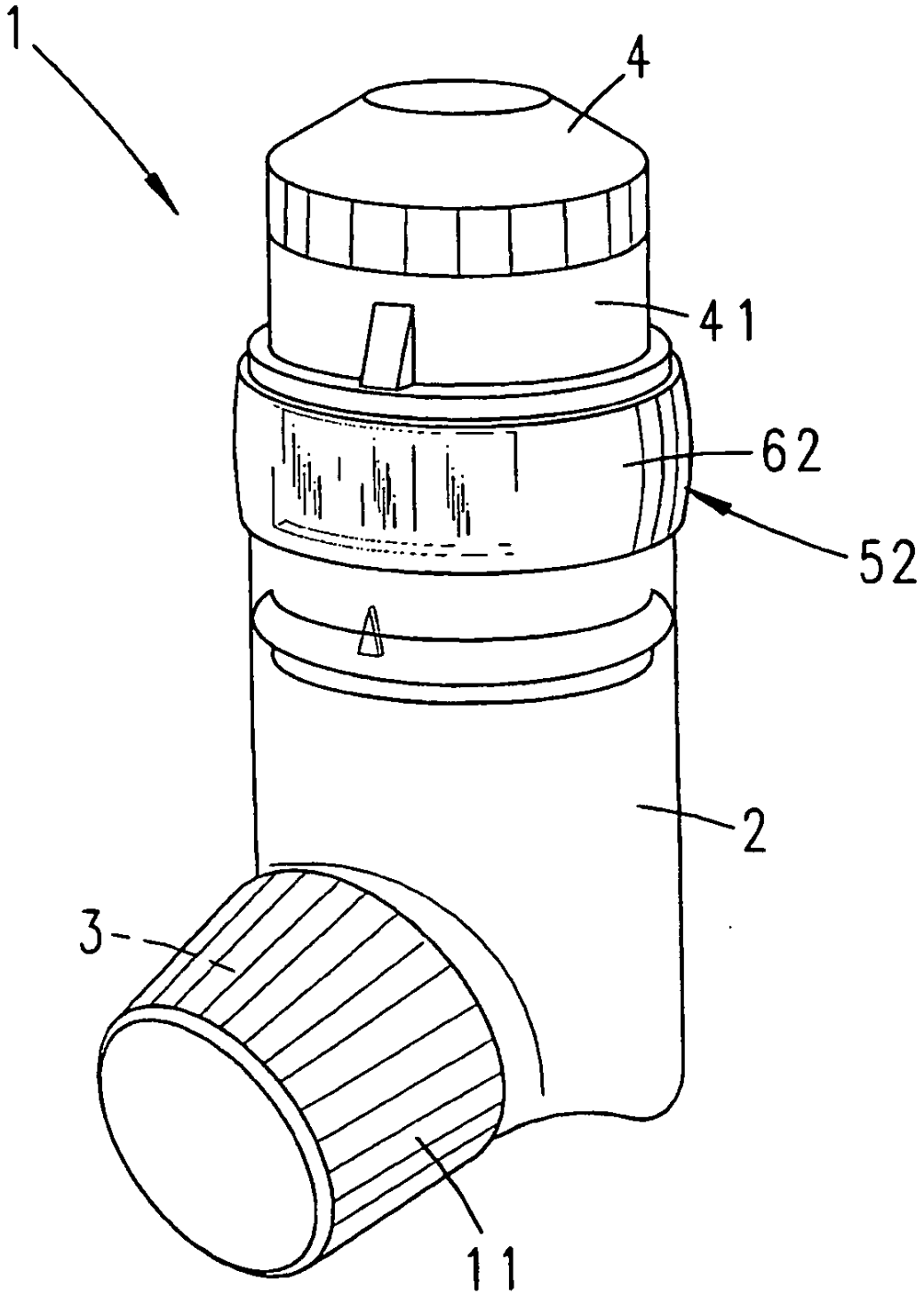


Fig. 9

Fig. 10



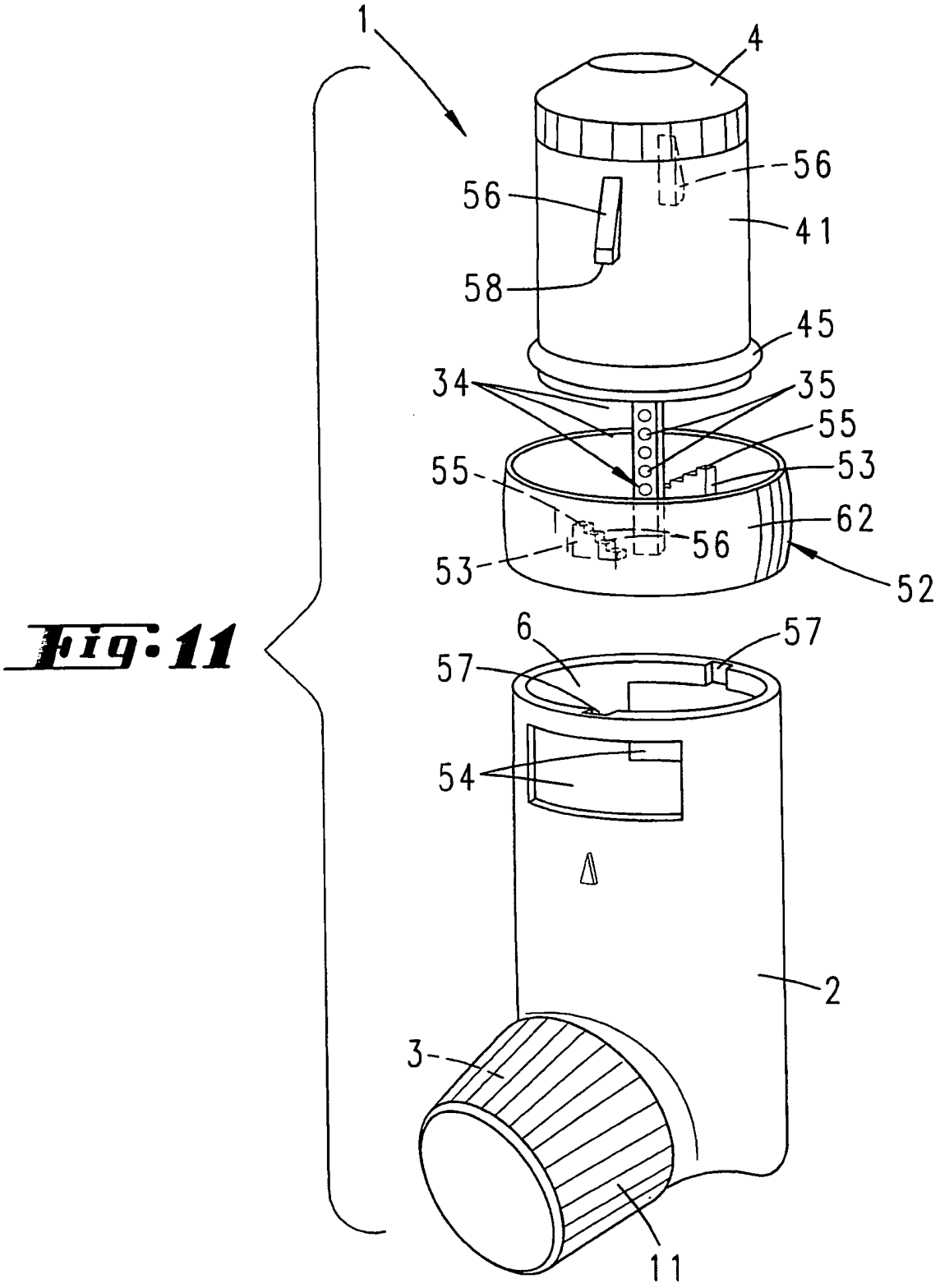
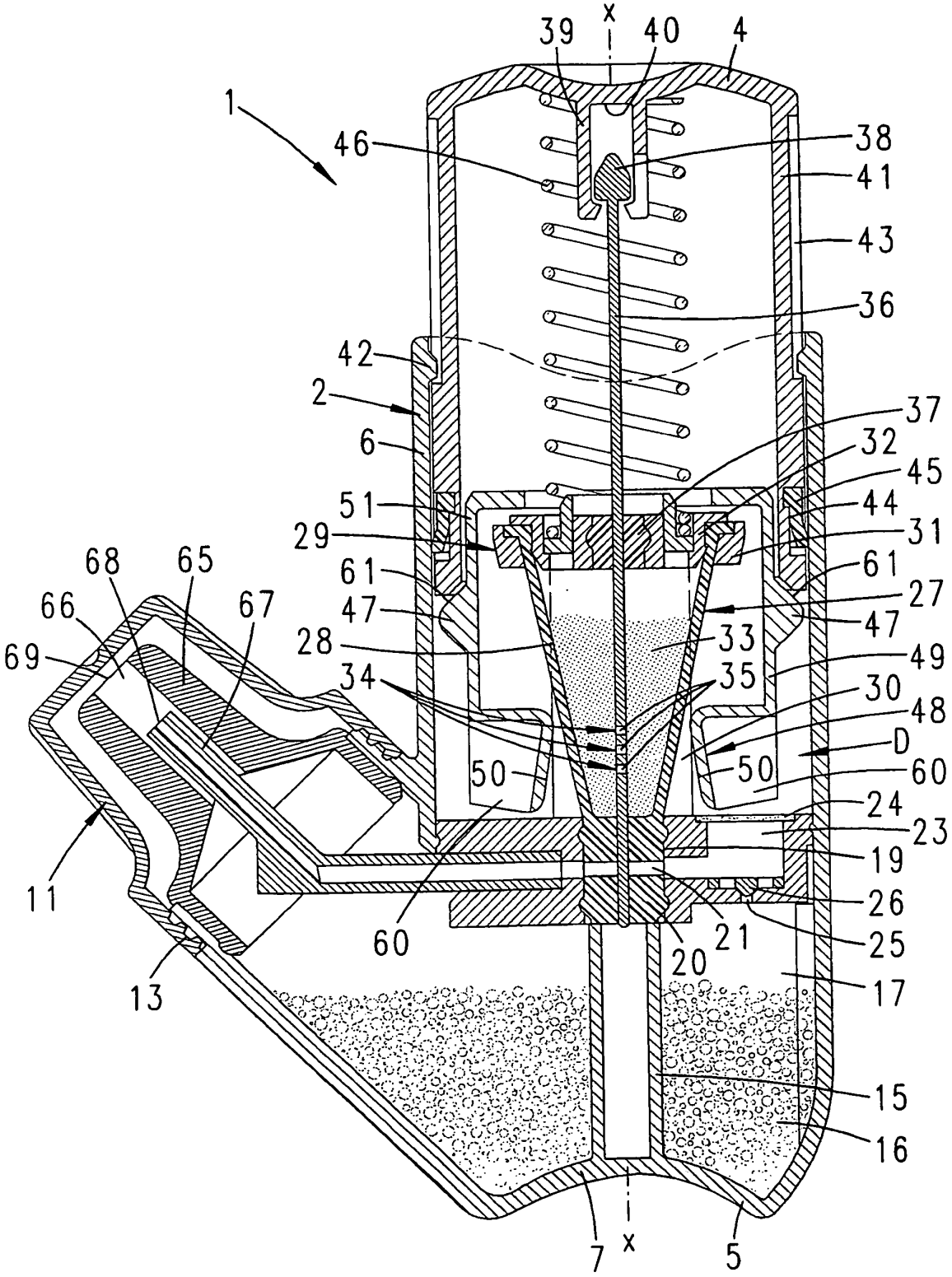


Fig. 11

Fig. 12


X
39
40
4
1
46
38
41
43
36
42
2
6
37
32
45
51
44
29
31
61
61
68
65
27
66
67
47
47
69
28
33
49
34
35
30
48
D
50
50
60
24
23
19
11
26
21
25
60
20
13
17
15
16
7
X
5