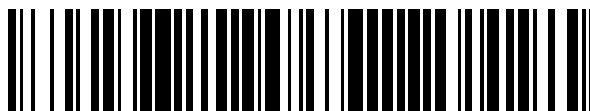


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 367**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04759324 .9**  
96 Fecha de presentación: **09.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1610850**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Aparato de pulverización en forma de aerosol con protección de entrada de aire**

30 Prioridad:  
**09.04.2003 US 461679 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2012**

73 Titular/es:  
**Novartis AG  
Lichtstrasse 35  
4002 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**DUNKLEY, Michael John;  
TUCKWELL, Jonathan David;  
VERNON-HARCOURT, Ed y  
SHIRGAONKAR, Sameer**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 383 367 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

Aparato de pulverización en forma de aerosol con protección de entrada de aire

La necesidad de un tratamiento terapéutico eficaz de pacientes ha tenido como resultado el desarrollo de una variedad de técnicas para administrar una formulación farmacéutica a un paciente. Una técnica tradicional implica la administración oral de una formulación farmacéutica en forma de una píldora, una cápsula, o similar. La administración inhalable de fármacos, en la que un paciente inhala de forma oral o nasal una formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol para administrar la formulación al tracto respiratorio del paciente, también ha demostrado ser una forma eficaz de administración. En una técnica de inhalación, se administra una formulación farmacéutica profundamente en los pulmones de un paciente, lugar en el que puede ser absorbida en el torrente sanguíneo. En otra técnica de inhalación, se administra localmente una formulación farmacéutica a un sitio particular, tal como un pulmón infectado. Existen muchos tipos de dispositivos de inhalación incluyendo dispositivos que pulverizan en forma de aerosol una formulación farmacéutica de polvo seco.

Un tipo de dispositivo de inhalación pulveriza en forma de aerosol una formulación farmacéutica que es almacenada en una cápsula. Por ejemplo, se puede almacenar una dosis o una porción de una dosis en una cápsula, y se puede insertar la cápsula en el interior de un dispositivo de pulverización en forma de aerosol que es capaz de pulverizar en forma de aerosol la formulación farmacéutica. La pulverización en forma de aerosol puede llevarse a cabo al hacer que la cápsula se mueva dentro de una cámara, por ejemplo al hacer fluir aire a través de la cámara utilizando la presión de inhalación de un usuario para generar el flujo de aire. Según se mueve la cápsula en el interior de la cámara, la formulación farmacéutica sale de la cápsula a través de una o más aberturas en la cápsula, y se arrastra la formulación farmacéutica por medio del aire que fluye en una forma pulverizada en forma de aerosol. Entonces, la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol puede ser inhalada por el usuario, y se puede administrar una dosis o una porción de una dosis de la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol al tracto respiratorio del usuario.

Por ejemplo, el documento EP 0 839 544 A2 da a conocer productos de inhalación, tales como medicamentos, y en particular un inhalador para transferir a un paciente una dosis medida de medicamento contenida en un recipiente presurizado de dispensación.

El tamaño y la calidad de la dosis administrada al usuario dependen de la cantidad y de la condición de la formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol que sale de la cápsula. Sin embargo, en dispositivos convencionales de pulverización en forma de aerosol, la cantidad y la condición de la formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol pueden variar de un uso a otro y/o de un usuario a otro. Por ejemplo, a veces es difícil hacer que salgan grandes cantidades de la formulación farmacéutica de la cápsula cuando un usuario es incapaz de generar un caudal elevado de aire a través del dispositivo. La liberación ineficaz de formulación farmacéutica puede ser costoso y puede tener como resultado la necesidad de numerosas operaciones del dispositivo para conseguir una dosis deseada. En algunas circunstancias, la formulación farmacéutica sale de la cápsula de forma aglomerada, siendo las aglomeraciones indeseablemente grandes para una terapia de inhalación.

Por lo tanto, es deseable poder pulverizar en forma de aerosol una formulación farmacéutica de forma regular. Además, es deseable poder pulverizar en forma de aerosol una formulación farmacéutica de forma que extraiga una mayor cantidad de la formulación farmacéutica de un receptáculo. También es deseable poder pulverizar en forma de aerosol una formulación farmacéutica de forma más desaglomerada.

La presente invención satisface estas necesidades. En un aspecto de la invención, un aparato de pulverización en forma de aerosol comprende una cámara que recibe un receptáculo, teniendo la cámara una pluralidad de entradas de aire en la que al menos una de las entradas, pero preferentemente no todas, de aire están protegidas por un miembro de protección.

En otro aspecto de la invención, un aparato de pulverización en forma de aerosol manual comprende un alojamiento que define una cámara que tiene una pluralidad de entradas de aire, estando dimensionada la cámara para recibir un receptáculo que contiene una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol; una protección que cubre al menos una pero no todas de las entradas de aire, por lo que la protección evita el bloqueo de al menos una entrada de aire por un usuario que sujeta el aparato; y una sección extrema asociada con el alojamiento, dimensionada y formada la sección extrema para ser recibida en la boca o nariz de un usuario, de forma que el usuario pueda inhalar a través de la sección extrema para inhalar una formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol que ha salido del receptáculo.

En otro aspecto de la invención, un aparato de pulverización en forma de aerosol manual comprende un alojamiento que define una cámara que tiene una pluralidad de entradas de aire, estando dimensionada la cámara para recibir un receptáculo que contiene una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol; una protección que cubre una porción, pero no todas, de al menos una de las entradas de aire; y una sección extrema asociada con el alojamiento, dimensionada y formada la sección extrema para ser recibida en la boca o nariz de un usuario, de forma que el usuario pueda inhalar a través de la sección extrema para inhalar una formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol que ha salido del receptáculo.

- 5 En otro aspecto de la invención, un aparato de pulverización en forma de aerosol manual comprende un alojamiento que define una cámara que tiene una o más entradas de aire, estando dimensionada la cámara para recibir un receptáculo que contiene una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol; extendiéndose una protección únicamente en torno a una porción de circunferencia transversal del alojamiento, cubriendo la protección al menos una entrada de aire, por lo que la protección evita el bloqueo de al menos una entrada de aire por un usuario que sujeta el aparato; y una sección extrema asociada con el alojamiento, dimensionada y formada la sección extrema para ser recibida en la boca o nariz de un usuario, de forma que el usuario pueda inhalar a través de la sección extrema para inhalar una formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol que ha salido del receptáculo.
- 10 En otro aspecto de la invención, un procedimiento de pulverización en forma de aerosol de una formulación farmacéutica comprende proporcionar una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol en una cámara, teniendo la cámara una pluralidad de entradas de aire; protegiendo al menos una de las entradas de aire, pero no todas, de quedar bloqueadas por un usuario que sujeta la cámara; pulverizar en forma de aerosol la formulación farmacéutica al hacer fluir aire a través de la cámara; y administrar la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol al tracto respiratorio de un usuario durante la inhalación del usuario.
- 15 En otro aspecto de la invención, un procedimiento de pulverización en forma de aerosol de una formulación farmacéutica comprende proporcionar una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol en una cámara, teniendo la cámara una o más entradas de aire; protegiendo solo una porción de al menos una de las entradas de aire de quedar bloqueadas por un usuario que sujeta la cámara; pulverizar en forma de aerosol la formulación farmacéutica al hacer fluir aire a través de la cámara; y administrar la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol al tracto respiratorio de un usuario durante la inhalación del usuario.
- 20 Estos aspectos, características, y ventajas de la presente invención serán comprendidos mejor considerando la siguiente descripción, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos adjuntos que ilustran características ejemplares de la invención. Sin embargo, se debe comprender que se puede utilizar cada una de las características en la invención en general, pero simplemente en el contexto de los dibujos particulares, y la invención incluye cualquier combinación de estas características, en los que:
- 25 La Figura 1A es una vista lateral esquemática en corte transversal de una versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol según la invención en una posición inicial;
- 30 la Figura 1B es una vista lateral esquemática en corte transversal de la versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol mostrado en la Figura 1A al comienzo de un procedimiento de pulverización en forma de aerosol;
- la Figura 1C es una vista lateral esquemática en corte transversal de la versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol mostrado en la Figura 1A durante un procedimiento de pulverización en forma de aerosol;
- 35 la Figura 2 es una vista lateral esquemática en corte transversal de una versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol que tiene una protección de entrada de aire;
- la Figura 3A es una vista lateral esquemática en corte transversal de una versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol en una posición de descanso;
- la Figura 3B es una vista lateral esquemática en corte transversal de la versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol mostrado en la Figura 3A justo antes de la perforación de la cápsula;
- 40 la Figura 3C es una vista lateral esquemática en corte transversal de la versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol mostrado en la Figura 3A según está siendo perforada la cápsula;
- la Figura 3D es una vista lateral esquemática en corte transversal de la versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol mostrado en la Figura 3A justo después de la perforación de la cápsula;
- 45 la Figura 3E es una vista lateral esquemática en corte transversal de la versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol mostrado en la Figura 3A en uso;
- la Figura 4 es una vista lateral esquemática de una versión de un aparato de pulverización en forma de aerosol;
- la Figura 5 es una vista lateral esquemática de una versión de una protección de entrada para ser utilizada con un aparato de pulverización en forma de aerosol;
- 50 la Figura 6 es una vista lateral esquemática de otra versión de una protección de entrada para ser utilizada con un aparato de pulverización en forma de aerosol; y
- la Figura 7 es una vista lateral esquemática de otra versión de una protección de entrada para ser utilizada con un aparato de pulverización en forma de aerosol.

La presente invención versa acerca de un aparato de pulverización en forma de aerosol. En particular, la invención versa acerca de un aparato de pulverización en forma de aerosol capaz de pulverizar en forma de aerosol una formulación farmacéutica contenida en un receptáculo, tal como una cápsula. Aunque se ilustra el procedimiento en el contexto de la pulverización en forma de aerosol de una formulación farmacéutica de polvo seco para su inhalación, la presente invención puede ser utilizada en otros procedimientos y no debería estar limitada a los ejemplos proporcionados en el presente documento.

En la Figura 1A se muestra de forma esquemática un aparato 100 de pulverización en forma de aerosol según la presente invención. El aparato 100 de pulverización en forma de aerosol comprende un alojamiento 105 que define una cámara 110 que tiene una o más entradas 115 de aire y una o más salidas 120 de aire. La cámara 110 está dimensionada para recibir un receptáculo 125 que contiene una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol. El receptáculo 125 tiene una abertura 130 en el mismo que proporciona una comunicación entre la cámara 110 y la formulación farmacéutica dentro del receptáculo 125. Cerca de la salida 120, o adyacente a la misma, hay una sección extrema 140 que puede estar dimensionada y formada para ser recibida en la boca o nariz de un usuario, de forma que el usuario pueda inhalar a través de una abertura 145 en la sección extrema 140 que se encuentra en comunicación con la salida 120 de la cámara.

El aparato 100 de pulverización en forma de aerosol utiliza aire que fluye a través de la cámara 110 para pulverizar en forma de aerosol la formulación farmacéutica en el receptáculo 125. Por ejemplo, las Figuras 1A a 1C ilustran la operación de una versión de un aparato 100 de pulverización en forma de aerosol y la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol fluye a través de la salida 120, de forma que puede ser administrada al usuario a través de la abertura 145 en la sección extrema 140. En la Figura 1A se muestra el aparato 100 de pulverización en forma de aerosol en su condición inicial. El receptáculo 125 está colocado en el interior de la cámara 110 y la formulación farmacéutica está contenida en el interior del receptáculo 125. En la versión mostrada, una separación 150 bloquea el extremo delantero de la cámara 110, y la separación 150 tiene una o más salidas 120 que se extienden a través de la misma.

Entonces, se provoca que aire u otro gas fluya a través de una entrada 115, como se muestra por medio de las flechas 155 en la Figura 1B. Por ejemplo, un usuario puede generar el flujo 155 de aire inhalando 160 a través de la abertura 145 en la sección extrema 140. El flujo 155 de aire lleva inicialmente el receptáculo hacia la separación 150. Como se muestra en la Figura 1C, un flujo continuo 155 de aire provoca que el receptáculo 125 se mueva en el interior de la cámara 110. En la configuración mostrada, el receptáculo 125 puede hacer contacto con la separación 150 en su extremo delantero y luego moverse en torno a la pared lateral 165 de la cápsula con su extremo trasero que hace contacto con la pared lateral 165. Por ejemplo, el extremo trasero del receptáculo 125 puede girar y/o deslizarse en torno a la pared lateral 165 de la cámara 110. Este movimiento provoca que la formulación farmacéutica en el receptáculo 125 salga a través de la abertura 130 y sea pulverizada en forma de aerosol en el flujo 155 de aire. Entonces, se administra la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol al tracto respiratorio del usuario durante la inhalación 160 del usuario. En otra versión, se puede expulsar aire u otro gas comprimido por una entrada 115 para provocar el flujo 155 de aire de la pulverización en forma de aerosol, y entonces el usuario inhala la formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol.

El aparato 100 de pulverización en forma de aerosol también comprende un miembro 170 de protección de entrada de aire. Como se muestra en la Figura 1A, el miembro 170 de protección de entrada de aire comprende una porción 175 de cubierta que cubre al menos parcialmente una o más de las entradas 115. El miembro 170 de protección evita el bloqueo del flujo de aire al evitar que al menos una de las entradas 115 sea bloqueada por los dedos o la mano de un usuario durante su uso. En consecuencia, si un usuario agarra de forma involuntaria el aparato en el área de las entradas 115, el usuario bloqueará el miembro 170 de protección en vez de una o más de las entradas 115 y el aire seguirá fluyendo hasta el interior de la cámara 110. Como puede verse en las Figuras 1B y 1C, el flujo 155 de aire adopta una trayectoria más sinuosa en la región del miembro 170 de protección. En consecuencia, en una versión, se prefiere que el miembro de protección no cubra todas las entradas 115 porque tal cobertura aumentará la resistencia al flujo en el interior del aparato. En otra versión, es deseable aumentar la resistencia al flujo a través del aparato y la cobertura de todas las entradas, o de una pluralidad de las mismas. En la Figura 2 se muestra el corte transversal de una versión de un aparato 100 de pulverización en forma de aerosol. En esta versión, el miembro 170 de protección cubre menos de la mitad de las entradas 115. En esta configuración, se garantiza un flujo de aire adecuado a través del dispositivo con independencia de la colocación de los dedos del usuario. Por cubierta se quiere decir un solapamiento en la dirección radial o hacia fuera.

En las Figuras 3A a 3E se muestra una versión de un aparato 100 de pulverización en forma de aerosol que comprende un miembro 170 de protección. En esta versión, el alojamiento 105 del aparato 100 de pulverización en forma de aerosol comprende un cuerpo 205 y una boquilla separable 210. La boquilla 210 puede ser separada del cuerpo 205 para insertar un receptáculo 125 en la cámara 110 que está formada cuando el cuerpo 205 y la boquilla 210 están conectados entre sí. La boquilla 210 comprende una separación 150 que tiene forma de cúpula 215 y que bloquea el extremo delantero de la cámara 110, y la separación 215 tiene la o las salidas 120 extendiéndose a través de la misma. En la patente U.S. 4.069.819 y en la patente U.S. 4.995.385 se describen ejemplos de un aparato de pulverización en forma de aerosol con una separación 150 y la configuración de la cámara. Las entradas 115 comprenden una pluralidad de ranuras 220 orientadas de forma tangencial. Cuando un usuario inhala 160 a

través de la boquilla 210, se provoca que el aire exterior fluya a través de las ranuras tangenciales 220, como se muestra por medio de las flechas 225 en la Figura 3E. Este flujo 225 de aire crea un flujo turbulento de aire dentro de la cámara 110. El flujo turbulento de aire provoca que el receptáculo 125 haga contacto con la separación 150 y luego a moverse dentro de la cámara 110 de una forma que hace que la formulación farmacéutica salga del receptáculo 125 y sea arrastrada en el flujo turbulento de aire. En una versión específica, la cámara 110 comprende una sección ahusada 230 que termina en el borde 235. Durante el flujo turbulento de aire en la cámara 110, el extremo delantero del receptáculo 125 hace contacto con la separación 150, y descansa sobre la misma, y una pared lateral del receptáculo 125 hace contacto con el borde 235 y desliza y/o gira a lo largo del borde 235. Este movimiento de la cápsula es particularmente eficaz para forzar una gran cantidad de la formulación farmacéutica a través de una o más aberturas 130 en la parte trasera del receptáculo 125.

La una o más aberturas 130 en la parte trasera del receptáculo 125 en la versión de las Figuras 3A a 3E son creadas por medio de un mecanismo 250 de perforación que es deslizable dentro del cuerpo 205. El mecanismo 250 de perforación, mostrado en su posición de descanso en la Figura 3A, comprende un émbolo 255 fijado en su extremo delantero 260 a un miembro 255 de perforación fijado en su extremo delantero 260 a un miembro 265 de perforación, que en la versión mostrada es una grapa 270 con forma de U que tiene dos puntas afiladas 275. El mecanismo 250 de perforación comprende, además, un miembro 280 de asiento que hace contacto con el émbolo 255 y/o el miembro 265 de perforación y es deslizable con respecto al émbolo 255 y el miembro 265 de perforación. Para crear las aberturas 130 en el receptáculo 125, el usuario aplica una fuerza 285 al émbolo 255, como se muestra en la Figura 3B, tal como al presionar contra una superficie extrema 290 del émbolo 255 con el dedo o el pulgar del usuario. La fuerza 285 provoca que el émbolo se deslice dentro del cuerpo 205. Un ligero contacto de rozamiento entre el émbolo 255 y la sección trasera 295 del miembro 280 de asiento hace que el miembro 280 de asiento se deslice también dentro del cuerpo 205 hasta que una superficie delantera 300 de asiento del miembro 280 de asiento haga contacto con el receptáculo 125, como se muestra en la Figura 3B. la superficie delantera 300 de asiento, que puede tener una forma para coincidir en general con la forma del receptáculo 125, fija el receptáculo 125 entre el miembro 280 de asiento y la separación 150. La aplicación continua de fuerza 285 provoca que el émbolo 255 y el miembro 265 de perforación se deslicen con respecto al miembro 280 de asiento, como se muestra en la Figura 3C, para hacer que avance el miembro 135 de perforación a través de aberturas 305 en la superficie delantera 300 de asiento y al interior del receptáculo 125. Tras la eliminación de la fuerza 285, un resorte 310 u otro miembro de empuje fuerza al mecanismo 250 de perforación a volver hasta su posición de reposo. Por ejemplo, el resorte 310 puede hacer contacto con un reborde 315 en el cuerpo 205 y presionar un saliente 320 en el émbolo 255 hacia una pestaña 325 en el cuerpo 205. El acoplamiento de rozamiento entre el émbolo 355 y el miembro 280 de asiento también devuelve al miembro 280 de asiento hasta su posición replegada cuando se devuelve el émbolo a su posición replegada.

En la versión de las Figuras 3A a 3E, el miembro 170 de protección es una porción integral de la boquilla 210. En consecuencia, en esta versión, si el usuario instala la boquilla 210 y luego utiliza el aparato 100 de pulverización en forma de aerosol sin ajustar su sujeción de la boquilla 210, ninguna de las aberturas 220 estará cubierta por el usuario. La provisión del miembro 170 de protección sobre la boquilla 210 tiene ventajas adicionales. Por ejemplo, el miembro 170 de protección puede servir para alargar y/o ensanchar la boquilla 210, reduciendo de ese modo el riesgo de que un usuario se asfixie con la boquilla 210 si la boquilla 210 fuese a desconectarse de forma involuntaria del cuerpo del aparato.

En una versión, el receptáculo 125 comprende una cápsula. La cápsula puede tener una forma, un tamaño, y material adecuados para contener la formulación farmacéutica y para proporcionar la formulación farmacéutica en una condición utilizable. Por ejemplo, la cápsula puede comprender una pared que comprende un material que no reacciona de forma adversa con la formulación farmacéutica. Además, la pared puede comprender un material que permite que la cápsula sea abierta para comprender un material que permita que la cápsula sea abierta para permitir que la formulación farmacéutica sea pulverizada en forma de aerosol. En una versión, la pared comprende uno o más de gelatina, metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC), HPMC compuesto con polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, agar, o similar. De forma alterna o adicional, la pared de la cápsula puede comprender un material polimérico, tal como cloruro de polivinilo (PVC). En una versión, la cápsula puede comprender secciones unidas de forma telescópica, como se describe por ejemplo en la patente U.S. 4.247.066. El interior de la cápsula puede estar relleno con una cantidad adecuada de la formulación farmacéutica, y el tamaño de la cápsula puede estar seleccionado para contener de forma adecuada una cantidad deseada de la formulación farmacéutica. Los tamaños varían, en general, desde un tamaño de 5 hasta un tamaño de 000 con los diámetros externos variando entre aproximadamente 4,91 mm y 9,97 mm, variando las alturas entre aproximadamente 11,10 mm y aproximadamente 26,14 mm, y variando los volúmenes entre aproximadamente 0,13 ml y aproximadamente 1,37 ml, respectivamente. Las cápsulas adecuadas están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Shionogi Qualicaps Co., en Nara, Japón, y en Capsugel en Greenwood, Carolina del Sur, EE. UU. Después de rellenar, se puede colocar una porción superior sobre la porción inferior para crear una forma de cápsula y para contener el polvo dentro de la cápsula, como se describe en la patente U.S. 4.846.876, en la patente U.S. 6.357.490, y en la solicitud PCT WO 00/07572 publicada el 17 de febrero de 2000.

En otra versión, el aparato 100 de pulverización en forma de aerosol puede estar configurado de forma distinta de como se muestra en las Figuras 1A a 1C y 3A a 3E. Por ejemplo, la cámara 100 puede estar dimensionada y

formada para recibir el receptáculo 125, de forma que el receptáculo 125 sea ortogonal a la dirección de inhalación, como se describe en la patente U.S. 3.991.761. Como también se describe en la patente U.S. 3.991.761, el mecanismo 250 de perforación puede perforar ambos extremos del receptáculo 125. En tal versión, se puede proporcionar el corte transversal no circular a lo largo de una pared lateral que hace contacto con los extremos de la cápsula. En otra versión, la cámara puede recibir el receptáculo de una forma en la que el aire fluye a través del receptáculo como se describe, por ejemplo, en la patente U.S. 4.338.931 y en la patente U.S. 5.619.985. En otra versión, se puede conseguir la pulverización en forma de aerosol de la formulación farmacéutica mediante gas presurizado que fluye a través de las entradas, como se describe por ejemplo en la patente US 5.458.135, en la patente U.S. 5.785.049, y en la patente U.S. 6.257.233, o propelente, como se describe en la publicación PCT WO 00/72904 y en la patente U.S. 4.114.615.

En la Figura 4 se muestra una versión de un aparato 100 de pulverización en forma de aerosol que tiene una boquilla 210 que comprende un miembro 170 de protección de entrada de aire. En esta versión, el miembro 170 de protección comprende dos porciones 175 de cubierta (solo se muestra una en la vista de la Figura 4) y dos porciones abiertas 180 entre las porciones 175 de cubierta diametralmente opuestas. De forma alternativa, podría haber tres, cuatro o más porciones 175 de cubierta separadas por porciones abiertas 180. En la versión mostrada, el usuario sujetaría el aparato al hacer contacto con las porciones 175 de cubierta y, por lo tanto, no bloquearía las entradas 115 de aire. En una versión, el espacio estaría proporcionado entre la porción 175 de cubierta y la superficie externa de las entradas 115 bajo la porción 175 de cubierta para crear una porción flujo de aire en colector por debajo de la porción 175 de cubierta.

En las Figuras 5, 6 y 7 se muestran otras versiones de una boquilla 210 que comprende un miembro 170 de protección. Estas versiones no muestran distintas disposiciones para las porciones 175 de cubierta y las porciones abiertas 180 asociadas con el miembro 170 de protección. En la versión de la Figura 5 se proporciona una serie de porciones abiertas longitudinales 180. En la versión de la Figura 6, también se proporciona una porción abierta que se extiende de forma circunferencial en torno a la base 185 de la boquilla 210, y por debajo de la misma. Aunque se puede utilizar tal porción abierta en la base 185 en combinación con una o más porciones abiertas adicionales 180, se ha descubierto que puede ser desventajoso proporcionar la porción abierta en la base 185 como la única porción abierta 180. Un usuario puede ocluir fácilmente toda una porción abierta, o una porción de la misma, en la base 185, lo que puede dar lugar a un flujo de aire inconstante a través del dispositivo. Además, el aire que fluye a través de una porción abierta en la base 185 puede fomentar la desconexión de la boquilla del cuerpo.

En una versión preferente, la invención proporciona un sistema y un procedimiento para pulverizar en forma de aerosol una formulación farmacéutica y para administrar la formulación farmacéutica al tracto respiratorio del usuario, y en particular a los pulmones del usuario. La formulación farmacéutica puede comprender medicamentos en polvo, disoluciones o suspensiones líquidas, y similares, y puede incluir un agente activo.

El agente activo descrito en el presente documento incluye un agente, un fármaco, un compuesto, una composición de materia o una mezcla de los mismos que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas, y otros agentes beneficiosos. Según se utiliza en el presente documento, los términos incluyen, además, cualquiera sustancia fisiológicamente o farmacológicamente activa que produce un efecto localizado o sistemático en un paciente. Un agente activo para su incorporación en la formulación farmacéutica descrita en el presente documento puede ser un compuesto inorgánico u orgánico, incluyendo, sin limitación, fármacos que actúan sobre: los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos lisos, el sistema de circulación sanguínea, sitios sinápticos, sitios de unión neuroefectora, sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductor; el sistema esquelético, sistemas autacoides, los sistemas alimentario y excretor, el sistema histamínico, y el sistema nervioso central. Se pueden seleccionar agentes activos adecuados, por ejemplo, entre hipnóticos y sedantes, psicoestimulantes, tranquilizantes, fármacos respiratorios, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos (antagonistas de la dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, fármacos anti ansiedad (ansiolíticos), supresores del apetito, agentes antimigrañosos, contractores musculares, antiinfectivos (antibióticos, antivirales, antifúngicos, vacunas), antiartríticos, antipalúdicos, antieméticos, anepilépticos, broncodilatadores, citoquinas, factores de crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, fármacos cardiovasculares, antiarítmicos, antioxidantes, agentes anti asmáticos, agentes hormonales incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes y suplementes nutritivos, suplementos de crecimiento, agentes antientéricos, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico, y agentes de contraste. El agente activo, cuando es administrado mediante inhalación, puede actuar de forma local o sistemática.

El agente activo puede estar comprendido en uno de un número de clases estructurales, incluyendo sin limitación pequeñas moléculas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos, y similares.

Ejemplos de agentes activos adecuados para ser utilizados en la presente invención incluyen sin limitación uno o más de calcitonina, amfotericina B, eritropoyetina (EPO), Factor VIII, Factor IX, ceredasa, cerezima, ciclosporina,

factor de estimulación de colonias de granulocitos (GCSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de la alfa 1 proteinasa, elcatonina, factor de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos (GMCSF), hormona de crecimiento, hormona de crecimiento humano (HGH), hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, receptor de la interleucina-1, interleucina-2, antagonista del receptor de la interleucina-1, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulina, proinsulina, análogos de insulina (por ejemplo, insulina monoacilada como se describe en la patente U.S. nº 5.922.675), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina incluyendo octreotida, vasopresina, hormona de estimulación de folículos (FSH), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), insulintropina, factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de crecimiento de tejido, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento endotelial, hormona paratiroidea (PTH), timosina alfa 1 peptídica similar al glucagón, inhibidor IIb/IIIa, alfa 1 antitripsina, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de VLA-4, bisfosfonatos, anticuerpos contra el virus sincicial respiratorio, gen regulador de la membrana de la fibrosis quística (CFTR), doxirribonucleasa (Dnasa), proteína bactericida/incrementadora de la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti CMV, ácido 13-cis-retinoico, macrolidas tales como eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davercina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiromicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, roquitamicina, andazitromicina, y swinolid A; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, pefloxacina, amifloxacina, fleroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina, y sitafloxacina, aminoglucósidos tales como gentamicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, clinafloxacin, kanamicina, neomicina, y estreptomycin, vancomicina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistimetato, polimixinas tales como polimixina B, capreomicina, bacitracina, penemas; penicilinas que incluyen agentes sensibles a la penicilinas tales como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a la penicilinas como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos contra microorganismos gram negativos como ampicilina, amoxicilina, y hetacilina, cilina, y galampicilina; penicilinas antipseudomonas como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozilo, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefacloro, cefadroxilo, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetilo, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotetano, cefmetazol, ceftazidima; loracarbef, y moxalactama, monobactamos como aztreonam; y carbapenemas tales como imipenem, meropenem, isetionato de pentamidina, sulfato de albuterol, lidocaína, sulfato de metaproterenol, dipropionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, acetonida de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, sodio cromolino, tartrato de ergotamina y cuando sean aplicables, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores, y formas salinas farmacéuticamente aceptables de los anteriores. Con referencia a péptidos y proteínas, se pretende que la invención abarque formas sintéticas, nativas, glucosiladas, no glucosiladas, pegiladas, y fragmentos y análogos biológicamente activos de los mismos.

Los agentes activos para ser utilizados en la invención incluyen, además, ácidos nucleicos, como moléculas desnudas de ácidos nucleicos, vectores, partículas virales asociadas, ADN o ARN plásmido u otras construcciones de ácido nucleico de un tipo adecuado para la transfección o la transformación de células, es decir, adecuados para una terapia génica incluyendo antisentido. Además, un agente activo puede comprender virus vivos atenuados o muertos adecuados para ser utilizados como vacunas. Otros fármacos útiles incluyen los listados en el Physician's Desk Reference (edición más reciente).

La cantidad de agente activo en la formulación farmacéutica será aquella cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo por dosis unitaria para conseguir el resultado deseado. En la práctica, esto variará mucho dependiendo del agente particular, su actividad, la severidad de la afección que va a ser tratada, la población de pacientes, los requerimientos de dosificación, y el efecto terapéutico deseado. En general, la composición contendrá cualquier valor entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 99% en peso de agente activo, normalmente entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 95% en peso de agente activo, y más normalmente entre aproximadamente un 5% y un 85% en peso de agente activo, y también dependerá de las cantidades relativas de aditivos contenidos en la composición. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para agentes activos que son administrados en dosis desde 0,001 mg/día hasta 100 mg/día, preferentemente en dosis desde 0,01 mg/día hasta 75 mg/día, y más preferentemente en dosis desde 0,10 mg/día hasta 50 mg/día. Se debe comprender que se puede incorporar más de un agente activo en las formulaciones descritas en el presente documento y que el uso del término "agente" no excluye de ninguna manera el uso de dos o más agentes de ese tipo.

La formulación farmacéutica puede comprender un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser llevado hasta los pulmones sin efectos toxicológicos adversos significativos para el sujeto, y en particularmente hasta los pulmones del sujeto. Además del agente activo, una formulación farmacéutica puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos que son adecuados para una administración pulmonar. Estos excipientes, si están presentes, están presentes generalmente en la composición en cantidades que varían entre aproximadamente un 0,01% y aproximadamente un 95% en peso, preferentemente entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 80%, y más preferentemente entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 60% en

peso. Preferentemente, tales excipientes servirán, en parte, para mejorar adicionalmente las características de la composición del agente activo, por ejemplo al proporcionar una administración más eficaz y reproducible del agente activo, mejorando las características de manipulación de polvos, tales como la fluidez y la consistencia, y/o facilitar la fabricación y el rellenado de formas de dosis unitarias. En particular, los materiales excipientes pueden funcionar a menudo para mejorar adicionalmente la estabilidad física y química del agente activo, minimiza el contenido residual de humedad y dificulta la absorción de humedad, y aumentan el tamaño de las partículas, el grado de agregación, las propiedades superficiales de las partículas, tales como rugosidad, facilidad de inhalación, y la selección del pulmón como objeto de las partículas. También se pueden proporcionar uno o más excipientes para servir como agentes de carga cuando se desea reducir la concentración de agente activo en la formulación.

- 5  
10  
15
- Los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente formulación farmacéutica incluyen, sin limitación, aminoácidos, péptidos, proteínas, polímeros no biológicos, polímeros biológicos, hidratos de carbono tales como azúcares, azúcares derivatizados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados, y polímeros de azúcar, que pueden estar presentes individualmente o en combinación. Los excipientes adecuados son los proporcionados en el documento WO 96/32096. El excipiente puede tener una temperatura de transición del estado vítreo (Tg) superior a 35°C, preferentemente superior a aproximadamente 40°C, más preferentemente superior a 45°C, y lo más preferentemente superior a aproximadamente 55°C.

- 20  
25
- Los excipientes proteicos ejemplares incluyen albúminas tales como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, hemoglobina, y similares. Los aminoácidos adecuados (fuera de los péptidos de dileucilo de la invención), que también pueden funcionar con una capacidad de tamponación incluyen la alanina, la glicina, la arginina, la betaína, la histidina, el ácido glutámico, el ácido aspártico, la cisteína, la lisina, la leucina, la isoleucina, la valina, la metionina, la fenilalanina, el aspartamo, la tirosina, el triptófano, y similares. Son preferentes los aminoácidos y los polipéptidos que funcionan como agentes de dispersión. Los aminoácidos que se encuentran en esta categoría incluyen los aminoácidos hidrófobos como la leucina, la valina, la isoleucina, el triptófano, la alanina, la metionina, la fenilalanina, la tirosina, la histidina, y la prolina. Los excipientes peptídicos que mejoran la dispersibilidad incluyen dímeros, trímeros, tetrámeros, y pentámeros que comprenden uno o más componentes de aminoácidos hidrófobos tales como los descritos anteriormente.

- 30
- Los excipientes de hidratos de carbono adecuados para ser utilizados en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol de xilitol (glucitol), sorbitol de piranosilo, mioinositol y similares.

- 35
- La formulación farmacéutica también puede incluir un tampón o un agente de regulación del pH, normalmente una sal preparada a partir de un ácido o una base orgánicos. Los tampones representativos incluyen sales de ácidos orgánicos de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, o ácido ftálico, Tris, clorhidrato de trometamina, o tampones de fosfato.

- La formulación farmacéutica también puede incluir excipientes/aditivos poliméricos, por ejemplo, polivinilpirolidonas, celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, ficoles (un azúcar polimérico), hidroxietil almidón, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-p-ciclodextrina y sulfobutileter- $\beta$ -ciclodextrina), polietilenglicoles, y pectina.

- 40  
45
- La formulación farmacéutica puede incluir, además, agentes aromatizantes, agentes encubridores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), ésteres de sorbitano, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otros fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol), y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes adecuados tales). Se enumeran otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para ser utilizados en las composiciones según la invención en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey, EE. UU. (1998).

- 50  
55
- "Diámetro medio de masa" o "MMD" es una medida del tamaño medio de las partículas, dado que los polvos de la invención son polidispersos generalmente (es decir, consisten en una gama de tamaños de partículas). Según se informa en el presente documento, los valores de MMD se determinan mediante sedimentación centrífuga, aunque se puede utilizar cualquier número de técnicas empleadas habitualmente para medir el tamaño medio de las partículas. "Diámetro aerodinámico medio de masa" o "MMAD" es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula dispersa. Se utiliza el diámetro aerodinámico para describir un polvo pulverizado en forma de aerosol en términos de su comportamiento de asentamiento, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de asentamiento, generalmente en aire, que la partícula. El diámetro aerodinámico abarca la forma de la partícula, la densidad y el tamaño físico de una partícula. Según se utiliza en el presente documento, MMAD hace referencia al punto medio o mediana de la distribución de tamaños de partículas aerodinámicas de un polvo pulverizado en forma de aerosol determinada por un impacto en cascada.



5 En una versión, la formulación en polvo para ser utilizada en la presente invención incluye un polvo seco que tiene un tamaño de partículas seleccionado para permitir la penetración en los alveolos de los pulmones, es decir, un diámetro medio de masa (MMD) preferentemente de 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 7,5  $\mu\text{m}$ , y lo más preferentemente inferior a 5  $\mu\text{m}$ , y encontrándose normalmente en el intervalo de 0,1  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro. La eficacia de la dosis administrada (DDE) de estos polvos puede ser superior al 30%, más preferentemente superior al 40%, más preferentemente superior al 50%, y lo más preferentemente superior al 60% y la distribución de tamaños de partículas de aerosol tiene un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de aproximadamente 1,0 – 5,0  $\mu\text{m}$ , normalmente un MMAD de 1,5 – 4,5  $\mu\text{m}$ , y preferentemente un MMAD de 1,5 – 4,0  $\mu\text{m}$ . Estos polvos secos tienen un contenido en humedad inferior a aproximadamente un 10% en peso, normalmente inferior a aproximadamente un 5% en peso, y preferentemente inferior a aproximadamente un 3% en peso. Se describen tales polvos en los documentos WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419, y WO 99/16422.

15 Aunque se ha descrito la presente invención con bastante detalle con respecto a ciertas versiones preferentes de la misma, son posibles otras versiones, y serán evidentes para los expertos en la técnica alteraciones, permutaciones y equivalentes de la versión mostrada tras una lectura de la memoria y un estudio de los dibujos. Por ejemplo, se pueden invertir los componentes cooperantes o pueden ser proporcionados en número mayor o menor. Además, se pueden combinar las diversas características de las versiones del presente documento de diversas formas para proporcionar versiones adicionales de la presente invención. Además, se ha utilizado cierta terminología con fines descriptivos y de claridad, y no para limitar la presente invención. Por lo tanto, ninguna reivindicación adjunta debería estar limitada a la descripción de las versiones preferentes contenidas en el presente documento y debería incluir todas las alteraciones, permutaciones, y equivalentes tales que se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un aparato (100) de pulverización en forma de aerosol manual que tiene un alojamiento (105) que define una cámara (110) que tiene una pluralidad de entradas (115) de aire, estando dimensionada la cámara (110) para recibir un receptáculo (125) que contiene una formulación farmacéutica que puede ser pulverizada en forma de aerosol, **caracterizado** el aparato **por**:
  - una protección (170) que cubre al menos una de las entradas (115) de aire, pero no todas, por lo que la protección (170) evita el bloqueo de la al menos una entrada (115) de aire por un usuario que sujeta el aparato (100); y
  - 10 una sección extrema (140) asociada con el alojamiento (105), estando dimensionada y formada la sección extrema (140) para ser recibida en la boca o nariz de un usuario, de forma que el usuario pueda inhalar a través de la sección extrema (140) para inhalar una formulación farmacéutica pulverizada en forma de aerosol que ha salido del receptáculo (125).
- 15 2. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que la protección (170) es una porción de la sección extrema (140).
3. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que la sección extrema (140) está conectada de forma separable al alojamiento (105) y en el que la sección extrema (140) puede ser retirada del alojamiento (105) para proporcionar un acceso a la cámara (110).
4. Un aparato (100) según la reivindicación 3, en el que la protección (170) es una porción de la sección extrema (140).
- 20 5. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que la protección (170) comprende al menos dos porciones (175) de cubierta, cubriendo cada porción de cubierta al menos una entrada (115).
6. Un aparato (100) según la reivindicación 5, en el que hay dos porciones (175) de cubierta y en el que las dos porciones de cubierta son diametralmente opuestas.
- 25 7. Un aparato (100) según la reivindicación 5, en el que las al menos dos porciones (175) de cubierta están separadas por porciones abiertas (180).
8. Un aparato (100) según la reivindicación 7, en el que las porciones abiertas (180) proporcionan un acceso directo a al menos una entrada (115).
9. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que la protección (170) se extiende de forma longitudinal a lo largo del aparato (100).
- 30 10. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que el receptáculo (125) es una cápsula y comprende, además, un mecanismo (250) de perforación en el alojamiento (105) para crear una o más aberturas (130) en la cápsula.
11. Un aparato (100) según la reivindicación 10, en el que el mecanismo (250) de perforación está adaptado para perforar únicamente un extremo de la cápsula.
- 35 12. Un aparato (100) según la reivindicación 10, en el que la cámara (110) es alargada y en el que se recibe la cápsula en sentido longitudinal en el interior de la cámara alargada (110).
13. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que la entrada (115) está formada para crear un flujo turbulento de aire en el interior de la cámara (110).
- 40 14. Un aparato (100) según la reivindicación 5, en el que hay cuatro porciones (175) de cubierta situadas entre cuatro porciones abiertas (180).
15. Un aparato (100) según la reivindicación 10, en el que el mecanismo de perforación comprende un miembro (280) de asiento.
16. Un aparato (100) según la reivindicación 15, en el que el miembro (280) de asiento comprende una superficie (300) de asiento que está formada para coincidir generalmente con la forma del receptáculo (125).
- 45 17. Un aparato (100) según la reivindicación 1, en el que la sección extrema (140) comprende una separación (150, 215) con forma de cúpula.

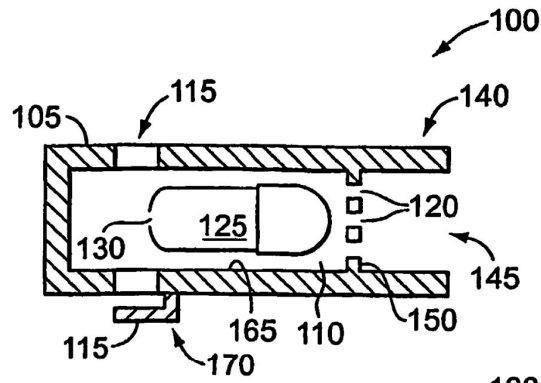


FIG. 1A

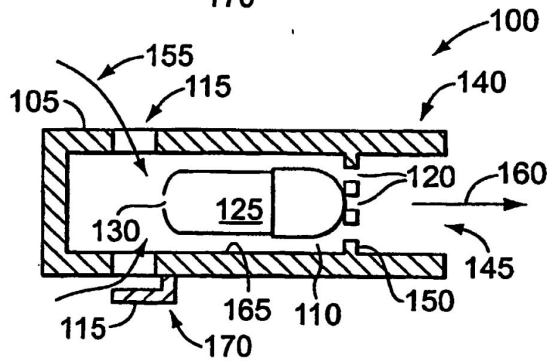


FIG. 1B

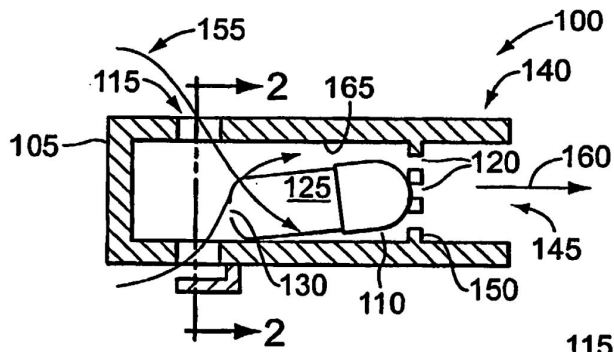
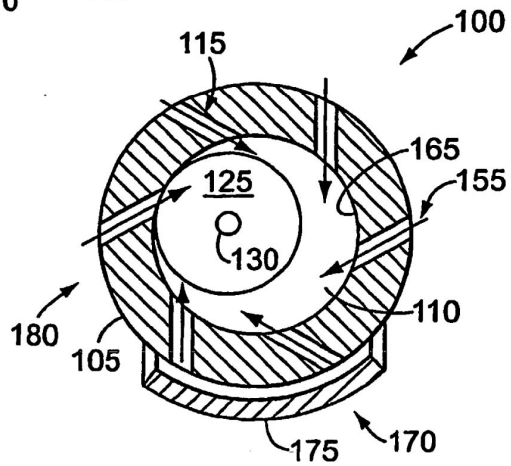


FIG. 1C

FIG. 2



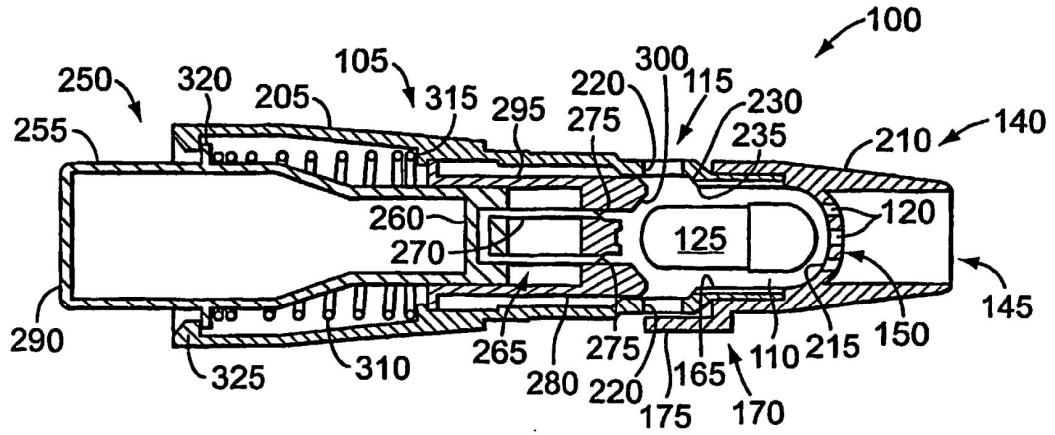


FIG. 3A

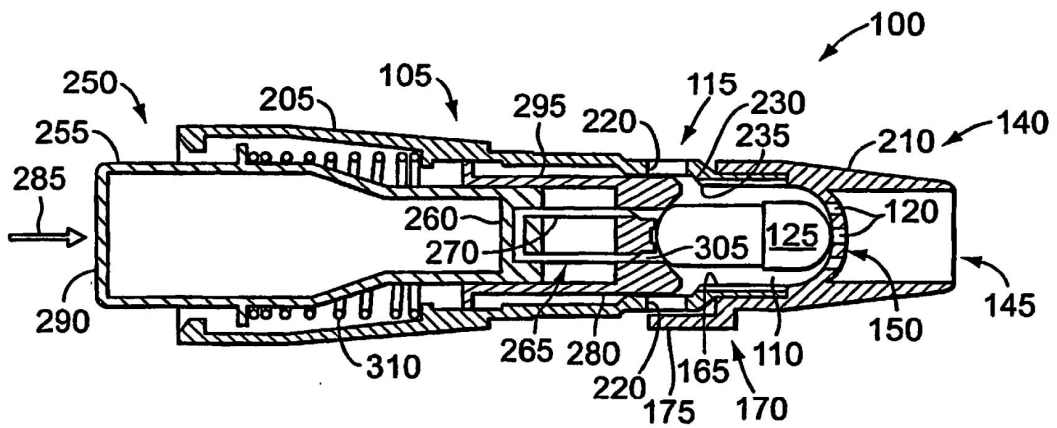


FIG. 3B

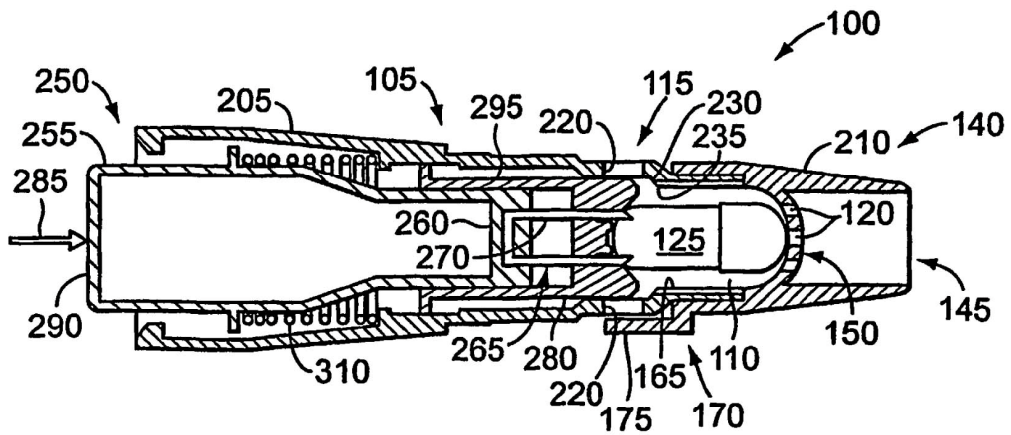


FIG. 3C

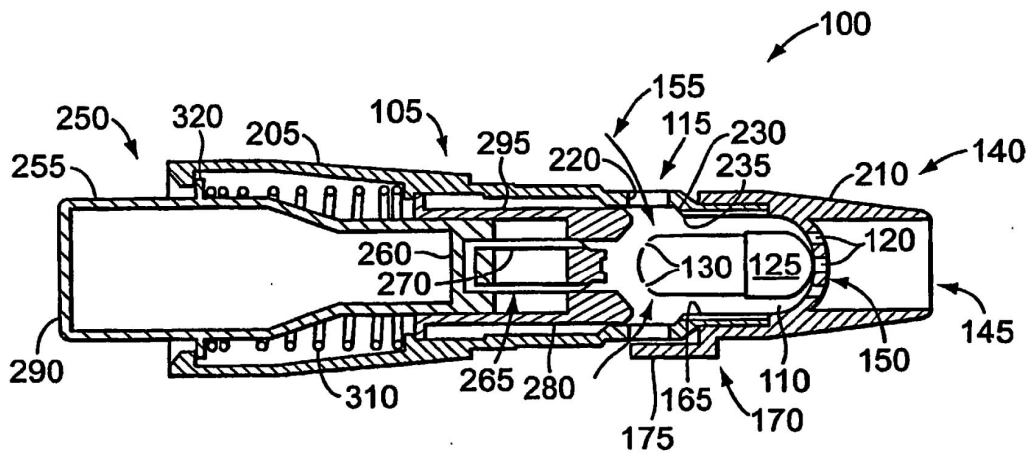


FIG. 3D

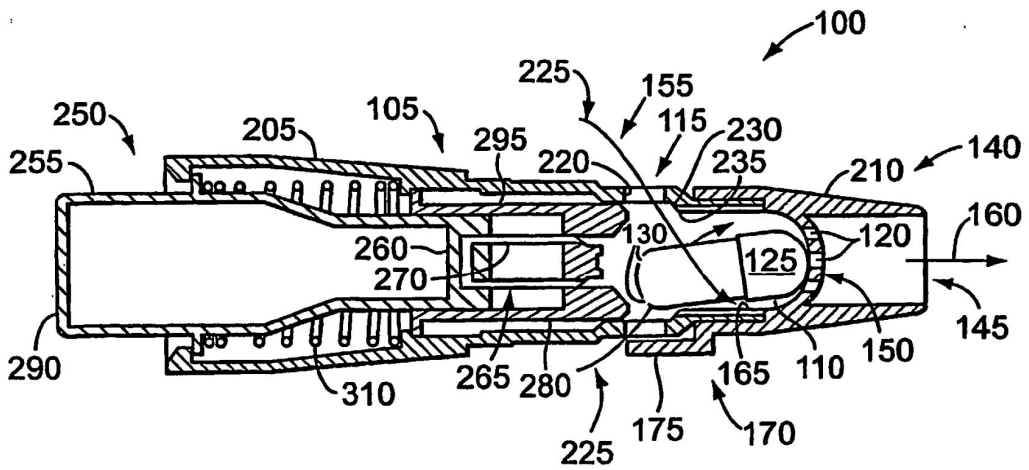


FIG. 3E

FIG. 4

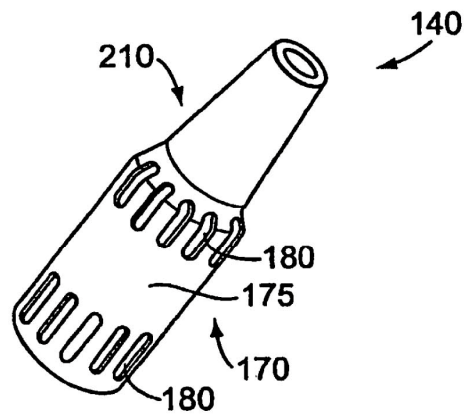
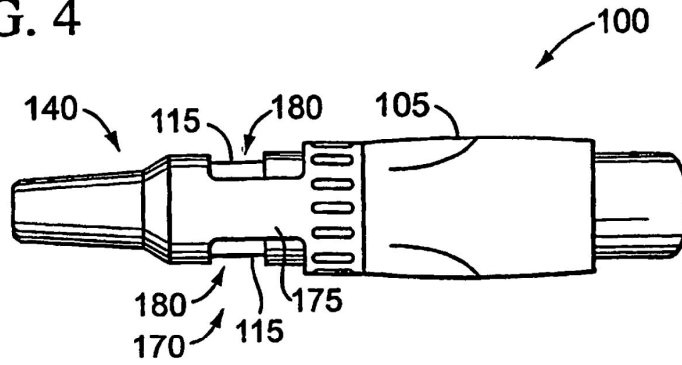


FIG. 5

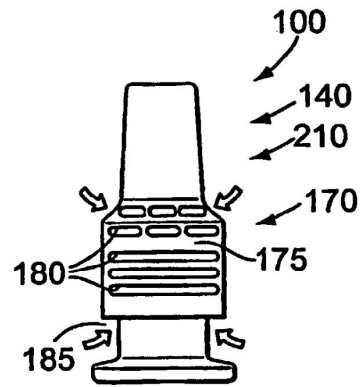


FIG. 6

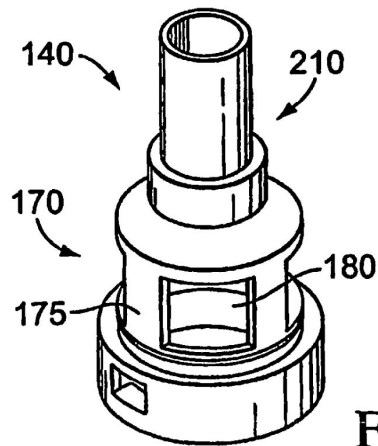


FIG. 7