(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 457 228**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010** **E 10744882 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014** **EP 2459259**

(54) Título: **Contador de dosis para un inhalador de dosis medida**

(30) Prioridad:

30.07.2009 US 229830 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2014

(73) Titular/es:

IVAX INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
Computerweg 10
3542 DR Utrecht, NL

(72) Inventor/es:

KAAR, SIMON G.;
KARG, JEFFREY A;
JOHNSON, TIMOTHY NORMAN y
USCHOLD, ROBERT CHARLES

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 457 228 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

Contador de dosis para un inhalador de dosis medida

Campo de la Invención

Esta invención trata de un contador de dosis adecuado para ser incluido en un inhalador de dosis medida. La invención trata también de un inhalador de dosis medida que incluye el contador de dosis y de un método para contar las dosis suministradas por un inhalador de dosis medida.

Antecedentes de la Invención

Los inhaladores de dosis medida incluyen los inhaladores de dosis medida presurizados (tanto del tipo operable manualmente como del activado por la respiración) y los inhaladores de polvo seco. Tales inhaladores de dosis medida comprenden típicamente un envase que contiene el medicamento y un cuerpo actuador que tiene una salida de suministro del medicamento. El envase que contiene el medicamento puede ser un envase metálico presurizado que contiene una mezcla de drogas activas y propelente. Tales envases metálicos están compuestos normalmente de un envase de aluminio fabricado por estampado profundo que tiene un casquillo embutido que soporta un conjunto de válvula dosificadora. El conjunto de válvula dosificadora está provisto con un vástago protuberante de la válvula que, durante el uso, está introducido con un ajuste a presión en el denominado “bloque del vástago” del cuerpo.

Para hacer funcionar el inhalador convencional operado manualmente, el usuario aplica una fuerza de compresión en el extremo cerrado del envase. Los componentes internos del conjunto de válvula dosificadora están presionados mediante un muelle de manera que se necesita una fuerza de compresión de entre 15 N y 30 N para activar el dispositivo. En respuesta a esta fuerza de compresión, el envase se mueve axialmente con respecto al vástago de la válvula una distancia que varía entre aproximadamente 2 mm y 4 mm. Este grado de movimiento axial es suficiente para activar la válvula dosificadora y hace que una cantidad medida de la droga y del propelente sea expedida a través del vástago de la válvula. Esta es a continuación liberada en la pieza de la boca a través de una boquilla en el bloque del vástago. Un usuario que en este punto inhala a través de la salida de suministro del medicamento del dispositivo recibirá de esta manera una dosis de la droga.

Los inhaladores de dosis medida que se han descrito anteriormente administran una dosis calibrada del medicamento siempre que sea necesario, lo que es particularmente útil para usuarios con dificultades respiratorias que se manifiestan repentinamente. Tal ha sido el éxito de estos dispositivos que se utilizan en la actualidad en todo el mundo.

Un desarrollo más reciente es el denominado inhalador de dosis medida activado por la respiración, que suministra una dosis de droga a través de una pieza para la boca en respuesta a una inhalación del usuario. Este tipo de dispositivo es particularmente conveniente en circunstancias en las que la coordinación entre la inhalación del usuario y la presión manual sobre el envase del aerosol no es perfecta. Por ejemplo, los niños a veces no tienen la coordinación necesaria para conseguir una autoadministración efectiva, y, en momentos de respiración difícil, los usuarios adultos pueden experimentar también una coordinación pobre.

Una de las desventajas de la autoadministración desde un inhalador, tanto operado manualmente como activado mediante la respiración, es que a menudo los usuarios experimentan dificultades para determinar cuando está a punto de agotarse la carga del envase contenedor del medicamento, ya que el contenido de medicamento de reserva es normalmente invisible para el usuario. Con envases de aerosol, una parte de las razones de esta dificultad es que debe quedar un remanente de propelente en el envase incluso cuando el suministro de droga está prácticamente agotado. Alternativamente, el estado de casi agotado puede ocasionar una sobredosis de droga en relación al propelente. Así, se crea la ilusión de que el inhalador es capaz aún de proporcionar dosis útiles de medicamento simplemente porque el envase contiene líquido. Esto es potencialmente peligroso para el usuario ya que la dosis resulta poco fiable y porque pocos usuarios llevan habitualmente un dispositivo de repuesto. Muchos usuarios tienen varios inhaladores diferentes para el tratamiento de una variedad de condiciones. Otros mantiene inhaladores en una serie de localizaciones diferentes como por ejemplo en el colegio, en casa, en el trabajo, etc. En estas circunstancias es particularmente difícil para el usuario mantener registro del grado de uso extraído de cada aparato inhalador individual.

El documento WO 98/28033 describe un contador de dosis adecuado para ser utilizado con los inhaladores de dosis medida descritos anteriormente. El contador de dosis permite a los usuarios estimar cuántas dosis pueden quedar en un envase opaco. Tal contador puede proporcionar una señal de alarma cuando el inhalador se está agotando, de manera que se puedan tomar medidas apropiadas para evitar quedarse sin medicación. Más aún, dado que el contador de dosis tiene una resolución de conteo de una dosis, puede ser utilizado para vigilar el cumplimiento, tanto bajo la supervisión hospitalaria como por los padres y profesores que vigilan el cumplimiento de los niños a su cargo. Más aún, hay requisitos legales en una serie de países para que los inhaladores de dosis medida tengan un contador de dosis.

Las Figuras 1 a 3, que se copian aquí del documento WO 98/28033, muestran la parte inferior de un inhalador de dosis medida. El inhalador comprende un cuerpo 2 que tiene una salida de suministro de la droga 4. Un envase de aerosol 6 se extiende hacia el interior de la parte inferior del cuerpo 2. El envase de aerosol 6 está compuesto de un envase de aluminio 8 fabricado por estampado profundo, al que se une un casquillo 10 mediante embutido.

La tapa 10 lleva un conjunto de válvula dosificadora que tiene un vástago de la válvula protuberante 12, el extremo del cual es recibido mediante un ajuste por presión en un bloque del vástago 14 del cuerpo 2. El bloque del vástago 14 tiene una boquilla 16 que comunica con una salida para el suministro de la droga 4 de manera que, cuando se actúa sobre el conjunto de válvula dosificadora, una carga de la droga es emitida a través de la boquilla 16 hacia la salida de suministro de la droga 4. La actuación sobre el conjunto de válvula dosificadora se efectúa provocando un movimiento hacia abajo del envase de aerosol 6 en relación con el cuerpo 2. Esto se puede conseguir mediante la presión manual ejercida por el usuario contra la base (no mostrada) del envase de aerosol 6 boca abajo, o mediante una depresión automática del envase de aerosol 6 en respuesta a una inhalación del usuario en inhaladores del tipo activado por la respiración. El mecanismo de activación no forma parte del documento WO 98/28033 ni de la invención presente, y no se describirá con mayor detalle. Un usuario que inhale a través de la salida de suministro de droga 4 cuando el envase de aerosol 6 es presionado recibirá una dosis medida de la droga.

En referencia a las Figuras, un mecanismo de contador 18 incluye un eje actuador 20 moldeado de un material plástico, como por ejemplo nylon, teniendo el eje actuador 20 una protuberancia 22 formada íntegramente en su base. La parte inferior de la protuberancia 22 está realizada con un orificio ciego que recibe un muelle de compresión 24 montado en una espiga vertical 26 formada en un elemento inferior del bastidor del contador.

Un actuador 28 para accionar un engranaje giratorio en forma de rueda dentada de trinquete 30 está moldeada íntegramente con la protuberancia 22 del eje actuador 20, y comprende un elemento de gancho transversal montado entre dos brazos (de los cuales solamente uno es visible en la Figura 2), cuyas bases están unidas a la protuberancia 22. El gancho transversal está dimensionado y orientado para engranar con los dientes de trinquete 32 formados alrededor del perímetro de la rueda dentada de trinquete 30 para girar en la dirección de avance.

La rueda dentada de trinquete 30 está moldeada íntegramente con un primer eje hueco 34 que está soportado de manera giratoria en un primer husillo 36 que se proyecta trasversalmente desde un subelemento del bastidor 38. El subelemento del bastidor 38 tiene también un segundo husillo 40 que se proyecta transversalmente desde el mismo en el que un segundo eje hueco 42 está soportado de manera giratoria. Una cinta flexible 44 está enrollada alrededor del segundo eje hueco 42 que sirve como carrete de suministro y pasa al primer eje hueco 34 que sirve como carrete receptor (bobina de almacenamiento). Una placa guía 46 que forma parte del subelemento del bastidor 38 ayuda a guiar la cinta 44 en un paso suave desde el carrete de suministro hasta el carrete receptor. La superficie de la cinta 44 está marcada con una serie de números descendentes que denotan el número de dosis que quedan en el envase de aerosol. Típicamente, la cuenta empieza en 200 y las marcas sucesivas en la cinta descienden de uno en uno. Las marcas en la cinta actual descienden de dos en dos. El espacio entre marcas sucesivas coincide con el movimiento indexado de la rueda dentada de trinquete 30 de manera que un número nuevo aparece en una ventana 48 provista en el cuerpo 2 para cada activación sucesiva.

La rueda dentada de trinquete 30 y el primer eje hueco 34 formados íntegramente están limitados con respecto a la rotación inversa mediante un embrague de muelle arrollado 50 que rodea el eje hueco 34 en el extremo del mismo alejado de la rueda dentada de trinquete 30. Un extremo (no mostrado) del embrague de muelle arrollado 50 está inmovilizado contra el bastidor del contador. Las espiras del embrague de muelle arrollado 50 están orientadas de manera las espiras del muelle no ofrecen resistencia a la rotación del primer eje hueco 34 en el sentido de avance. Sin embargo la rotación inversa del eje hueco 34 actúa de manera que las espiras del muelle se aprietan alrededor del mismo, causando de esta manera que el primer eje hueco 34 se frene contra la superficie interior del embrague de muelle arrollado 50 y así se impida la rotación inversa.

La Figura 3 muestra una vista con mayor detalle de los elementos principales del contador de dosis 18. Se puede apreciar que el impulsor 28 comprende el gancho transversal 52 montado entre un par de brazos 54, 46 que están unidos en su base mediante una traviesa. La traviesa está conectada a la protuberancia 22 del eje actuador 20. Un conjunto combinado de actuador y impulsor puede estar fabricado íntegramente en un material plástico, por ejemplo nylon. Durante el uso del contador de dosis 18, la presión sobre el envase 6 hace que el casquillo 10 engrane con el eje actuador 20, lo que mueve el eje actuador 20 hacia abajo contra el muelle de compresión 24. El gancho transversal 52, a su vez, engrana con los dientes de trinquete 32 de la rueda dentada de trinquete 20 que está montada sobre el eje hueco 34 sirviendo como carrete receptor de la pantalla de cinta flexible 44. En el extremo del eje hueco 34 alejado de la rueda dentada de trinquete 30 se encuentra el embrague 50 que sirve para impedir la rotación inversa del eje 34 y prevenir así que la cinta contadora 44 se mueva al revés.

La superficie de control 58 está descrita en la Figura 3 como un elemento transparente de manera que los mecanismos del contador de dosis puedan ser vistos más claramente. La superficie de control 58 se extiende paralela a la dirección de desplazamiento del eje actuador 20 y está situada adyacente a la rueda dentada de trinquete 30 en una posición que marca una proyección cordal a través de una de las caras de la rueda. Uno de los brazos de soporte 56 del impulsor 28 está en contacto deslizante con la superficie de control 58. Este contacto deslizante sirve para inhibir la tendencia natural del impulsor 28 a flexionarse radialmente hacia adentro en dirección

al eje de rotación de la rueda dentada de trinquete 30. Previniendo tal flexión radial hacia adentro, la superficie de control 58 limita el engrane y desengrane del impulsor 28 con la rueda dentada de trinquete 30 de manera que la distancia que gira la rueda dentada de trinquete 30 está limitada a un paso de un diente. Esta condición se observa independientemente de la extensión del desplazamiento lineal, o carrera, del eje actuador 20.

La Figura 4 es una vista esquemática de una disposición alternativa para la rueda dentada de trinquete y el impulsor utilizado en el contador de dosis 18 descrito en el documento WO 98/28033. La disposición alternativa utiliza un impulsor oscilante 28 que actúa en el sentido de tracción para girar la rueda dentada de trinquete 30 en la dirección indicada por la flecha 31. Una uñeta fija 60 actúa para prevenir la rotación inversa de la rueda dentada de trinquete 30 mediante el engranaje contra el lado posterior 62 del diente de trinquete 32. Sin embargo, en la rotación hacia delante de la rueda dentada de trinquete 30 en el sentido de la flecha 31, la uñeta fija 60 es capaz de deformarse radialmente hacia fuera, empujado por el lado anterior 63 del diente de trinquete 32.

En esta disposición, si la rueda dentada de trinquete 30 es girada más del paso de un diente único pero menos del paso de dos dientes para cada movimiento oscilante del impulsor 28, hay un grado de rotación inversa hasta que la uñeta 60 queda encajada en el lado posterior 62 (opuesto al lado anterior 63) de un diente de trinquete 32. Así, la rotación de la rueda dentada de trinquete 30 puede ser descrita como “pautada”.

Los componentes de inhaladores de dosis medida se fabrican con unas especificaciones técnicas elevadas. Sin embargo, las variaciones inevitables en las tolerancias de los componentes pueden, en algunas circunstancia, provocar fallos del contador de dosis del tipo descrito en el documento WO 98/28033. En un modo de fallo conocido, el desplazamiento alternativo del envase es insuficiente para completar el incremento del contador de dosis. Esto puede originar defectos de contaje, en particular cuando la rotación de la rueda dentada de trinquete es pautada, tal como se ilustra en la Figura 4.

Otros problemas se relacionan en particular con los inhaladores de dosis medida operados manualmente. En este tipo de inhalador, no se puede asegurar que el usuario accione de manera repetida el inhalador con un movimiento alternativo completo del envase. Por el contrario, el usuario puede en algunas ocasiones liberar el envase inmediatamente después del “punto de disparo” de la válvula dosificadora, es decir el punto en el desplazamiento en el que el medicamento es suministrado. Este desplazamiento acortado del envase que debe incrementar el contador de dosis puede exagerar el problema descrito anteriormente.

El documento WO2006110080 describe un contador de inhalador que comprende un alojamiento del contador, un brazo de balancín con un trinquete, estando el brazo de balancín soportado de manera pivotante en el alojamiento y dispuesto para realizar un movimiento de balancín en respuesta a una movimiento de actuación lineal, un muelle de retorno para reiniciar el brazo de balancín, una rueda de trinquete que engrana con el trinquete para convertir el movimiento del brazo de balancín en un movimiento de giro incremental de un dispositivo de eje que avanza unos medios indicadores, comprendiendo además el dispositivo de eje unos medios de prevención de la rotación inversa en la forma de un freno de fricción presionado mediante un muelle y un engranaje de arrastre, comprendiendo los medios indicadores índices giratorios con dientes que engranan con el engranaje de arrastre y una escala estacionaria.

El documento GB2320489 describe un contador de dosis para un inhalador de dosis medida que comprende medios de actuación, medios conductores para accionar un engranaje giratorio en forma de pasos en respuesta al desplazamiento de dichos medios actuadores, comprendiendo dicho engranaje giratorio una rueda que tiene una pluralidad de dientes de trinquete (no mostrados) alrededor de su periferia. Hay provisto medios para prevenir la rotación inversa del engranaje giratorio. Una cinta flexible está provista con una serie visibles de dígitos que se incrementan sobre su superficie que indican el número de dosis de medicamento que restan en el inhalador. La cinta avanza un dígito sencillo en respuesta a cada paso del movimiento de rotación paso a paso del engranaje giratorio. Una superficie de control regula la posición de engrane y desengrane entre los medios conductores y el engranaje giratorio.

Existe una necesidad en el campo técnico, por lo tanto, de un contador de dosis con una tasa de fallo reducida. Existe una necesidad particular para tal contador de dosis que pueda ser fabricado eficientemente e incorporado en los inhaladores de dosis medida conocidos.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención presente se provee un contador de dosis para contar las dosis de medicamento dispensadas por, o que restan de, un inhalador de dosis medida, comprendiendo el contador de dosis:

un rueda de engranaje montada de manera giratoria que tiene una disposición circular de dientes de trinquete que definen un círculo raíz;

un indicador acoplado a la rueda dentada, teniendo el indicador una serie visible de índices de contaje de dosis que se pueden ordenar en respuesta al movimiento giratorio de la rueda dentada; y

un mecanismo actuador que tiene un impulsor para accionar de manera giratoria la rueda dentada en respuesta a una acción dispensadora de una dosis de medicamento, estando el impulsor dispuesto para engranar con los dientes de trinquete de la rueda dentada,

en el que el mecanismo actuador comprende un eje actuador montado para adquirir un movimiento lineal en respuesta a un suministro de una dosis de medicamento y un brazo de interacción montado de manera pivotante sobre el eje actuador y que soporta el impulsor, estando configurados el eje actuador y el brazo de interacción de manera que, durante el uso del contador de dosis para contar una dosis dispensada, el recorrido del impulsor a lo largo del círculo raíz de la rueda dentada excede el desplazamiento lineal correspondiente del eje actuador.

El contador de la invención presente provee así un mecanismo actuador que es capaz de amplificar el desplazamiento lineal del eje actuador. Esto es, la longitud del desplazamiento del impulsor a lo largo de círculo raíz es mayor que la longitud de desplazamiento del eje actuador.

El desplazamiento incrementado del impulsor puede ser suficiente para que el contador de dosis se incremente de manera fiable, incluso cuando el envase de medicamento es liberado por el usuario inmediatamente después del punto de disparo, e incluso cuando hay un gran grado de variación acumulada, o tolerancia acumulada, en los componentes del inhalador. De esta manera se puede evitar el error en el contaje o la ausencia de contaje de dosis, lo que a su vez reduce significativamente la tasa de fallo del contador de dosis. Los contadores de dosis del tipo descrito en el documento WO 98/28033 se han encontrado especialmente adecuados para ser modificados de acuerdo con los principios de la invención presente.

Durante la operación del contador de dosis, se requiere un pequeño incremento en la fuerza de accionamiento en comparación con los contadores de dosis del tipo descrito en el documento WO 98/28033. Para un inhalador de dosis medida que comprende un envase de medicamento presurizado, este incremento en la fuerza de accionamiento generalmente resulta insignificante en comparación con la fuerza requerida para vencer el muelle de la válvula interna del envase.

La palanca de transmisión puede estar dispuesta de manera que el desplazamiento del impulsor a lo largo de circulo raíz sea al menos 1,1 veces, preferiblemente al menos 1,15 veces, y más preferiblemente al menos 1,2 veces, el desplazamiento lineal del eje actuador. De esta manera, se consigue una amplificación significativa del desplazamiento de entrada.

El montaje pivotante del brazo de interacción con el eje actuador puede ser realizado de una o varias formas diferentes. El brazo de interacción puede ser un componente separado que está montado de manera giratoria con el brazo de interacción, por ejemplo en un primer extremo (proximal) del brazo de interacción. Alternativamente el brazo de interacción puede estar formado íntegramente con al menos una parte del eje actuador, y el montaje pivotante proporcionado por alguna forma de elemento flexible, como por ejemplo una bisagra libre. En algunos ejemplos una parte del eje actuador puede estar realizado simplemente con resiliencia suficiente para permitir su flexión.

En realizaciones del contador de dosis el movimiento lineal del eje actuador define una dirección longitudinal, cuya dirección puede ser paralela al eje el envase de medicamento con el que se usa el contador de dosis. Tal como se usa aquí los términos “parte superior” y “parte inferior” se refieren a parte de los elementos dispuestos en extremos opuestos en la dirección longitudinal. El contador de dosis puede estar dispuesto de manera que el eje actuador esté separado de la rueda dentada en la dirección lateral, cuya dirección es perpendicular a la dirección longitudinal. Los ejes de giro de la rueda dentada y del eje pivotante del brazo de interacción pueden ser paralelos entre sí y pueden ser cada uno de ellos perpendicular tanto a la dirección longitudinal como lateral.

El eje actuador puede estar dispuesto tanto para un desplazamiento hacia abajo como para un desplazamiento hacia arriba en respuesta a cada acción de dispensado de una dosis de medicamento, esto es para un movimiento alternativo. En este caso, el contador de dosis puede ser activado tanto en el desplazamiento hacia abajo como hacia arriba del eje actuador. El contador de dosis está dispuesto preferiblemente de manera que, durante el uso, el impulsor llegue a engranar con los dientes de trinquete de la rueda dentada en una parte superior o en una parte inferior de la rueda dentada. El impulsor gira entonces la rueda dentada cuando el eje actuador se mueve en la dirección longitudinal para incrementar de esta manera el contador de dosis.

Durante el uso del contador de dosis, el eje actuador se puede mover en una dirección longitudinal y el brazo de interacción puede pivotar a medida que el impulsor se desplaza a lo largo del círculo raíz de la rueda dentada, de manera que la separación lateral entre el impulsor y el eje de pivote del brazo de interacción disminuya.

El contador de dosis puede estar dispuesto de manera que, durante el uso, en el punto en que el impulsor comienza a accionar el diente de trinquete de la rueda dentada, una línea imaginaria que une el impulsor y el eje de pivote del brazo de interacción define una cuerda del círculo raíz. La cuerda puede definir un segmento que tiene al menos un 5 %, preferiblemente al menos un 8 %, y más preferiblemente al menos un 10 % del área del círculo raíz. De esta manera, a medida que el eje actuador se mueve longitudinalmente, el impulsor es conducido alrededor de la rueda dentada siguiendo un recorrido que es mayor que el recorrido seguido por el eje actuador.

El contador de dosis puede estar dispuesto de manera que el brazo de interacción tenga una forma o esté configurado para prevenir el engrane de la rueda dentada con el brazo de interacción excepto por el impulsor, dispuesto típicamente en el segundo extremo (distal). Por ejemplo, el brazo de interacción puede no ser recto, incluyendo una curva, o una parte del brazo de interacción entre los extremos proximal y distal puede estar separado de la rueda dentada en una dirección del eje de rotación de la rueda dentada.

Al menos uno del eje actuador o del brazo de interacción puede estar deformado de manera resiliente hacia una posición de inicio, siendo el eje actuador y / o el brazo de interacción desplazables contra la deformación resiliente para actuar el contador de dosis. Cada deformación resiliente puede estar provista por al menos uno de: un muelle de lengüeta separado, un muelle de lengüeta formado íntegramente, un muelle de compresión o un muelle de torsión.

El contador de dosis puede estar provisto con medios para prevenir la rotación inversa de la rueda dentada, como por ejemplo una uñeta dispuesta para engranar con los dientes de trinquete de la rueda dentada. Estos medios pueden proporcionar una rotación paso a paso de la rueda dentada.

El impulsor puede ser soportado por el segundo extremo (distal) del brazo de interacción y preferiblemente comprende una uñeta conducida por el trinquete. Una superficie de control puede estar dispuesta para regular la posición de engrane y desengrane entre el impulsor y la rueda dentada.

El indicador puede comprender una cinta flexible dispuesta entre un carrete indexado y una carrete de almacenamiento. Los índices de contaje de dosis del indicador pueden incluir un único índice para mostrar que han sido dispensada todas y cada una de las dosis. El indicador de contaje de dosis puede comprender al menos 50 índices de contaje de dosis únicos representativos de un número de dosis suministradas por, o que restan en, el inhalador.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se provee un inhalador de dosis medida que comprende:

un envase de medicamento;

un cuerpo actuador para recibir el envase y que tiene una salida para el suministro del medicamento; y

el contador de dosis rescrito más arriba.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se provee un método para contar dosis dispensadas de, o que restan en, un inhalador de dosis medida, comprendiendo el contador de dosis:

una rueda dentada montada de manera giratoria que tiene una disposición circular de dientes de trinquete que definen un círculo raíz;

un indicador acoplado a la rueda dentada, teniendo el indicador una serie visible de índices de contaje de dosis que se puede indexar en respuesta al movimiento giratorio de la rueda dentada; y

un mecanismo actuador que comprende un eje actuador y un brazo de interacción montado de manera pivotante sobre el eje actuador, llevando el brazo de interacción un impulsor para accionar de manera giratoria la rueda dentada,

comprendiendo el método presionar un envase de medicamento para dispensar una dosis de medicamento y en engranar y desplazar linealmente el eje actuador, causando el desplazamiento del eje actuador que el impulsor engrane con el diente de trinquete de la rueda dentada para girar de esta manera la rueda de trinquete,

en el que el desplazamiento del impulsor a lo largo del círculo raíz de la rueda dentada excede el desplazamiento lineal correspondiente del eje actuador.

El tercer aspecto de la invención se corresponde con el uso del contador de dosis del inhalador de dosis medida descrito anteriormente. Como tal, el método puede incluir utilizar cualquiera de las características del contador de dosis descrito anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

La invención presente será descrita a continuación, únicamente a modo de ejemplo, mediante referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

Las Figuras 1 a 4 son vistas de un contador de dosis para un inhalador de dosis medida de acuerdo con el documento de la técnica anterior WO 98/28033;

La Figura 5 es una vista esquemática del contador de dosis de acuerdo con la invención presente;

Las Figuras 6a y 6b son vistas de secciones esquemáticas del contador de dosis mostrado en la Figura 5 para ser utilizadas en la explicación de su operación;

Las Figuras 7a y 7b son diagramas para ser utilizados para explicar el principio de operación del contador de dosis mostrado en la Figura 5;

Las Figuras 8a a 8c son representaciones gráficas del desplazamiento del envase de medicamento durante la actuación de tres inhaladores de dosis medida; y

La Figura 9 es una vista de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la invención.

Descripción detallada

Los contadores de dosis de la invención presente se basan en el mostrado en las Figuras 1 a 4 y descrito anteriormente aquí, excepto porque el mecanismo actuador está modificado. Así, la invención provee generalmente un contador de dosis que comprende una rueda dentada montada de manera giratoria que tiene una disposición circular de dientes de trinquete y un indicador acoplado a la rueda dentada. El indicador tiene una serie visible de índices de contaje de dosis que se pueden indexar en respuesta al movimiento giratorio de la rueda dentada. El contador de dosis comprende también un mecanismo actuador que tiene un impulsor para accionar de manera giratoria la rueda dentada en respuesta a un suministro de una dosis de medicamento, estando el impulsor dispuesto para engranar con los dientes de trinquete de la rueda dentada. De acuerdo con la invención, el mecanismo actuador comprende un eje actuador montado para el movimiento lineal alternativo y un brazo de interacción montado de manera pivotante sobre el eje actuador y que soporta el impulsor. El eje actuador y el brazo de interacción están configurados de manera que, durante el uso del contador de dosis, el desplazamiento del impulsor a lo largo del círculo raíz de la rueda de engranajes excede el desplazamiento lineal correspondiente del eje actuador.

El contador de dosis de acuerdo con la invención presente será descrito a continuación mediante referencia a las Figuras 5 a 8 c. El mecanismo actuador 118 del contador de dosis está mostrado esquemáticamente en la Figura 5, junto con la rueda dentada en la forma de un engranaje de dientes de trinquete 130. El indicador de contaje de dosis (no totalmente mostrado en la Figura 5) es esencialmente el mismo que se ilustra en las Figuras 1 a 4 e incluye una cinta flexible dispuesta entre un carrete de indexado y un carrete de almacenamiento.

La rueda dentada de trinquete 130 tiene esencialmente la misma configuración que la de la rueda 30 mostrada en las Figuras 1 a 4. Así, una pluralidad de dientes de trinquete 132 están dispuestos alrededor del círculo periférico del engranaje 130. La rueda dentada de trinquete 130 define un círculo raíz 134, indicado mediante líneas discontinuas en la Figura 5, que pasa a través de las raíces de los dientes de trinquete 132. El engranaje de dientes de trinquete 130 está moldeado íntegramente con un eje hueco (no mostrado) que sirve como carrete de indexado del indicador. El eje hueco está soportado de manera giratoria sobre un husillo que se proyecta desde el bastidor del contador de dosis.

La rueda dentada de trinquete 130 está bloqueada contra la rotación inversa por una uñeta fija (no mostrada en la Figura 5) del tipo ilustrado en la Figura 4. La uñeta fija también proporciona una rotación paso a paso de la rueda dentada de trinquete gracias a que, si la rueda dentada 130 es girada más del paso de un diente sencillo pero menos del paso de dos dientes, hay un cierto grado de rotación inversa hasta que la uñeta quede encajada en el borde posterior del diente de trinquete 132.

El mecanismo actuador 118 del contador de dosis de acuerdo con la invención se diferencia del mecanismo actuador mostrado en las Figuras 1 a 4 en el diseño y en la configuración del eje actuador 120. En particular, el lugar de llevar simplemente un impulsor fijo, el eje actuador 120 lleva un brazo de interacción 122 con una forma general de “L”, montado de manera pivotante, que soporta el impulsor 124 por su extremo distal.

El eje actuador 120 del contador de dosis de acuerdo con la invención está montado para el movimiento lineal alternativo en la dirección longitudinal. Al igual que en el eje mostrado en las Figuras 1 y 2, una parte superior (no mostrada) del eje actuador 120 está dispuesta para engranar con un envase de medicamento del inhalador de dosis medida con el que se utiliza el contador de dosis. Una parte inferior del eje actuador 120 está provista de un orificio ciego 126 que recibe un muelle de compresión (no mostrado) montado sobre una espiga que sobresale formada en el bastidor del contador. El muelle de compresión sirve para desplazar el brazo actuador 120 hacia una posición inicial, superior, tal como se muestra en la Figura 5.

El brazo de interacción 122 está montado de manera pivotante en una parte inferior del eje actuador 120, estando el montaje oculto en la vista de la Figura 5 por el eje actuador 120. El brazo de interacción 122 está desplazado hacia la posición mostrada en la Figura 5 mediante un muelle de torsión (no mostrado) que es soportado por el eje actuador 120. Tal como se ve en las Figuras, el brazo de interacción 122 puede estar desplazado en el sentido de las agujas del reloj contra la deformación resiliente. Un extremo distal del brazo de interacción 122 soporta el impulsor 124 en la forma de una uñeta de trinquete 124. La uñeta de trinquete 124 está dimensionada y orientada para encajar adecuadamente con el diente de trinquete 132 de la rueda dentada de trinquete 130.

La rueda dentada de trinquete 130 y el eje actuador 120 están separados entre sí en una dirección lateral, siendo dicha dirección perpendicular a la dirección longitudinal. El eje de rotación de la rueda dentada de trinquete 130 y el

eje de pivote del brazo de interacción 122 se extienden cada uno de ellos en una dirección transversal, siendo dicha dirección perpendicular tanto a las direcciones longitudinal como transversal.

En la posición de comienzo mostrada en la Figura 5, el eje pivotante del brazo de interacción 122 está situado por debajo de la rueda dentada de trinquete 130 y el impulsor 124 está situado inmediatamente por encima de la parte superior de la rueda dentada de trinquete 130. La curvatura en el brazo de interacción 122 sustancialmente en forma de “L” previene que la parte intermedia del brazo interfiera con el cubo de la rueda dentada de trinquete 130. La parte intermedia del brazo de interacción 122 está también separada de la rueda dentada de trinquete 130 en la dirección transversal para prevenir la interferencia con los dientes de trinquete 132 por el brazo de interacción 122, excepto por el impulsor 124.

El uso del contador de dosis de acuerdo con la invención para contar las dosis suministradas por un inhalador de dosis medida será descrito a continuación mediante referencia a las Figuras 6a y 6b. Las Figuras 6a y 6b son vistas esquemáticas que muestran los mismos componentes que se ilustran en la Figura 5. Los otros componentes del inhalador de dosis medida y del contador de dosis están omitidos para mayor claridad.

El usuario acciona el inhalador de dosis medida aplicando una fuerza de compresión manual al extremo cerrado del envase de medicamento (no mostrado). En respuesta a esta fuerza de compresión, el envase se mueve axialmente hacia abajo con respecto al vástago de la válvula una distancia que varía aproximadamente entre de 2 y 4 mm. Se requiere un desplazamiento de aproximadamente 2 mm para disparar la válvula y suministrar una dosis de medicamento. Una vez que el medicamento ha sido suministrado, el usuario libera la fuerza de compresión y el envase vuelve a su posición de partida bajo la acción del muelle de la válvula interior.

El contador de dosis es accionado mediante el movimiento lineal alternativo del envase cuando la dosis de medicamento es suministrada.

El movimiento descendente del envase de medicamento durante el suministro de una dosis de medicamento hace que el casquillo del envase enganche y desplace linealmente el eje actuador 120 hacia abajo. Este desplazamiento del eje actuador 120 causa también que el eje de engranaje 122, y el impulsor 124 que lleva, se muevan hacia abajo una corta distancia hasta que el impulsor 124 engrana con el diente de trinquete 132 formado en la parte superior de la rueda dentada de trinquete 130, tal como se muestra en la Figura 6a. En este punto, un desplazamiento adicional hacia abajo del eje actuador 120 lleva al impulsor 124 alrededor del círculo raíz 134 de la rueda dentada de trinquete 130, haciendo girar de esta manera la rueda dentada de trinquete 130, tal como se muestra en la Figura 6b. A medida que el impulsor 124 es conducido alrededor de la rueda dentada de trinquete 130, el brazo de interacción 122 pivota hacia el eje actuador 120.

El impulsor 124 hace girar la rueda dentada de trinquete 130 un poco más que el paso de un único diente. A continuación del desengrane del impulsor 124, al final de el desplazamiento hacia abajo del eje actuador 120, se produce una rotación inversa de pequeña magnitud de la rueda dentada de trinquete 130, hasta que la uñeta fija (no mostrada) se apoye sobre el borde posterior de uno de los dientes de trinquete 132 de la rueda dentada de trinquete 130, en cuyo momento la rueda 130 (con ella el indicador) está indexada exactamente un paso de diente.

El brazo de interacción 122 y la rueda dentada de trinquete 130 se muestra esquemáticamente aisladas en las Figuras 7a y 7b, que son diagramas para explicar la operación del contador de dosis mostrado en la Figura 5. La rueda dentada de trinquete 130 está representada en las Figuras por su círculo raíz, que es una línea que pasa atravesando la raíz de los dientes de trinquete 132 de la rueda dentada de trinquete 130. La Figura 7a muestra las posiciones relativas del brazo de interacción 122 y de la rueda dentada de trinquete 130 en el punto de engranaje de ambos, y antes de la activación del contador de dosis. La Figura 7b muestra las posiciones relativas del brazo de interacción 122 y de la rueda dentada de trinquete 130 en el punto de desengrane de las mismas, y tras la actuación del contador de dosis.

Se apreciará en la Figura 7a que una línea 140 entre el eje de pivote del brazo de interacción 122 y del impulsor 124 define una cuerda del círculo raíz de el rueda dentada de trinquete 130. La cuerda define un segmento que tiene al menos un 10 % del área del círculo raíz.

En la transición desde la posición mostrada en la Figura 7a a la posición mostrada en la Figura 7b el eje actuador (no mostrado), y así el extremo montado de manera pivotante del brazo de interacción 122, es desplazado linealmente hacia abajo una distancia x. En respuesta a este desplazamiento del eje actuador 122, el impulsor 124 es conducido alrededor del círculo raíz de la rueda dentada de trinquete 130 una distancia y, siendo dicha distancia mayor de x. De esta manera, el mecanismo actuador 118 sirve para amplificar el desplazamiento lineal del envase de medicamento, proporcionando de esta manera un desplazamiento incrementado al impulsor 124.

Amplificando el desplazamiento de entrada lineal, la longitud del desplazamiento disponible para indexar la rueda dentada de trinquete 130 se incrementa en comparación con el contador de dosis del tipo mostrado en las Figuras 1 a 4. Esto reduce el riesgo de errores de contaje, en particular el defecto de contaje y, a su vez, reduce la tasa de fallos del contador de dosis.

La amplificación del desplazamiento de entrada lineal es particularmente ventajosa para los inhaladores de dosis medida operados manualmente, ya que el desplazamiento de entrada lineal en este tipo de inhaladores puede ser tan pequeño como 1,5 mm cuando el envase de medicamento es liberado inmediatamente después de que se haya alcanzado el punto de disparo de la válvula.

La amplificación del desplazamiento de entrada lineal puede reducir también el riesgo de errores de contaje debido a la tolerancia acumulada y a la pérdida de movimiento, tal como será explicado en referencia a las Figuras 8a a 8c.

La Figura 8a es una representación gráfica del desplazamiento 80 del envase para medicamento de un primer inhalador que tiene un contador de dosis funcionando del tipo mostrado en las Figuras 1 a 4. Una primera parte del desplazamiento 82 compensa las tolerancias acumuladas de los componentes fabricados y cualquier movimiento perdido. Una segunda parte del desplazamiento 84 es el desplazamiento requerido para incrementar el contador de dosis. Una tercera parte del desplazamiento 86 es el “exceso” de desplazamiento que estaría disponible si hubieran sido mayores las tolerancias acumuladas o la pérdida de movimiento.

La Figura 8b es una representación gráfica del desplazamiento 80 del envase para medicamento de un segundo inhalador que tiene un contador de dosis que no funciona (averiado) del tipo mostrado en las Figuras 1 a 4. El desplazamiento total 80 del envase es el mismo que para el primer inhalador mostrado en la Figura 8a. De nuevo, una primera parte del desplazamiento 82 compensa las tolerancias acumuladas de los componentes fabricados y cualquier pérdida de movimiento. Las tolerancias acumuladas y la pérdida de movimiento son significativamente mayores en el segundo inhalador de lo que son en el primer inhalador, de manera que la primera aparte del desplazamiento 82 es correspondientemente mayor. Una segunda parte del desplazamiento 84 es el desplazamiento requerido para incrementar el contador de dosis, y este es el mismo que el mostrado en la Figura 8a para el primer inhalador. Sin embargo, no hay desplazamiento del envase 80 restante suficiente para incrementar el contador de dosis, lo que hace que el contador de dosis falle.

La Figura 8c es una representación gráfica del desplazamiento 80 del envase para medicamento de un tercer inhalador que tiene un contador de dosis de acuerdo con la invención mostrada en la Figura 5. El desplazamiento del envase total 80 es el mismo que para el primer y el segundo inhaladores mostrados en las Figuras 8a y 8b. De nuevo, una primera parte del desplazamiento 82 compensa las tolerancias acumuladas de los componentes fabricados y cualquier pérdida de movimiento. Las tolerancias acumuladas y la pérdida de movimiento son las mismas que las del segundo inhalador que ocasionaron el fallo del contador de dosis del segundo inhalador. Una segunda parte del desplazamiento 84 es el desplazamiento requerido para incrementar el contador de dosis. Esta segunda parte del desplazamiento 84 es significativamente menor que en el primer y el segundo inhalador mostrados en las Figuras 8a y 8b, dado que la segunda parte del desplazamiento 84 está amplificada por el contador de dosis. En consecuencia, el desplazamiento del envase 80 restante es suficiente para incrementar el contador de dosis, y el contador de dosis no falla. Una tercera parte del desplazamiento 86 es el “exceso” de desplazamiento que estaría disponible si las tolerancias acumuladas o la pérdida de movimiento hubieran sido incluso mayores.

Así, se apreciará que la amplificación del desplazamiento lineal del envase de medicamento puede conducir a una reducción de los fallos causados por el exceso de tolerancias acumuladas y de pérdida de movimiento.

La amplificación del desplazamiento lineal del envase de medicamento de acuerdo con los principios de la invención presente puede conducir a un pequeño incremento en la fuerza con la que debe ser presionado el envase de medicamento. La fuerza requerida para operar el contador de dosis, sin embargo, permanece en general pequeño en comparación con la fuerza que se necesita para superar el muelle de la válvula interna del envase.

La invención presente proporciona además un inhalador de dosis medida 72 tal como se muestra en la Figura 9. El inhalador comprende un envase de medicamento 6, un cuerpo actuador 74 para recibir el envase 6 que tiene una salida para el suministro de medicamento, y el contador de dosis tal como se ha descrito anteriormente. El cuerpo del actuador 74 tiene una ventana 76 para ver el indicador. En una realización preferida el cuerpo del actuador 74 comprende un cárter, y preferiblemente un cárter redondeado liso. El cárter redondeado puede tener una parte superior sustancialmente cilíndrica y una parte inferior sustancialmente semiesférica. Al proporcionar un cárter liso las superficies internas están lo suficientemente libres de protuberancias para que durante el uso normal el medicamento prácticamente no se adhiera a las mismas.

El envase para medicamento 6 puede contener un medicamento en la forma de un aerosol. El medicamento puede ser cualquier medicamento que sea adecuado para ser suministrado a un paciente a través de un inhalador de dosis medida. En particular medicamentos para el tratamiento de una amplia variedad de desordenes respiratorios se suministran de esta manera incluyendo agentes antialérgicos (por ejemplo cromoglicato, ketotifén y nedocromil), esteroides antiinflamatorios (por ejemplo beclometasona dipropionato, fluticasona, budesonido, flunisolido, ciclosonido, triancinolona acetonido y mometasona fuorato); broncdilatadores como por ejemplo: (beta)2 – agonistas (por ejemplo fenoterol, formoterol, pirbuterol, retroterol, salbutamol, salmeterol y erbutalina), (beta) – estimulantes no selectivos (por ejemplo isoprenalina), y xantina broncodilatadores (por ejmplo teophylina, aminophylina y colina teophylinato); y agentes anticolinérgicos (por ejemplo ipratropio bromida, oxitropio bromida y tiotropio).

Aunque la invención ha sido descrita aquí mediante referencia a realizaciones particulares, se debe entender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la invención presente. Se debe entender por tanto que se pueden hacer numerosas modificaciones sobre las realizaciones ilustrativas, y que otras disposiciones pueden ser desarrolladas sin separarse del alcance de la invención presente tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Por ejemplo, el contador de dosis descrito anteriormente aquí está configurado para accionar el contador de dosis en el movimiento de avance (hacia abajo) del envase de medicamento. Los contadores de dosis de acuerdo con la invención pueden estar configurados alternativamente para accionar el contador de dosis en el movimiento de retroceso (hacia arriba).

REIVINDICACIONES

1.- Un contador de dosis para contar las dosis de medicamento suministradas por o restantes es un inhalador de dosis medida, comprendiendo el contador de dosis:

una rueda de engranaje (130) montada de manera giratoria que tiene una disposición circular de dientes de trinquete (132) que definen un círculo raíz;

un indicador acoplado a la rueda de engranajes (130), teniendo el indicador una serie visible de indicadores de contaje de dosis que se pueden indexar en respuesta al movimiento giratorio de la rueda de engranajes (130); y

un mecanismo actuador (118) que tiene un impulsor (124) para empujar de manera giratoria la rueda de engranaje (130) en respuesta al suministro de una dosis de medicamento, estando el impulsor (124) dispuesto para engranar los dientes de trinquete (132) de la rueda de engranajes (130),

en el que el mecanismo actuador (118) comprende un eje actuador montado para el movimiento lineal en respuesta al suministro de una dosis de medicamento y un brazo de interacción (122) que lleva el impulsor (124), estando el eje actuador (120) y el brazo de interacción (122) configurados de manera que, durante el uso del contador de dosis para contar una dosis suministrada, el desplazamiento del impulsor (124) a lo largo del círculo raíz (134) de la rueda de engranaje (130) excede el desplazamiento lineal correspondiente del eje actuador,

caracterizado por que el brazo de interacción (122) está montado de manera pivotante sobre el eje actuador (120).

2.- Un contador de dosis de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, durante el uso, el impulsor (124) llega a engranar con la rueda de engranaje (130) de manera que en el punto de engranaje una línea imaginaria (140) que une el impulsor (121) y el eje de pivote del brazo de interacción (122) define una cuerda del círculo raíz (134).

3.- Un contador de dosis de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cuerda define un segmento que tiene al menos un 5 %, preferiblemente al menos un 8 %, y más preferiblemente al menos un 10% del área del círculo raíz (134).

4.- Un contador de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que, durante el uso, el eje actuador (120) se mueve en una dirección longitudinal y el brazo de interacción (122) pivota de manera que se reduce la separación lateral entre el impulsor (124) y el eje de pivote del brazo de interacción (122).

5.- Un contador de dosis de acuerdo con la reivindicación 4, en el que o bien:

el brazo de interacción (122) incluye una parte curva; o bien

una parte del brazo de interacción (122) está separada de la rueda de engranaje (130) en la dirección del eje de rotación de la rueda de engranaje (130),

para prevenir el enganche de la rueda de engranaje (130) por el brazo de interacción (122) excepto por el impulsor (124).

6.- Un contador de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el impulsor (124) está soportado por el extremo distal del brazo de interacción (122).

7.- Un contador de dosis como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos uno del eje actuador (120) o del brazo de interacción (122) está doblado de manera resiliente hacia una posición de comienzo, siendo el eje actuador (120) o el brazo de interacción (122) desplazable contra la desviación resiliente para accionar el contador de dosis.

8.- Un contador de dosis como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que un extremo del eje actuador (120) está dispuesto para engranar directamente con el envase de medicamento del inhalador de dosis medida.

9.- Un contador de dosis como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el eje actuador (120) y el brazo de interacción (122) están configurados de manera que, durante el uso del contador de dosis, el desplazamiento del impulsor (124) a lo largo del círculo raíz (134) es al menos 1,1 veces el desplazamiento lineal del eje actuador (120).

10.- Un contador de dosis como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además medios para prevenir la rotación inversa de la rueda de engranaje (130).

11.- Un contador de dosis como el reivindicado en la reivindicación 10, en el que los medios para prevenir la rotación inversa comprenden al menos una uñeta dispuesta para engranar con los dientes de trinquete de la rueda de engranaje (130).

12.- Un contador de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el impulsor (124) comprende una uñeta accionada por el trinquete.

13.- Un contador de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el indicador comprende una cinta flexible dispuesta entre un carrete de indexado y un carrete de almacenamiento.

14.- Un inhalador de dosis medida que comprende:

un envase de medicamento;

un cuerpo actuador para recibir el envase y que tiene una salida para el suministro de medicamento; y

un contador de dosis como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

15.- Un método para contar las dosis suministradas desde o restantes en un inhalador de dosis medida con un contador de dosis que comprende:

una rueda de engranaje (130) montado de manera giratoria que tiene una disposición circular de dientes de trinquete (132) que definen un círculo raíz (134);

un indicador acoplado a la rueda de engranaje (130) teniendo el indicador una serie circular visible de índices de contaje de dosis indexados en respuesta al movimiento giratorio de la rueda de engranaje (132); y

un mecanismo actuador (118) que comprende un eje actuador (120) y un brazo de interacción (122) montado de manera pivotante sobre el eje actuador (120), llevando el brazo de interacción (122) un impulsor (124) para empujar de manera giratoria la rueda de engranaje (130),

comprendiendo el método presionar el envase de medicamento para dispensar una dosis para engranar y desplazar linealmente el eje actuador (120), causando el desplazamiento del eje actuador (120) que el impulsor (124) engrane un diente de trinquete (132) de la rueda de engranaje (130) para girar de esta manera la rueda de engranaje (130),

en el que el desplazamiento del impulsor (124) a lo largo del círculo raíz (134) de la rueda de engranaje (130) excede el desplazamiento lineal correspondiente del eje actuador (120).

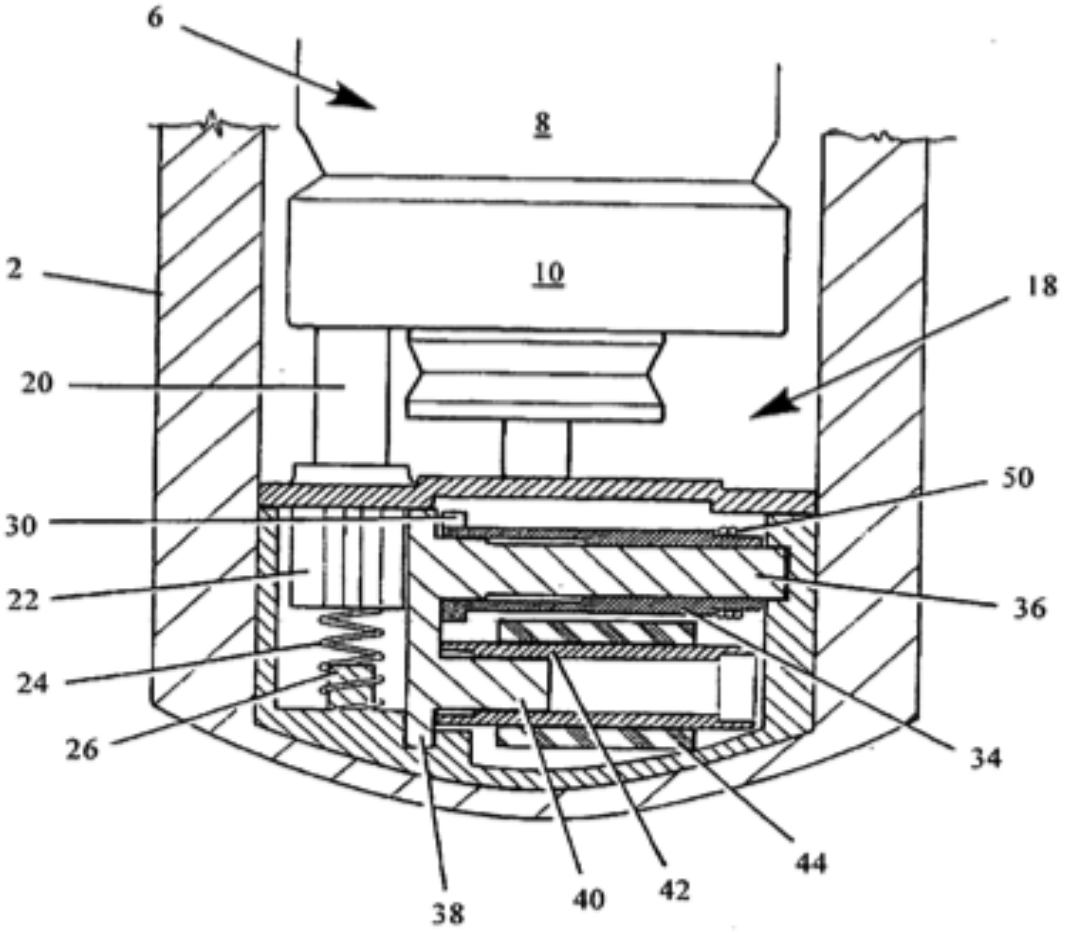

Fig. 1

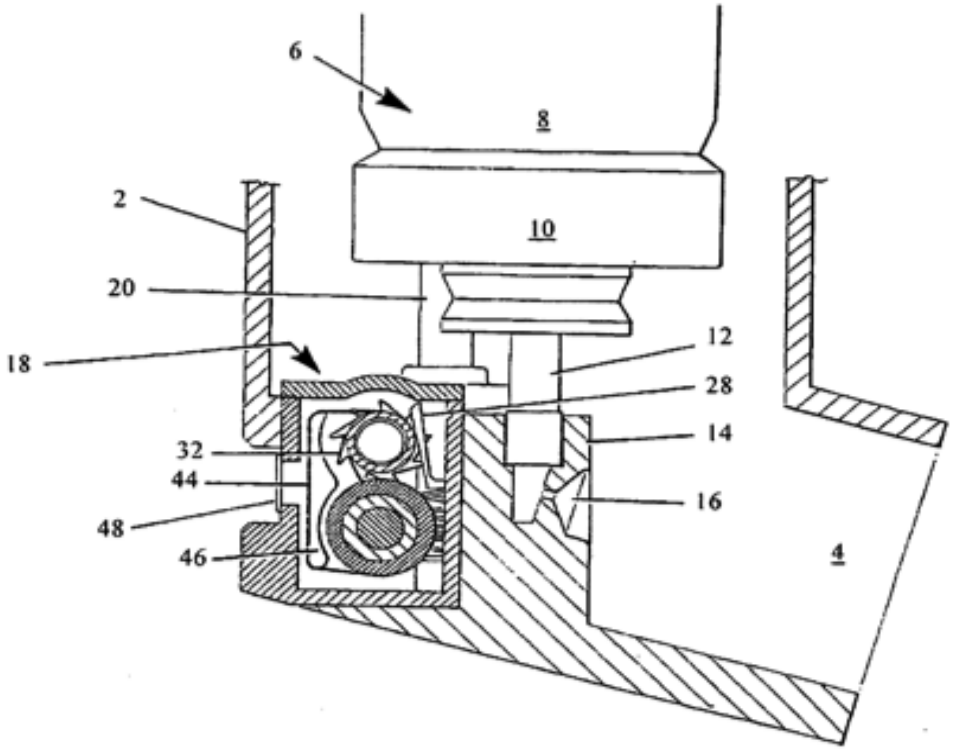

Fig. 2

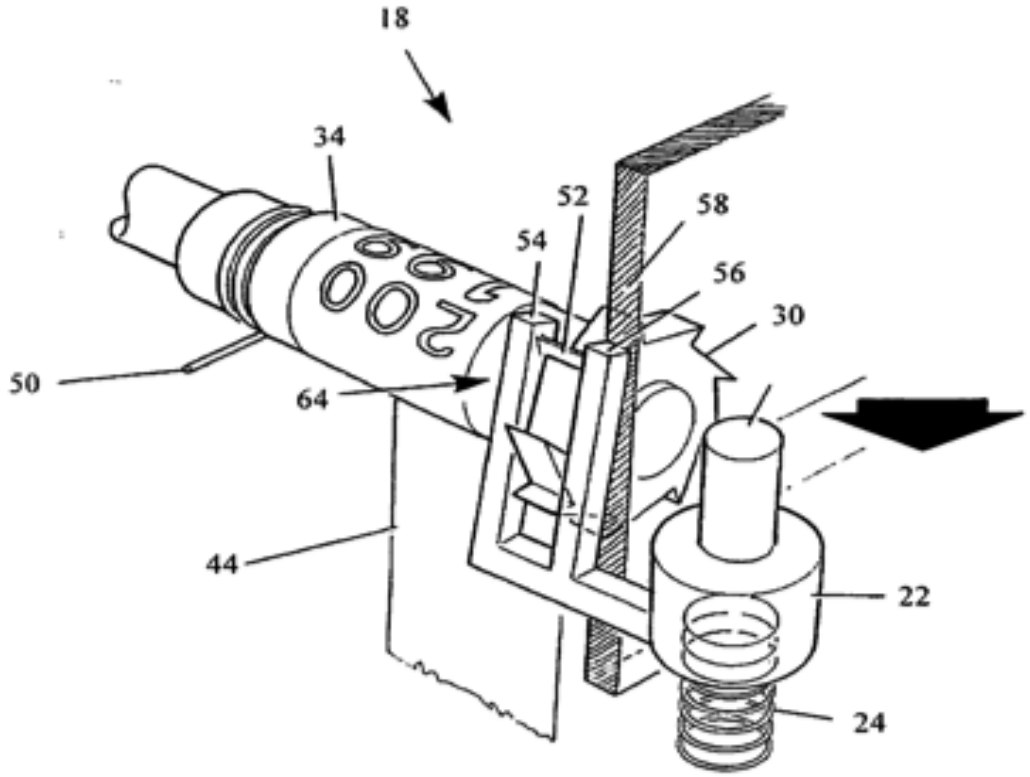

Fig. 3

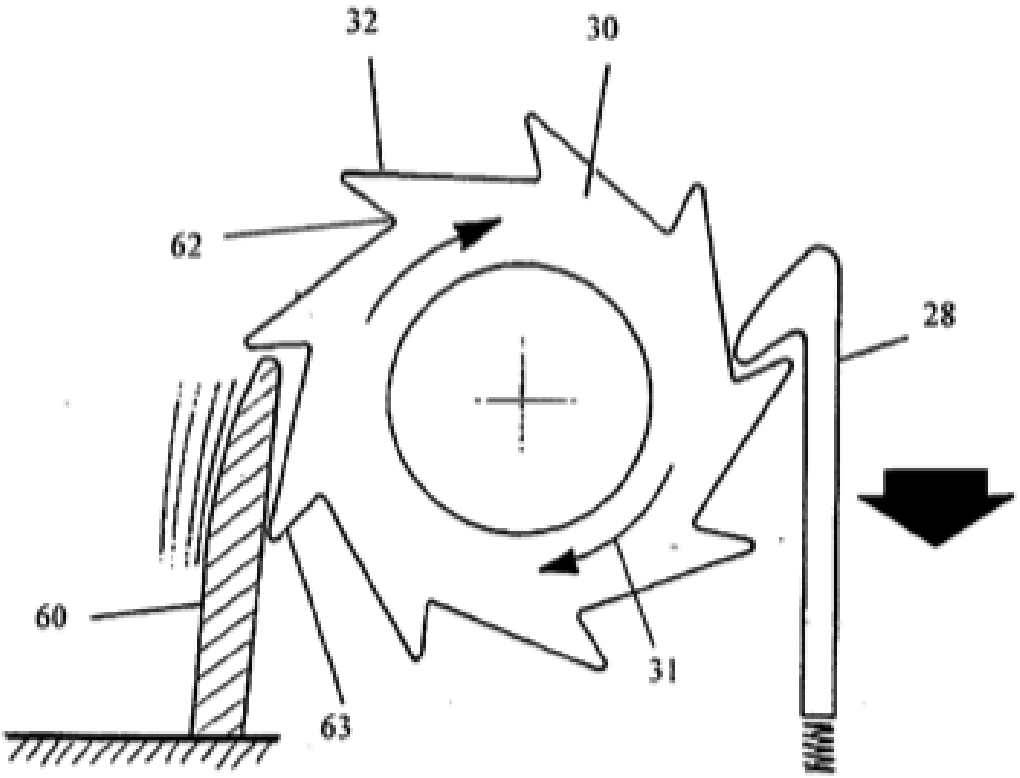

Fig. 4

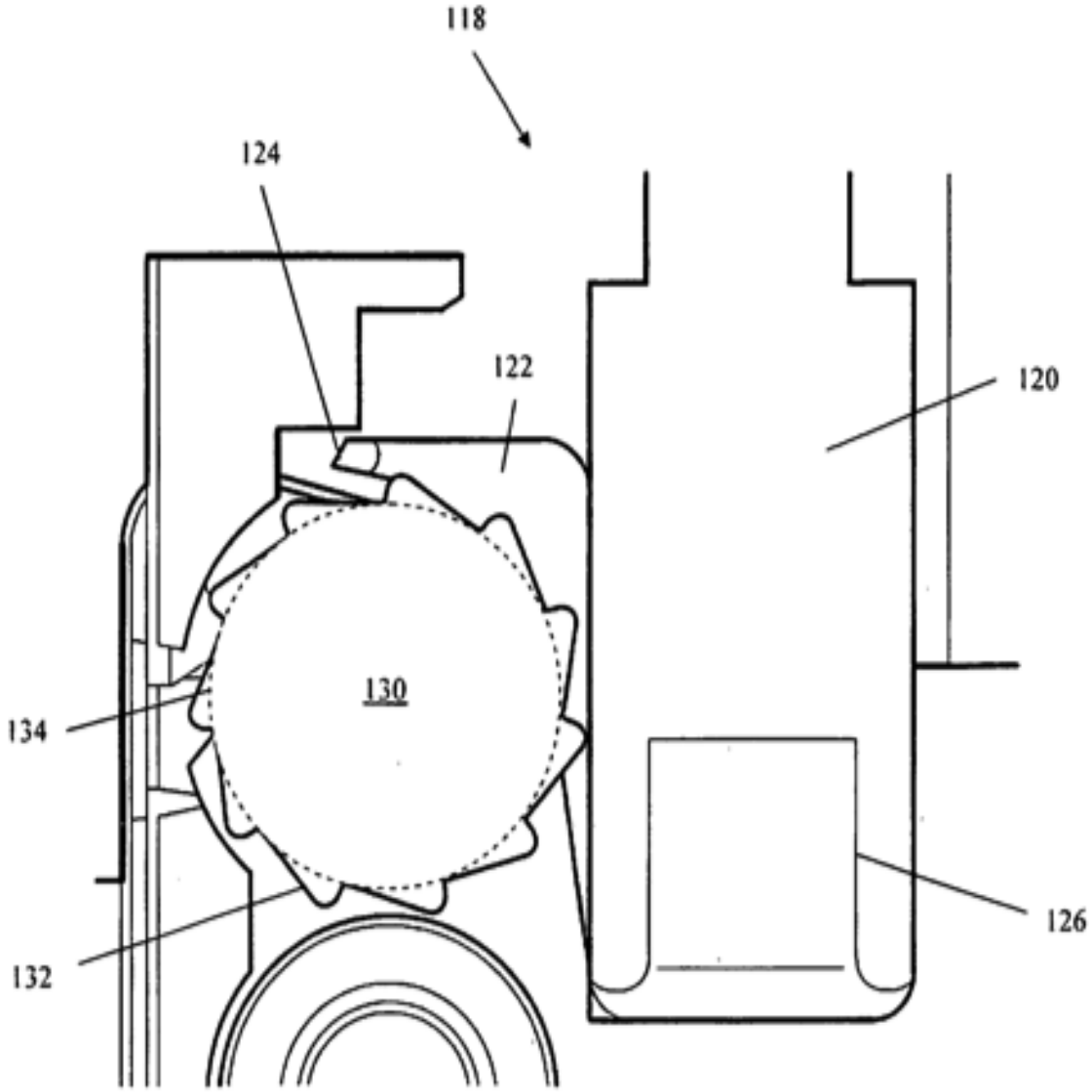

Fig. 5

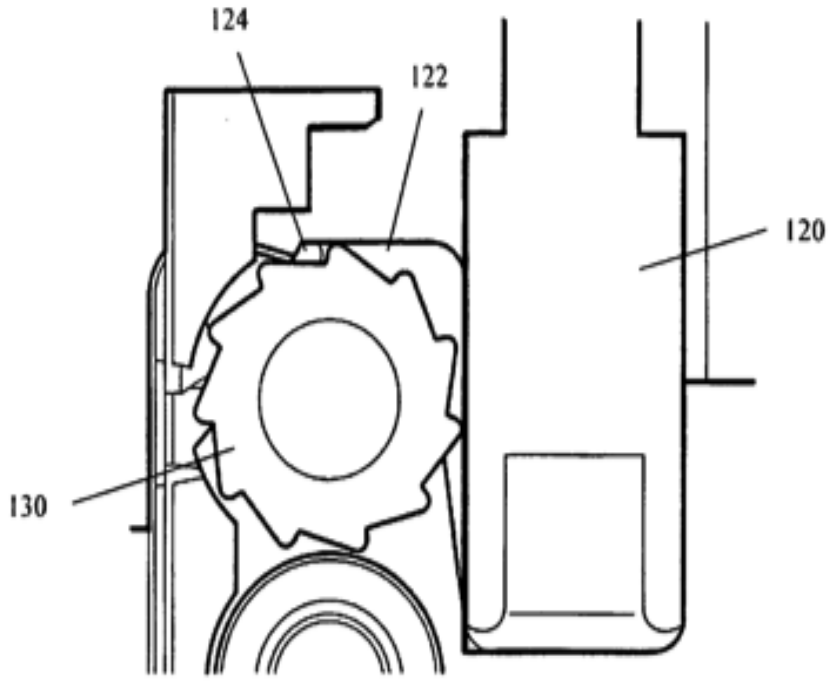

Fig. 6a

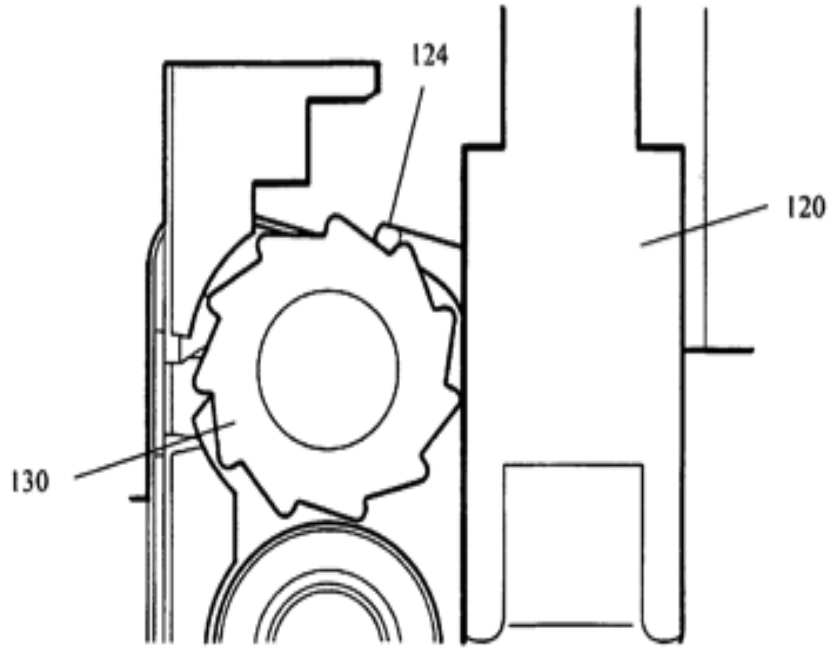

Fig. 6b

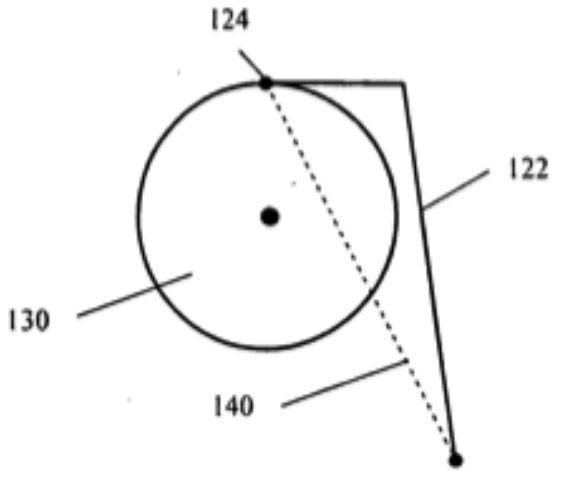

Fig. 7a

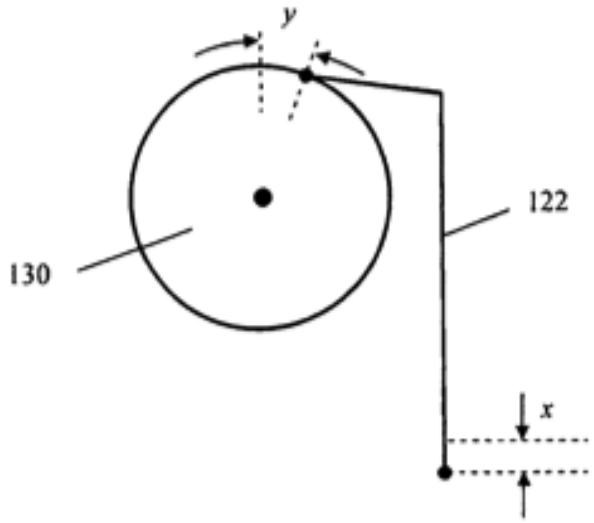

Fig. 7b

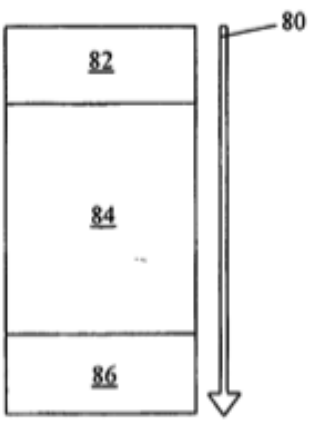

Fig. 8a

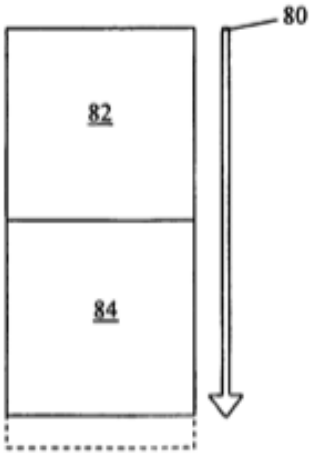

Fig. 8b

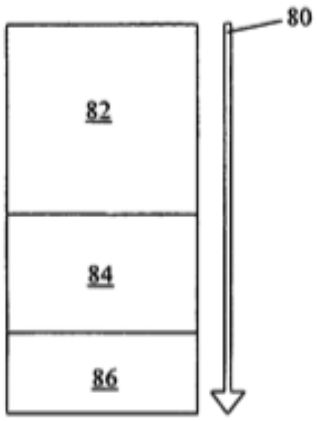

Fig. 8c

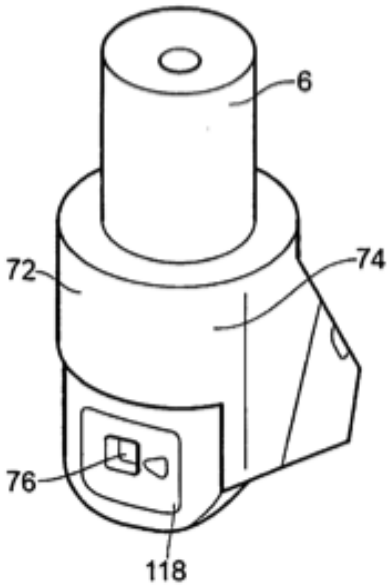

Fig. 9