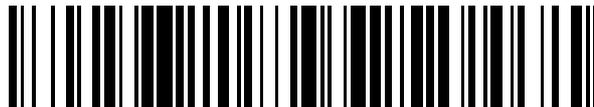


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 974**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2003 E 03705758 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 1471955**

54 Título: **Generador de aerosol para la formulación de fármacos**

30 Prioridad:

15.01.2002 US 347872 P
14.01.2003 US 341521

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2015

73 Titular/es:

PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.0%)
Quai Jeanrenaud 3
2000 Neuchâtel, CH

72 Inventor/es:

NICHOLS, WALTER A.;
BROOKMAN, DONALD L.;
GROLLIMUND, GARY E. y
SMITH, ULYSSES

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 535 974 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

Generador de aerosol para la formulación de fármacos

5 Antecedentes de la Invención

Campo de la Invención

La presente invención se refiere por lo general a la generación de aerosoles. Más específicamente, la presente invención se refiere a un generador de aerosol que proporciona dosis controladas de medicamento a un paciente durante su uso.

Descripción de la técnica relacionada

Los inhaladores de dosis medida para suministrar medicamentos en aerosol para la inhalación por un paciente se describen en US-A-5, 487 378; US-A-5 522 378; US-A-5 622 162; US-A-5 794 612; US-A-5 839 430; US-A-5 894 841; y US-A-6 152 130. Algunos inhaladores utilizan la fuerza de propulsión de un sistema propelente tal como una mezcla de clorofluorocarbonos licuados. Otros inhaladores utilizan un sistema nebulizador ultrasónico para atomizar un líquido en una corriente de gas portador o una ráfaga de aire inspirado para fluidizar y extraer una dosis de polvo en el tracto bronquial. US-A-5 743 251 y US-A-6 234 167 describen generadores de aerosol en los que se vaporiza una formulación líquida para formar un aerosol de inhalación.

Con el fin de activar el suministro de aerosol desde un inhalador, se han propuesto diversos tipos de sistemas de accionamiento por aliento. De acuerdo con US-A-5 622 162, algunos sistemas de accionamiento por respiración requieren un esfuerzo inspiratorio del paciente para mover una palanca mecánica o para que el flujo detectado se eleve por encima de un umbral predeterminado. Un problema con tales sistemas es que la inspiración varía de persona a persona y algunos pacientes son incapaces de generar un flujo suficiente para activar la unidad. Aunque se han hecho intentos para mejorar sistemas de accionamiento por respiración, la detección se basa todavía en el flujo de aire generado por el paciente con el resultado de que el paciente inhala un volumen de aire antes de que se produzca el suministro de aerosol. Como resultado, el paciente puede no inhalar una dosis completa de medicamento.

Se conocen otras técnicas para la generación de aerosoles. Por ejemplo, US-A-4 811 731 y US-A-4 627 432 describen dispositivos para administrar medicamentos a pacientes en los que se perfora una cápsula por un pasador para liberar un medicamento en forma de polvo. Luego un usuario inhala el medicamento liberado a través de una abertura en el dispositivo. Se conoce otro inhalador a través de US-A-6 234 167.

35 Compendio de la Invención

La invención proporciona un generador de aerosol que comprende una boquilla que tiene una salida a través de la cual se puede suministrar aerosol a un usuario del generador de aerosol, un paso de aire a través del cual se suministra aire a un interior de la boquilla y un sensor que detecta una caída de presión en el interior de la boquilla.

El generador de aerosol incluye un alojamiento, un pasaje capilar dispuesto dentro del alojamiento, un calentador dispuesto dentro del alojamiento, un depósito dispuesto dentro del alojamiento, una cámara de dosificación dispuesta dentro del alojamiento, a la cámara de dosificación se le suministra fluido desde el depósito por medio de un primer paso de flujo y al pasaje capilar se le suministra fluido desde la cámara de dosificación por medio de un segundo paso de flujo, una fuente de alimentación adaptada para suministrar energía eléctrica al calentador, una primera válvula adaptada para abrir y cerrar el primer paso de flujo, una segunda válvula adaptada para abrir y cerrar el segundo paso de flujo y una tercera válvula adaptada para abrir y cerrar el paso de aire. Las válvulas se abren y se cierran por medio de un motor y un árbol de levas, el árbol de levas incluye una pluralidad de lóbulos del árbol de levas asociados en forma operativa con las válvulas primera, segunda y tercera, los lóbulos del árbol de levas se pueden operar para cerrar la primera válvula y abrir las válvulas segunda y tercera durante un ciclo de suministro de aerosol en el que se suministra fluido al pasaje capilar.

Preferiblemente, los lóbulos del árbol de levas abren la primera válvula y cierran las válvulas segunda y tercera durante un ciclo de llenado en el que se suministra fluido a la cámara de dosificación. Un motor paso a paso puede estar acoplado en forma operativa con el árbol de levas en el que el motor paso a paso rota el árbol de levas para abrir y cerrar las válvulas primera, segunda y tercera. El depósito se puede encontrar unido en forma amovible al alojamiento y/o el depósito puede incluir un pistón que se puede operar para presurizar fluido en el depósito.

De acuerdo con una realización preferida, el alojamiento puede incluir una tapa unida en forma deslizable al alojamiento, el alojamiento incluye la boquilla en un extremo del mismo. Además, una pantalla de cristal líquido puede estar ubicada en una porción del alojamiento que queda expuesta cuando el alojamiento se mueve hacia una posición de suministro de aerosol. El sensor preferiblemente se puede operar para enviarle a un controlador una señal cuando el usuario inhala en la salida de la boquilla. El sensor puede comprender un transductor que detecta una caída de presión en el interior de la boquilla cuando el usuario inhala en la salida de la boquilla. El controlador se puede utilizar para monitorear un parámetro del calentador y suministrar energía de la fuente de alimentación al calentador de manera tal que calentador se mantenga en un intervalo de temperatura deseable durante el ciclo de suministro de aerosol.

En otra realización preferida, el generador de aerosol es un inhalador de mano, el interior de la boquilla se le suministra aire únicamente a través del paso de aire, y el generador de aerosol incluye una válvula que abre el paso de aire dentro de un período de tiempo predeterminado después de que el usuario inhala en la salida.

De acuerdo con una realización, el sensor de presión se puede operar para dar salida a una señal luego de la detección de una caída en la presión en el interior de la boquilla, y el generador de aerosol comprende además un controlador que se puede operar para activar el sistema de generador de aerosol para suministrar aerosol al interior de la boquilla en respuesta a la salida de la señal por el sensor de presión.

Un controlador se puede utilizar para operar en forma eléctrica un mecanismo de accionamiento que se mueve el miembro de dispensación desde la primera posición a la segunda posición a fin de proporcionar una tasa de flujo sustancialmente constante de un volumen predeterminado de fluido a través del primer paso de flujo. El primer paso de flujo es preferiblemente un paso de flujo de tamaño capilar y la primera capa de material puede incluir una salida, un primer canal que se extiende entre la entrada y la cámara de dosificación, una salida y un segundo canal que se extiende entre la cámara de dosificación y la salida, la capa elastomérica que cubre la entrada, el primer canal, el segundo canal y la salida. Los primer y segundo émbolos se pueden utilizar para abrir y cerrar la entrada y la salida, el primer émbolo se puede mover de una primera posición en la que la entrada se abre para una segunda posición en la que la capa elastomérica se presiona contra un asiento de la primera válvula a fin de cerrar la entrada, y el segundo émbolo se puede mover de una primera posición en la que la salida se abre hacia una segunda posición en la que la capa elastomérica se presiona contra un segundo asiento de la válvula a fin de cerrar la salida. Un mecanismo de accionamiento se puede utilizar para mover el primer émbolo a la segunda posición mientras que mantiene el segundo émbolo en la primera posición.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista esquemática de un generador de aerosol de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 2 es una vista esquemática del sistema de suministro de fluido y aire que se muestra con referencia a la Figura 1 de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 3 es una vista esquemática del sistema de suministro de fluido y aire que se muestra con referencia a la Figura 2 en la que el sistema de suministro de fluido y aire se encuentra en una operación de cierre del depósito.

La Figura 4 es una vista esquemática del sistema de suministro de fluido y aire que se muestra con respecto a la Figura 3 en la que el sistema de suministro de fluido y aire se encuentra en un ciclo de dispensación de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 5 es un esquema de una secuencia temporizada de la operación del generador de aerosol de acuerdo con una realización preferida de la invención.

La Figura 6 es una realización de la presente invención que ilustra una vista esquemática del capilar con un primer electrodo y un segundo electrodo.

La Figura 7 es un gráfico que ilustra el efecto de un diámetro capilar y una tasa de flujo de masa en un tamaño de partícula para un aerosol de propilenglicol de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Figura 8 es un gráfico que ilustra una distribución química para propilenglicol y trifetilmetano como una función del tamaño de partícula que muestra un comportamiento cuando un soluto y un vehículo líquido tienen presiones de vapor equivalentes.

La Figura 9 es un gráfico que muestra el efecto de la concentración de alcohol oleico en MMAD que muestra un comportamiento cuando un soluto y un vehículo líquido tienen presiones de vapor disímiles.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la Invención

A modo de resumen, la presente invención proporciona un generador de aerosol tal como un inhalador de mano que puede suministrar aerosol a un usuario que inhala en una salida de una boquilla cuando se detecta una caída de presión dentro de la boquilla. Un fluido medicinal que pasa a través de un pasaje capilar se calienta lo suficiente como para vaporizar el fluido y formar el aerosol por medio de la condensación del fluido vaporizado a medida que se mezcla con el aire. Se suministra aire a la boquilla a través de un paso de aire que se encuentra inicialmente cerrado durante la detección de la caída de presión. Una cámara de dosificación permite un suministro consistente de dosis precisas de fluido hacia el pasaje capilar. La caída de presión se detecta antes de que se suministre aire a la boquilla con el resultado de que el aerosol se puede enviar en forma rápida al usuario a medida que el usuario comienza a inhalar en la boquilla. El rápido suministro de aerosol proporciona un uso más eficiente de la capacidad pulmonar del usuario.

Un generador de aerosol de acuerdo con una realización preferida de la presente invención incluye un transductor de presión y un sistema de suministro de fluido y aire capaz de suministrar cantidades controladas de una formulación de fármacos a un usuario. Durante el uso del generador de aerosol, un usuario mueve una tapa deslizante del alojamiento, que de este modo activa un interruptor maestro que coloca el generador de aerosol en una condición lista para su uso. Después de la activación del interruptor maestro, cuando un usuario inhala en una boquilla del generador de aerosol, un sensor de presión detecta una caída de presión en la boquilla. El transductor de presión envía una señal a un controlador que activa un motor paso a paso para rotar un árbol de levas acoplado

con una válvula de entrada, una cámara de dosificación, un pistón de dispensación, una válvula de salida, y una válvula de paso de aire. A medida que el árbol de levas rota, el fluido viaja desde la cámara de dosificación hacia un pasaje capilar calentado en el que el fluido se volatiliza. Después de que el fluido volatilizado salga del pasaje capilar en el interior de la boquilla, el aire ambiente se mezcla con el líquido volatilizado, lo que de este modo proporciona un aerosol.

La Figura 1 ilustra una vista esquemática de un generador de aerosol 101 de acuerdo con la realización preferida de la presente invención. El generador de aerosol 101 incluye una tapa 103, un pasaje capilar 102, un sistema de suministro de fluido y aire 100 y un depósito 118. En forma adicional, el generador de aerosol 101 incluye un interruptor maestro de encendido/apagado 142, un transductor de presión 138, un paquete de baterías 140 y una circuitería de control 136. La tapa 103 incluye una tapa deslizante 103a que se acopla en forma operativa con el generador de aerosol 101 de manera tal que durante el uso del generador de aerosol 101, un usuario pueda mover la tapa 103a en una dirección hacia arriba de acuerdo con lo indicado por la flecha direccional A. En una realización de la presente invención, la tapa 103 y la tapa 103a pueden estar fabricadas por el uso del moldeo por inyección de plástico.

El pasaje capilar 102 del generador de aerosol 101 puede comprender una pieza de tubo de metal a través de la que se hace pasar una corriente eléctrica a través del primer electrodo 106 y el segundo electrodo 108. Sin embargo, el paso de flujo se puede proporcionar en otras disposiciones tales como un canal en un laminado de polímero, vidrio, metal y/o cerámica que tiene un calentador en la forma de una capa de material de calentamiento por resistencia. El pasaje 102 puede tener un ancho máximo de 0,01 a 10 mm, preferiblemente 0,05 a 1 mm, más preferiblemente 0,1 a 0,5 mm. En forma alternativa, el pasaje capilar puede estar definido por el área de sección transversal del pasaje que puede ser de 8×10^{-5} a 80 mm^2 , preferiblemente 2×10^{-3} a $8 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$ y más preferiblemente 8×10^{-3} a $2 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$. Con tal disposición, el pasaje capilar 102 puede calentar el medicamento 112 (que se muestra con referencia a la Figura 2) desde el depósito 118 durante el uso del generador de aerosol 101. De acuerdo con una realización de la presente invención, el depósito 118 tiene una capacidad de dosis para suministrar 5 μl de dosis preferiblemente en un intervalo entre aproximadamente 10 dosis a aproximadamente 500 dosis, p. ej., 50 a 250 dosis. Sin embargo, la capacidad de dosis dependerá del volumen de dosis deseada y la dosis deseada se puede preestablecer dependiendo de la aplicación del generador de aerosol. Además, el depósito 118 puede estar diseñado como una parte extraíble a fin de intercambiarse con un depósito de reemplazo durante el uso del generador de aerosol 101. Como tal, la vida útil del generador de aerosol 101 se puede incrementar debido a la intercambiabilidad del depósito 118 y el medicamento 112 dispuesto en el mismo.

El generador de aerosol 101 también incluye el transductor de presión 138 en comunicación con la boquilla 105 a través de un conducto de paso 109. Un usuario activa el generador de aerosol 101 por medio de la inhalación en una salida de la boquilla 105. Luego de la inhalación, el cambio en la presión causado por inhalación activa el transductor de presión 138. El transductor de presión 138 detecta el cambio de presión a través del conducto de paso 109, lo que de este modo activa el sistema de suministro de fluido y aire 100. De acuerdo con lo que se discutirá más adelante, el sistema de suministro de fluido y aire 100 facilita el movimiento del medicamento 112 hacia el pasaje capilar 102.

Además, el sistema de suministro de fluido y aire 100 permite el paso de aire ambiente en una región de condensación 107 para su mezcla con medicamento vaporizado del pasaje capilar 102 para la formulación de fármacos. El generador de aerosol 101 incluye un paso de aire ambiente 110a que permite el pasaje del aire ambiente hacia el generador de aerosol 101. El paso de aire ambiente 110a se alimenta en un paso de aire 110 que permite la mezcla del aire ambiente en la región de condensación 107 con medicamento vaporizado que sale del pasaje capilar 102. Se debe notar que en una realización alternativa de la presente invención, se puede utilizar una fuente de aire presurizado para proporcionar aire de dilución para su mezcla con el material vaporizado, tal como una fuente de aire comprimido físicamente ubicada dentro del generador de aerosol (no se muestra), un ventilador / soplador para que fluya aire hacia la boquilla, o similares.

Además del paso de aire ambiente 110a, el generador de aerosol 101 también incluye la circuitería de control 136. De acuerdo con lo que se discutirá más adelante con referencia a la Figura 5, la circuitería de control 136 controla la temperatura del pasaje capilar 102 durante la operación del generador de aerosol 101. La circuitería de control 136 también puede monitorear una LCD utilizada para visualizar la dosis restante, controlar un motor paso a paso 134 (que se muestra con referencia a la Figura 2) del sistema de suministro de fluido y aire 100 durante la operación del generador de aerosol 101, monitorear un sensor óptico que coopera con el motor paso a paso para asegurar el posicionamiento preciso del motor, monitorear la caída de presión inicial, monitorear la condición de la batería 140, monitorear la operación del capilar calentado 102, y similares.

El generador de aerosol 101 también incluye el paquete de baterías 140. En la realización que se muestra con respecto a la Figura 1, el paquete de baterías 140 puede ser una batería recargable de 6 V de hidruro metálico de níquel (NiMH, por sus siglas en inglés) que utiliza cinco celdas. En esta realización, el paquete de baterías 140 puede utilizar cinco baterías NiMH de 600mAh Sanyo HF-C1U en serie que permite para un suministro de 100 dosis de 5 μl de volúmenes de medicamento. El paquete de baterías 140 proporciona una fuente de alimentación a los componentes del generador de aerosol 101 (p. ej., la circuitería de control 136, y transductor de presión 138, etc.) y

el interruptor maestro de encendido/apagado 142.

El interruptor maestro de encendido/apagado 142 controla el encendido y apagado del generador de aerosol 101 durante la operación. Además, el interruptor maestro de encendido/apagado 142 activa una LCD (no se muestra), que en una realización de la presente invención, proporciona información tal como la cantidad de dosis que queda dentro del depósito 118, si se ha producido o no el fracaso del calentador, si se detecta una baja tensión del paquete de baterías 140, y similares.

Durante la operación del generador de aerosol 101, un usuario mueve la tapa 103a a una posición abierta en la dirección A para activar los componentes del generador de aerosol. Con la tapa 103a en la posición abierta, el usuario inhala en la boquilla 105. La inhalación por el usuario en la boquilla 105 proporciona una caída de presión en el interior de la boquilla que se detecta por medio del transductor de presión 138. Luego de la detección de la caída de presión, el transductor de presión 138 envía una señal a un controlador que opera el sistema de suministro de fluido y aire 100 de acuerdo con lo mostrado más claramente con referencia a la Figura 2.

La Figura 2 ilustra una vista esquemática del sistema de suministro de fluido y aire 100 que se muestra con referencia a la Figura 1 de acuerdo con una realización de la presente invención. El sistema de suministro de fluido y aire 100 incluye el pasaje capilar 102 mencionado con anterioridad, los electrodos primero y segundo 106 y 108, y el depósito 118. El depósito 118 incluye un resorte de compresión 116, un émbolo 114 y el medicamento 112. El resorte de compresión 116 proporciona presión sobre el émbolo 114 en una dirección indicada por una flecha direccional B para mantener el flujo del medicamento líquido 112 a través del pasaje 118a y hacia la cámara de dosificación 122 cuando se abre la válvula de entrada 120.

La válvula de entrada 120 forma una porción del sistema de suministro de fluido y aire 100 del generador de aerosol 101. En una realización de la presente invención, el sistema de suministro de fluido y aire 100 incluye diversas válvulas accionadas por el árbol de levas 132 que tiene lóbulos de leva y un piñón de engrane 132a.

El piñón de engrane 132a se acopla con un piñón de engrane 134a del motor paso a paso 134. Como tal, cuando el motor paso a paso 134 rota, el árbol de levas 132 también rota, a través de los piñones de engrane 134a y 132a. Mientras el árbol de levas 132 rota, los lóbulos del árbol de levas 132b a través de 132e también rotan. Durante la rotación del árbol de levas 132, los lóbulos del árbol de levas 132b a través de 132e se acoplan en forma operativa con los émbolos de válvula 120a, 124a y 130a y el émbolo de dispensación 122a que se inclinan a través de resortes (no se muestra) a fin de presionar contra los lóbulos del árbol de levas. Durante la rotación, los lóbulos del árbol de levas 132b a través de 132e activan los émbolos de válvula 120a, 124a, 130a y el émbolo de dispensación 122a en una secuencia deseada determinada por la configuración de los lóbulos del árbol de levas. Por ejemplo, el lóbulo del árbol de levas 132b se acopla en forma operativa con el émbolo 120a, que de este modo abre y cierra la válvula 120 durante la rotación del árbol de levas. El lóbulo del árbol de levas 132c se acopla en forma operativa con el émbolo de dispensación 122a con el fin de vaciar la cámara de dosificación 122 durante la rotación del árbol de levas. Preferiblemente, el émbolo de dispensación eyecta fluido fuera de la cámara de dosificación 122 a una tasa de flujo sustancialmente constante. El lóbulo del árbol de levas 132d se acopla en forma operativa con el émbolo 124a, que de este modo abre y cierra la válvula 124, mientras el lóbulo del árbol de levas 132e se acopla en forma operativa con el émbolo 130a, que abre y cierra la válvula 130 durante la rotación del árbol de levas.

De acuerdo con lo discutido previamente, cuando la tapa 103a se encuentra en la posición abierta y un usuario inhala en la boquilla 105, la caída de presión en la boquilla 105 se detecta por medio del transductor de presión 138. Luego de la detección de la caída de presión por medio del transductor 138, el transductor de presión 138 envía una señal a la circuitería de control 136 que a su vez provoca la activación del motor paso a paso 134. En una realización de la presente invención, el motor paso a paso 134 puede ser cualquier motor paso a paso capaz de activar en forma controlada el árbol de levas 132 una cantidad precisa (p. ej., una revolución). En esta realización, el motor paso a paso puede ser del tipo que se puede obtener a través de MicroMo Electronics, Inc. ubicado en Clearwater, FL.

La cámara de dosificación 122 se puede vaciar al mover el émbolo de dispensación 122a. Por ejemplo, cuando el lóbulo del árbol de levas 132c engrana con el émbolo de dispensación 122a, un extremo del émbolo de dispensación 122a presiona contra una pared elastomérica de la cámara de dosificación 122 hasta que la pared elastomérica se presiona contra una pared opuesta de la cámara. Como resultado, se fuerza fluido en la cámara hacia el pasaje 100b mientras que el fluido en el pasaje 100b se fuerza hacia el pasaje capilar. La pared elastomérica preferiblemente forma un sello sobre los pasajes 100a, 100b, la válvula de entrada 120 y la válvula de salida 124 de manera tal que las válvulas de entrada y salida se puedan abrir o cerrar cuando el émbolo 120a, 124a presiona la pared elastomérica contra un asiento de la válvula alrededor de la abertura de la válvula. La cámara de dosificación 122 asegura que una cantidad deseada del medicamento 112 se suministre por medio del generador de aerosol 101 a un paciente. En esta realización de la presente invención, la cámara de dosificación tiene un volumen predeterminado (p. ej., 5 μ l). No obstante, se deberá comprender que la cámara de dosificación 122 se puede diseñar con cualquier volumen deseado dependiendo de la aplicación del generador de aerosol 101. Después del suministro del volumen predeterminado de medicamento al pasaje capilar 102, la válvula 124 se cierra por medio del engranaje del lóbulo 132d con el émbolo 124a.

El árbol de levas 132 también incluye el lóbulo del árbol de levas 132e que se acopla en forma operativa con el émbolo 130a. El émbolo 130a se encuentra asociado en forma operativa con una válvula de aire 130 de manera tal que luego del movimiento del émbolo 130a a través de la rotación del lóbulo del árbol de levas 132e, la válvula de
5 aire 130 se abra. La válvula de aire 130 permite la entrada del aire ambiente hacia el generador de aerosol 101 a través del paso de aire ambiente 110a. La válvula de aire 130 se acopla con el paso de aire ambiente 110a con el paso de aire 110 de manera tal que después de la abertura por medio de la válvula 130, el aire ambiente que
10 ingresa el paso de aire ambiente 110a continúe a través del paso de aire 110 para su mezcla con medicamento vaporizado que sale del pasaje capilar 102 dentro del espacio de condensación 107 (que se muestra con referencia a la Figura 1). La válvula de aire 130 también se puede utilizar para admitir aire presurizado en lugar de aire ambiente.

La Figura 2 ilustra la condición del sistema de suministro de fluido y aire 100 durante un ciclo de llenado en el que la cámara de dosificación se llena con fluido. Durante un ciclo de llenado, el árbol de levas 132 ha rotado de manera tal
15 que el lóbulo del árbol de levas 132b abra la válvula 120 y el lóbulo del árbol de levas 132d cierre la válvula 124 mientras que mantiene el émbolo de dispensación 122a en una posición que permite que el medicamento 112 llene la cámara de dosificación 122.

La Figura 3 es una vista esquemática del sistema de suministro de fluido y aire 100 en la que el sistema de suministro de fluido y aire 100 se encuentra al principio de un ciclo de suministro de aerosol. Durante esta operación,
20 el lóbulo del árbol de levas 132b cierra la válvula 120. A medida que la válvula 120 se cierra, los lóbulos del árbol de levas 132d y 132e mantienen las válvulas 124 y 130 en una posición cerrada mientras el lóbulo del árbol de levas 132c mantiene el émbolo de dispensación 122a en una posición de no dispensación.

La Figura 4 es una vista esquemática del sistema de suministro de fluido y aire 100 en la que el sistema de suministro de fluido y aire 100 se encuentra al final del ciclo de suministro de aerosol. Durante el ciclo de suministro
25 de aerosol, el lóbulo del árbol de levas 132c mueve el émbolo de dispensación 122a hacia una posición de dispensación en la que el cabezal del émbolo hemisférico presiona una pared elastomérica de la cámara de dosificación hacia una pared opuesta para de ese modo vaciar la cámara de dosificación hemisférica 122. A medida
30 que el émbolo de dispensación 122a empieza a presionar contra la pared elastomérica, los lóbulos 132d y 132e mueve los émbolos 124a y 130a hacia posiciones abiertas para de ese modo abrir las válvulas 124 y 130.

A medida que el medicamento 112 fluye hacia el pasaje capilar calentado 102 y sale como un fluido vaporizado, el
35 aire ambiente viaja desde el paso de aire ambiente 110a hacia el paso de aire 110 debido a la inhalación del usuario. Al mantener la válvula de aire 130 cerrada hasta que se genere aerosol en la boquilla, se puede suministrar aerosol al paciente temprano en el ciclo de la respiración de inhalación del paciente para suministrar de ese modo una dosis precisa de medicamento a los pulmones del paciente.

La Figura 5 ilustra una secuencia de tiempo de la válvula de entrada, la válvula de salida, el actuador de la bomba
40 (émbolo de dispensación), el motor paso a paso, el sensor de activación de la respiración y el sensor óptico acoplados al motor paso a paso. De acuerdo con lo mostrado, dentro de 200 ms de la detección de un usuario sobre la base de la boquilla, la válvula de entrada se cierra después de que se abre la válvula de salida. Al mismo tiempo,
45 la válvula de paso de aire se abre para permitir que aire ambiente se extraiga hacia la boquilla por medio de la inhalación del paciente a través de la salida de la boquilla. Con la válvula de salida abierta, el actuador de la bomba (émbolo de dispensación) proporciona una tasa constante de suministro de un volumen preciso de fluido hacia el pasaje capilar calentado durante un período de 2 segundos. El aire ambiente se mezcla con el fluido vaporizado
50 suministrado por el pasaje capilar calentado para formar un aerosol y que el paciente inhale el aerosol. Posteriormente, la válvula de salida se cierra y luego la válvula de entrada se abre para volver a llenar la cámara de dosificación. Debido a que el aerosol se suministra al principio de la respiración de inhalación del paciente, la formulación de fármacos en el aerosol se puede administrar con eficacia.

La Figura 6 es una realización de una disposición de calentador preferida en la que el pasaje capilar comprende un
55 tubo eléctricamente conductivo provisto con el primer electrodo 106, que es el electrodo corriente abajo, y el segundo electrodo 108, que es el electrodo corriente arriba. En esta realización, el pasaje capilar 102 es un diseño de perfil de temperatura controlada de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente de los Estados Unidos Núm. 09/957,026, presentada el 21 de septiembre de 2001. En el capilar del perfil de temperatura controlada, el electrodo corriente abajo tiene una resistencia eléctrica suficiente para provocar el calentamiento del electrodo durante el uso del dispositivo, lo que minimiza de este modo la pérdida de calor en el extremo de salida del tubo capilar.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el pasaje capilar se forma a partir de un tubo hecho
60 completamente de acero inoxidable u otros materiales eléctricamente conductivos, o un tubo no conductor o semiconductor que incorpora un calentador formado a partir de un material eléctricamente conductor tal como platino (Pt). Dos electrodos están conectados en posiciones espaciadas a lo largo de la longitud del tubo de manera tal que una sección calentada esté definida entre los dos electrodos. Una tensión aplicada entre los dos electrodos genera
65 calor en la sección calentada sobre la base de la resistividad del acero inoxidable u otro material que constituye el tubo o el calentador, y otros parámetros tales como el área de sección transversal y la longitud de la sección

calentada. A medida que el fluido fluye a través del tubo capilar en la sección calentada entre los electrodos primero y segundo, el líquido se calienta y se convierte en un vapor. El vapor pasa desde la sección calentada del tubo capilar a la punta del tubo capilar y sale del extremo de salida del tubo capilar. Si el líquido volatilizado ingresa al aire ambiente desde la punta del tubo capilar, el fluido volatilizado se condensa en pequeñas gotitas, lo que de ese modo forma un aerosol que preferiblemente tenga un tamaño de gotita deseado, preferiblemente 0,5 a 2,5 μm .

La temperatura del líquido en el pasaje de flujo capilar se puede calcular sobre la base de la resistencia medida o calculada del elemento de calefacción. En una realización preferida, el calentador es una porción de un tubo de metal o un calentador puede ser una tira o rollo de material de calentamiento por resistencia. El controlador preferiblemente regula la temperatura del paso de flujo por medio del monitoreo de la resistencia del calentador.

El control de la resistencia puede estar basado en un principio simple: La resistencia del calentador se incrementa a medida que su temperatura se incrementa. A medida que se aplica energía al elemento de calefacción, su temperatura se incrementa debido a un calentamiento resistivo y la resistencia real del calentador también se incrementa. Cuando la alimentación se apaga, la temperatura del calentador disminuye y, correspondientemente, su resistencia disminuye. Por lo tanto, por medio del monitoreo de un parámetro del calentador (p. ej., la tensión a través del calentador por el uso de la corriente conocida para calcular la resistencia) y el control de la aplicación de la energía, el controlador puede mantener el calentador a una temperatura que corresponde a un objetivo de resistencia especificada. El uso de uno o más elementos resistivos también se puede utilizar para monitorear la temperatura del líquido calentado en los casos en que no se utiliza un calentador de resistencia para calentar el líquido en el paso de flujo.

El objetivo de resistencia se selecciona para corresponder a una temperatura que es suficiente para inducir una transferencia de calor al material líquido de manera tal que el líquido se volatilice y se expanda fuera del extremo abierto del capilar. El controlador efectúa el cierre del interruptor que activa el calentamiento lo que de ese modo aplica por una duración de tiempo, energía al calentador y después y/o durante tal duración, determina la resistencia en tiempo real del calentador, por el uso de la entrada del dispositivo de medición. En la realización preferida, la resistencia del calentador se calcula por medio de la medición de la tensión a través de un resistor de derivación (no se muestra) en serie con el calentador (para determinar de ese modo la corriente que fluye al calentador) y la medición de la caída de tensión a través del calentador (para determinar de ese modo la resistencia sobre la base de la tensión medida y la corriente que fluye a través del resistor de derivación). Para obtener una medición continua, se puede hacer pasar una pequeña cantidad de corriente en forma continua a través del resistor de derivación y el calentador para los propósitos de hacer que el cálculo de la resistencia y los pulsos de corriente más alta se puedan utilizar para efectuar el calentamiento del calentador a la temperatura deseada.

Si se desea, la resistencia del calentador se puede derivar de una medición de la corriente que pasa a través del calentador o se pueden utilizar otras técnicas para obtener la misma información. El controlador, luego toma decisiones en cuanto a si enviar o no una duración adicional de energía sobre la base de la diferencia entre el objetivo de resistencia deseado para el calentador y la resistencia real de acuerdo con lo determinado por medio del controlador.

En un modelo de desarrollo, la duración de la energía suministrada al calentador se fijó en 1 mseg. Si la resistencia monitoreada del calentador menos un valor de ajuste es menor que el objetivo de resistencia, el controlador se programa para suministrar otra duración de energía al dejar el interruptor en la posición cerrada ("encendido"). El valor de ajuste tiene en cuenta factores tales como la pérdida de calor del calentador cuando no se encuentra activado, el error del dispositivo de medición y el período cíclico del controlador y el dispositivo de conmutación, entre otras posibilidades. En efecto, ya que la resistencia del calentador varía como una función de su temperatura, el control de la resistencia se puede utilizar para lograr el control de la temperatura.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el pasaje capilar 102 utiliza tubos SS304 de calibre 32 que tienen una sección de calentamiento de fluido de 12 mm. Además, en esta realización, el electrodo corriente abajo 106 tiene una longitud de 3,5 mm de tubos de calibre 29 mientras el electrodo corriente arriba 108 puede tener cualquier geometría que minimice la resistencia del electrodo 108, tal como pasadores de cobre (Cu) chapados en oro (Au).

La circuitería de control 136 puede controlar la temperatura del pasaje capilar 102 por medio del monitoreo de la resistencia del capilar de tubo calentado 102. En una realización de la presente invención, una temperatura objetivo para el pasaje capilar 102 es preferiblemente aproximadamente 220EC. En esta realización, una resistencia eléctrica medida del tubo capilar calentado 102 es preferiblemente 0,4 ohms para una temperatura objetivo de aproximadamente 220EC. Con el fin de lograr una resistencia de 0,4 ohms, la circuitería de control 136 impulsa energía al primer electrodo 106. En una realización de la presente invención, la circuitería de control 136 mide la tensión y corriente con el fin de calcular la resistencia a través de una longitud del tubo capilar 102. Si la circuitería de control 136 calcula que la resistencia resultante se encuentra por debajo del valor objetivo, la circuitería de control 136 enciende la energía durante 10 milisegundos. La circuitería de control 136 continúa repitiendo este proceso hasta que se logra la resistencia objetivo para el tubo capilar 102. Del mismo modo, si la circuitería de control 136 mide la resistencia mayor que la requerida para la temperatura del pasaje capilar 102, la circuitería de control 136

5 apaga la energía durante 10 milisegundos. En esta realización, la circuitería de control 136 puede incluir cualquier procesador capaz de controlar la resistencia del tubo capilar 102 a través de los electrodos 106 y 108, tales como un microchip PIC16F877, disponible a través de Microchip Technology Inc., ubicado en Chandler, Az, que se programa en lenguaje ensamblador. También se debe notar que la circuitería de control 136 incluye la funcionalidad para controlar tanto el motor paso a paso 134 como los sensores ópticos y de presión, que comprueban el estado de tanto el paquete de baterías 140 como la LCD incorporada en el interruptor maestro de encendido/apagado 142. La circuitería de control 136 también puede incluir la funcionalidad a través del procesador para visualizar el número de la dosis restante, la información sobre el cumplimiento del paciente, los tiempos de bloqueo y/o las cerraduras de seguridad para niños. Después de la vaporización del medicamento 112 dentro del pasaje capilar 102, el medicamento vaporizado se expande hacia la región de condensación 107 para su mezcla con el aire ambiente para su condensación.

15 El generador de aerosol puede producir aerosoles de condensación con altas concentraciones de números y tamaños de partícula en un intervalo entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 2,5 μm . El generador de aerosol se puede miniaturizar a un dispositivo portátil de mano con un potencial considerable para la distribución selectiva de fármacos al pulmón profundo. Estos aerosoles ofrecen un número de ventajas para suministrar fármacos al pulmón profundo. Por ejemplo, la deposición en la boca y la garganta se minimizan mientras que la deposición en el pulmón profundo se maximiza, especialmente cuando se combina con una retención de la respiración. Además, cuando se utiliza un portador hidrófilo apropiado, la deposición puede mejorarse aún más por medio del crecimiento higroscópico.

20 El tamaño medio de partícula del aerosol se puede incrementar por medio del aumento del tamaño capilar y/o la disminución de la tasa de flujo de fluido a través del pasaje capilar. El generador de aerosol preferiblemente genera aerosoles en los que el 95% de las partículas de aerosol (gotitas de aerosol) son más pequeñas que 5,6 μm y más preferiblemente en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 2,5 μm . El generador de aerosol preferiblemente incorpora un chip de procesador para controlar el proceso de generación. El procesador, con sensores adecuados, también activa la generación de aerosoles en cualquier momento deseado durante una inhalación. El procesador también puede almacenar y reportar información del cumplimiento para la respuesta del paciente. Durante el uso del generador de aerosol, el fármaco a aerosolizar se disuelve en un portador. Por medio de la elección adecuada de portadores hidrófilos, este generador de aerosol puede aprovechar el crecimiento higroscópico en el sistema respiratorio.

25 La operación del generador de aerosol preferido es la siguiente. En primer lugar, se bombea un portador de fluido a través del pasaje capilar calentado junto con un fármaco. El fluido se vaporiza en el pasaje y sale como un chorro de vapor desde el extremo abierto del pasaje. El chorro de vapor arrastra y se mezcla con aire ambiente, se enfría y se condensa para formar un aerosol fino altamente concentrado. El pasaje calentado puede tomar una variedad de formas, que incluye el uso de un capilar de vidrio envuelto por un calentador y un capilar formado a partir de acero inoxidable. La aplicación de calor para vaporizar el líquido aerosol se logra por lo general por medio de calentamiento por resistencia de hacer pasar una corriente eléctrica a través del capilar de metal. La energía aplicada se ajusta para maximizar la conversión del fluido en un aerosol.

30 El generador de aerosol puede generar aerosoles durante un intervalo de tasas de flujo de fluido dependiendo del tamaño del capilar y la energía disponible para vaporizar el fluido. Un fluido que se puede utilizar para generar aerosoles es propilenglicol (PG, por sus siglas en inglés) obtenido como grado USP (CAS # 57-55-6) a través de Fisher Scientific en Atlanta, Ga. El punto de ebullición del PG es 189°C y tiene una densidad de 1,036 g/ml. Los compuestos de soluto utilizados como modelos para fármacos fueron trifenilmetano (CAS # 519-73-3) y alcohol oleico (CAS 50 #143-28-2) también disponibles a través de Fisher Scientific en Atlanta, Ga.

35 Un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD, por sus siglas en inglés) del aerosol producido por el generador de aerosol es una función del diámetro del paso de flujo dimensionado del capilar calentado y la tasa de flujo de entrada. La Figura 7 presenta un DAMM representativo trazado como una función de la tasa de flujo de PG para diversos diámetros capilares. Los datos que se muestran con referencia a la Figura 7 refleja PG sin soluto. A medida que el flujo se incrementa, el MMAD del aerosol primero disminuye y luego se estabiliza a un valor constante. A medida que el diámetro capilar disminuye, el tamaño de partícula para todo el intervalo de flujo también se incrementa. En una realización de la presente invención, estos dos efectos se pueden utilizar para adaptar el MMAD del aerosol.

40 La adición de un soluto, tal como un fármaco, al PG puede cambiar el proceso de condensación ya que el soluto puede actuar como agente de nucleación para el PG. Si el soluto tiene una presión de vapor similar al PG, el soluto se condensa en el aerosol al mismo tiempo que se condensa el PG. Cuando el trifenilmetano (TPM, por sus siglas en inglés) tiene una concentración de 0,28% en PG, el TPM se comporta en forma similar al PG y tanto el TPM como el PG forman un aerosol en el que el TPM tiene la misma distribución química que el aerosol total, de acuerdo con lo mostrado más claramente con referencia a la Figura 8. En el gráfico que se muestra con referencia a la Figura 8, la tasa de alimentación de fluido fue 2,5 mg/seg y el PG tuvo un MMAD entre aproximadamente 1,1 μm y 1,5 μm .

45 En una realización donde el soluto es menos volátil que el PG, el soluto puede comenzar el proceso de

condensación antes y servir como un agente de nucleación para la condensación de PG posterior. En esta realización, se puede producir una diferencia entre la distribución química del soluto y la distribución de masa del aerosol total. Esto se manifiesta en sí en diferentes MMAD para el soluto y el PG. Se debe notar que éstos no son dos aerosoles separados. En cambio, se produce un aerosol que tiene una composición química que varía como una función del tamaño. Los MMAD pueden ser una función de la concentración de soluto de acuerdo con lo mostrado más claramente con referencia a la Figura 9 para el alcohol oleico (OA, por sus siglas en inglés) en PG debido a los efectos del soluto en la nucleación del aerosol de PG. En la realización que se muestra con referencia a la Figura 9, la tasa de alimentación de fluido fue 3,3 mg/seg. Se debe notar que la presencia de un soluto que actúa como agente de nucleación para el PG provoca una disminución del MMAD del aerosol. En esta realización, la recuperación total en un impactador de cascada y el puerto de inducción USP para OA que tiene un 10% en peso de la solución fue $95,1 \pm 1,2\%$ de la cantidad bombeada en el capilar.

De acuerdo con lo que se puede apreciar, la presente invención proporciona un generador de aerosol que es capaz de realizar la vaporización y la condensación controlada de una formulación de fármacos. Una realización preferida de la presente invención proporciona un depósito reemplazable que tiene una cantidad predeterminada de dosis de medicamento. El generador de aerosol puede proporcionar un suministro de aerosol inmediato a un paciente a fin de no perder la capacidad pulmonar que puede estar limitada debido a la salud del paciente. Además, el generador de aerosol puede proporcionar un suministro constante de cantidades controladas de formulación de fármacos a un paciente. Como tal, los costos globales asociados con una realización preferida del generador de aerosol se reducen ya que el usuario puede reemplazar continuamente el depósito y las baterías, lo que de ese modo aumenta la longevidad del generador de aerosol.

El generador de aerosol puede incluir uno o más pasajes capilares que se pueden proporcionar como uno o más canales en un laminado que tiene un calentador dispuesto a lo largo de los canales, múltiples disposiciones de tubo capilar, un pasaje que tiene un calentador ubicado dentro del pasaje, disposiciones coaxiales en las que el fluido fluye a través de un canal anular o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un generador de aerosol (101) que comprende:

5 una boquilla (105) que tiene una salida a través de la cual se puede suministrar aerosol a un usuario del generador de aerosol;
 un paso de aire (110a) a través del cual se puede suministrar aire a un interior de la boquilla (105);
 un sensor (138) para detectar una caída de presión en el interior de la boquilla (105); y
 un alojamiento (103), caracterizado porque comprende:

10 un pasaje capilar (102) dispuesto dentro del alojamiento (103);
 un calentador dispuesto dentro del alojamiento (103);
 un depósito (118) dispuesto dentro del alojamiento (103);
 una cámara de dosificación (122) dispuesta dentro del alojamiento (103), en el que a la cámara de
 15 dosificación se le puede suministrar fluido desde el depósito (118) por medio de un primer paso de flujo (100a) y al pasaje capilar (102) se le puede suministrar fluido desde la cámara de dosificación (122) por medio de un segundo paso de flujo (100b);
 una fuente de alimentación (140) adaptada para suministrar energía eléctrica al calentador;
 una primera válvula (120) adaptada para abrir y cerrar el primer paso de flujo (100a);
 20 una segunda válvula (124) adaptada para abrir y cerrar el segundo paso de flujo (100b);
 una tercera válvula (130) adaptada para abrir y cerrar el paso de aire (110a); y
 un motor (134) y un árbol de levas (132), el árbol de levas incluye una pluralidad de lóbulos del árbol de levas (132b, d, e) asociados en forma operativa con las válvulas primera (120), segunda (124) y
 25 tercera (130), los lóbulos del árbol de levas se pueden operar para cerrar la primera válvula (120) y abrir las válvulas segunda (124) y tercera (130) durante un ciclo de suministro de aerosol en el que se suministra fluido al pasaje capilar (102).

2. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los lóbulos del árbol de levas (132b, d, e) se pueden operar para abrir la primera válvula (120) y cerrar las válvulas segunda (124) y tercera (130) durante un ciclo de llenado en el que se suministra fluido a la cámara de dosificación (122).

3. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el motor (134) es un motor paso a paso acoplado en forma operativa con el árbol de levas (132) y en el que el motor paso a paso rota el árbol de levas (132) para abrir y cerrar las válvulas primera (120), segunda (124) y tercera (130).

4. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que el depósito (118) se encuentra unido en forma amovible al alojamiento (103), el depósito (118) incluye en forma opcional un pistón (114) que se puede operar para presurizar fluido en el depósito (118).

5. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que el alojamiento (103) incluye una tapa (103a) unida en forma deslizable al alojamiento, el alojamiento (103a) incluye la boquilla (105) en un extremo del mismo y el alojamiento (103a) se puede deslizar desde una primera posición de almacenamiento a una posición de suministro de aerosol en la que el generador de aerosol se encuentra en un modo de accionamiento por respiración en el que el usuario puede obtener una dosis de aerosol por medio de la inhalación en la salida.

6. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el generador de aerosol comprende además una pantalla de cristal líquido ubicada en una porción del alojamiento (103) que queda expuesta cuando el alojamiento (103a) se mueve a la posición de suministro de aerosol.

7. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende además un controlador (136), el sensor (138) que se puede operar para enviar al controlador una señal cuando el usuario inhala en la salida de la boquilla (105).

8. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sensor (138) comprende un transductor que detecta una caída de presión en el interior de la boquilla (105) cuando el usuario inhala en la salida de la boquilla.

9. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende además un émbolo de dispensación (122a) que engrana con una pared elastomérica de la cámara de dosificación (122) durante el ciclo de suministro de aerosol.

10. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el árbol de levas (132) incluye un lóbulo del árbol de levas (132c) que se puede operar para corresponder al émbolo de dispensación (122a).

11. Un generador de aerosol (101) de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en el que la cámara de dosificación (122) comprende un rebaje cubierto por la pared elastomérica y en el que el émbolo de dispensación (122a) se puede

mover de una primera posición en relación con la pared elastomérica a una segunda posición en la que la pared elastomérica se deforma en el rebaje, el émbolo de dispensación (122a) se puede mover de una manera que proporcione una tasa de flujo del fluido sustancialmente constante en el segundo paso de flujo (100b).

- 5 **12.** Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende además un controlador (136) adaptado para monitorear un parámetro del calentador y suministrar energía de la fuente de alimentación (140) al calentador de manera tal que calentador se mantenga en un intervalo de temperatura deseable durante el ciclo de suministro de aerosol.
- 10 **13.** Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que el generador de aerosol es un inhalador de mano, al interior de la boquilla (105) se le suministra aire únicamente a través del paso de aire (100a), y en el que el árbol de levas (132) abre la tercera válvula (130) dentro de un período de tiempo predeterminado después de que el sensor (138) detecte una caída de presión en el interior de la boquilla (105) a medida que el usuario inhala en la salida.
- 15 **14.** Un generador de aerosol (101) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que el árbol de levas accionado por motor (132) se puede operar para abrir y cerrar las válvulas primera (120), segunda (124) y tercera (130) de acuerdo con un ciclo programado a una rotación del árbol de levas (132), el generador de aerosol incluye un sensor de luz que se puede operar para detectar cuando el árbol de levas completa una sola revolución.
- 20

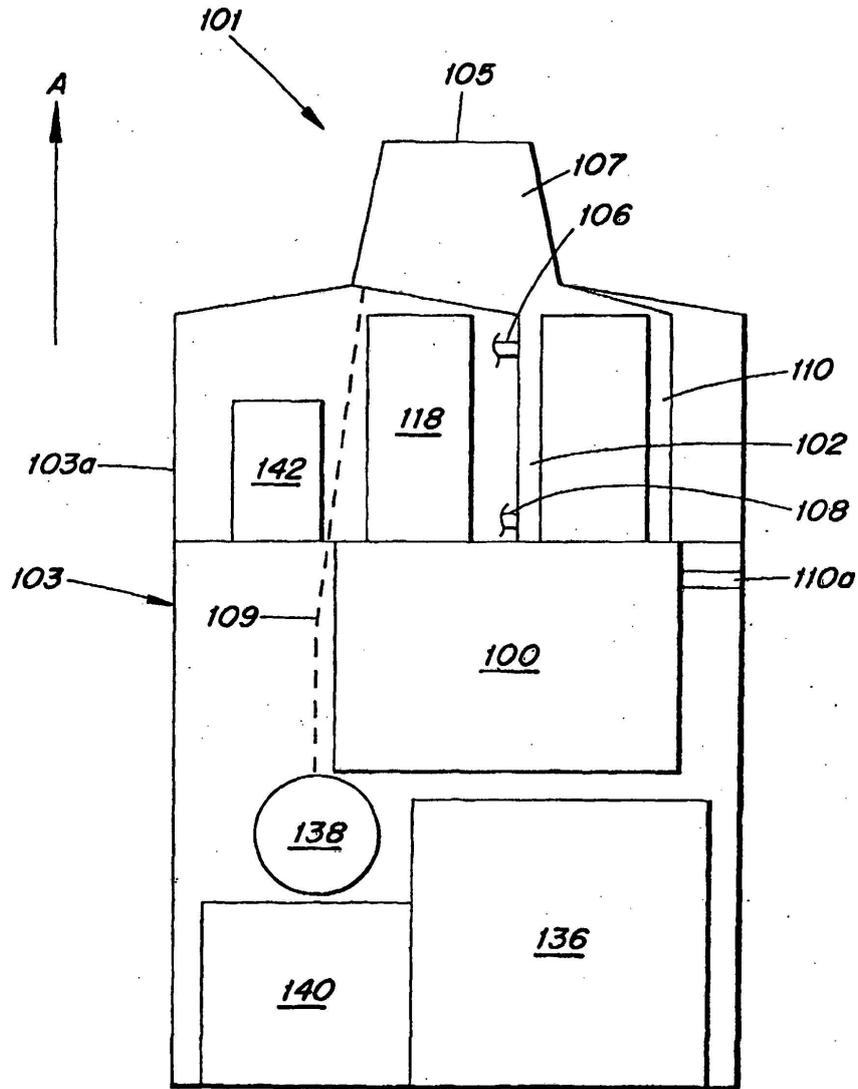


FIG. 1

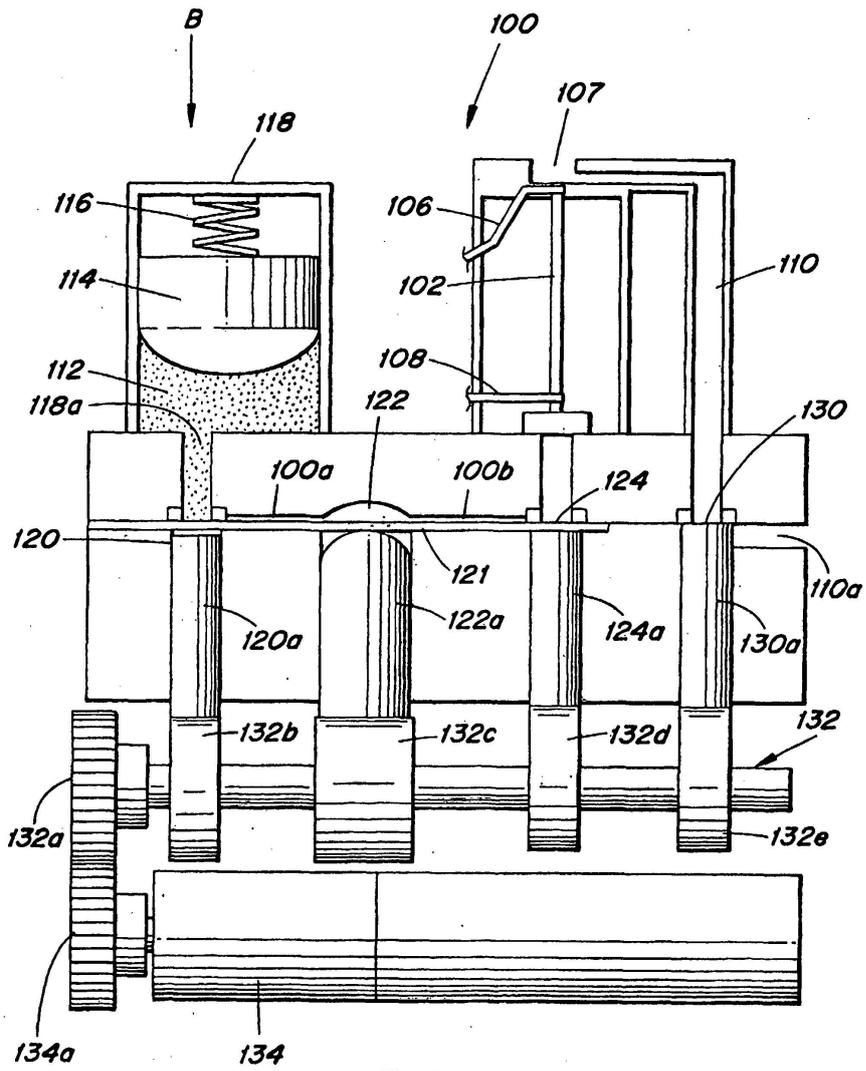


FIG. 2

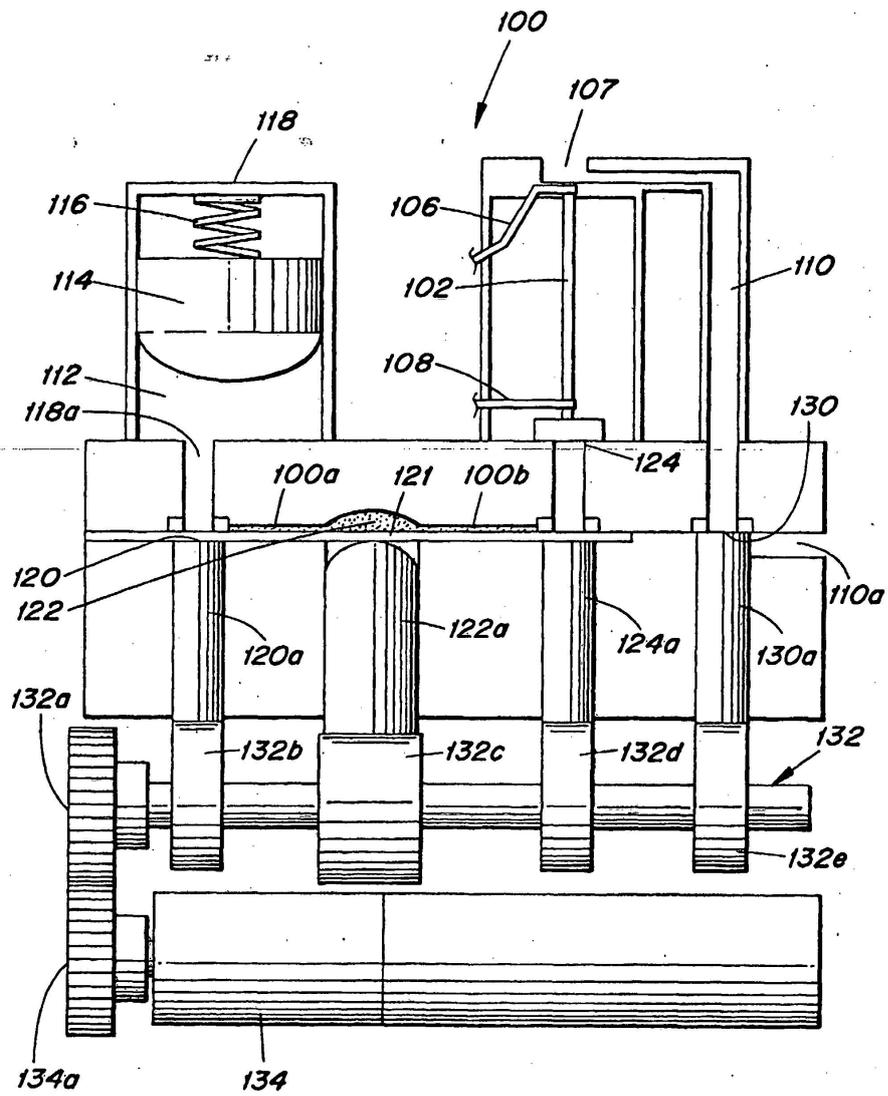


FIG. 3

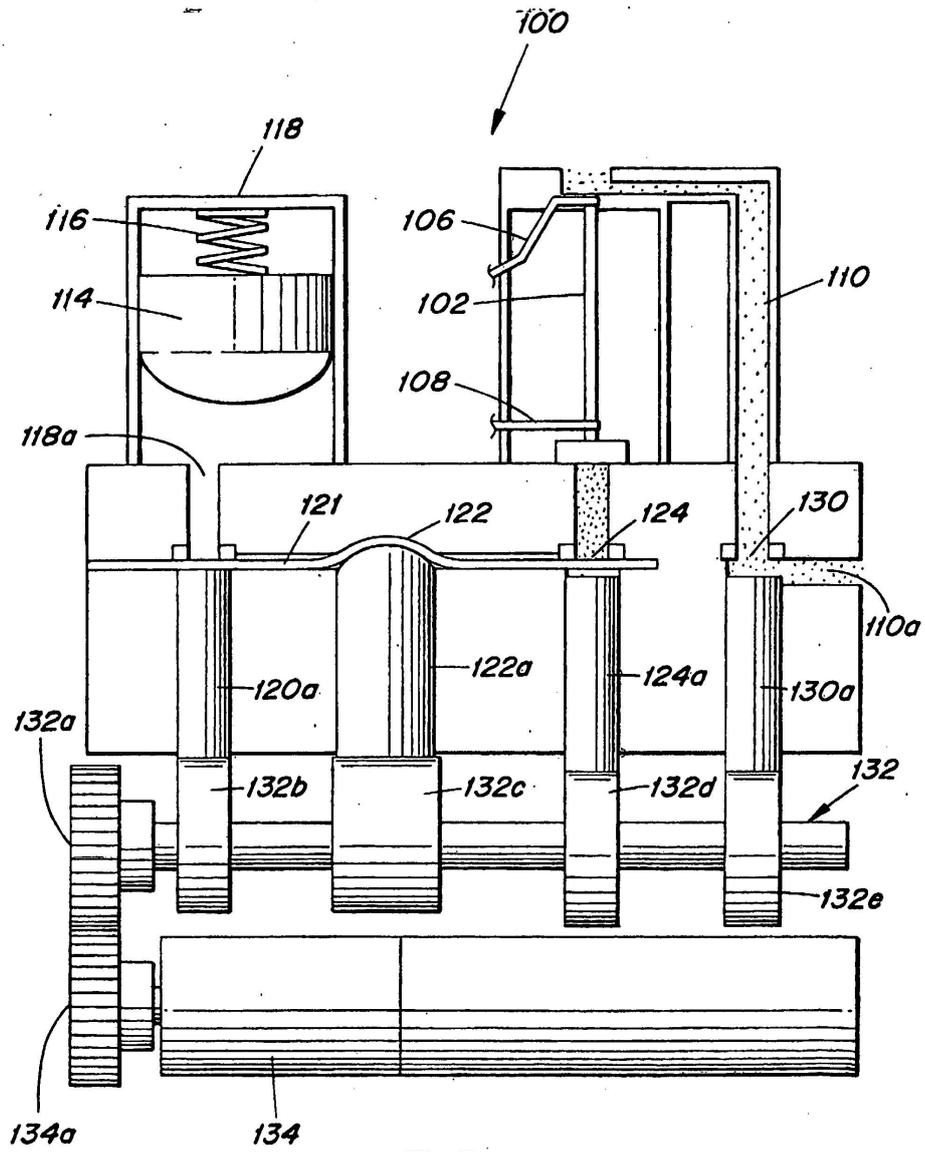


FIG. 4

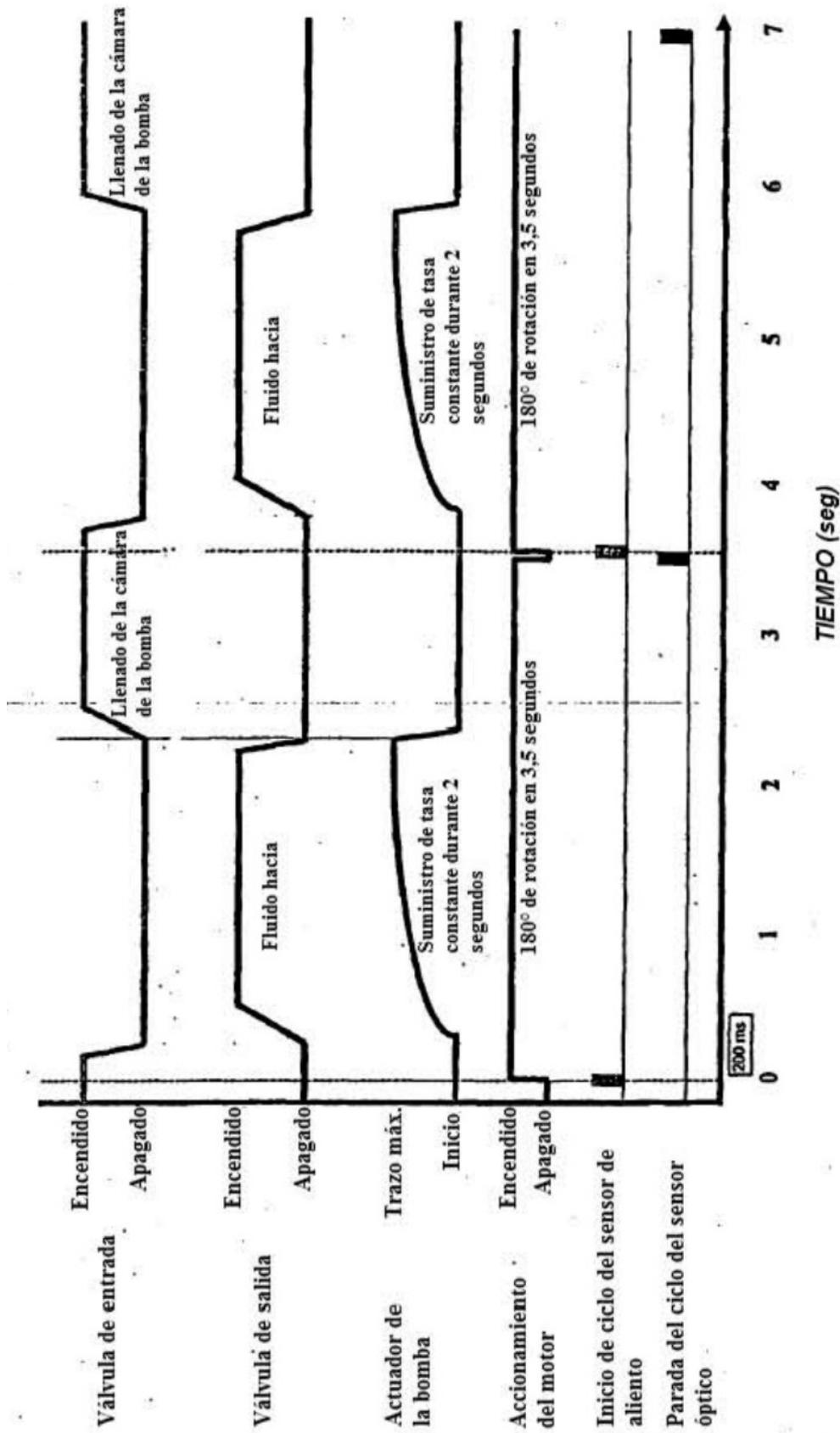


FIG. 5

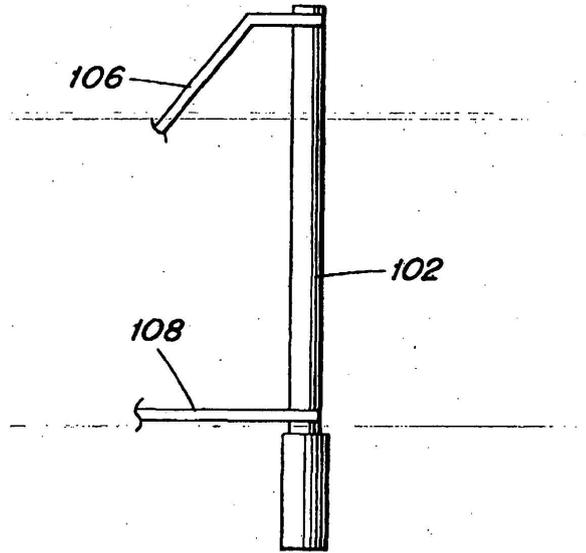


FIG. 6

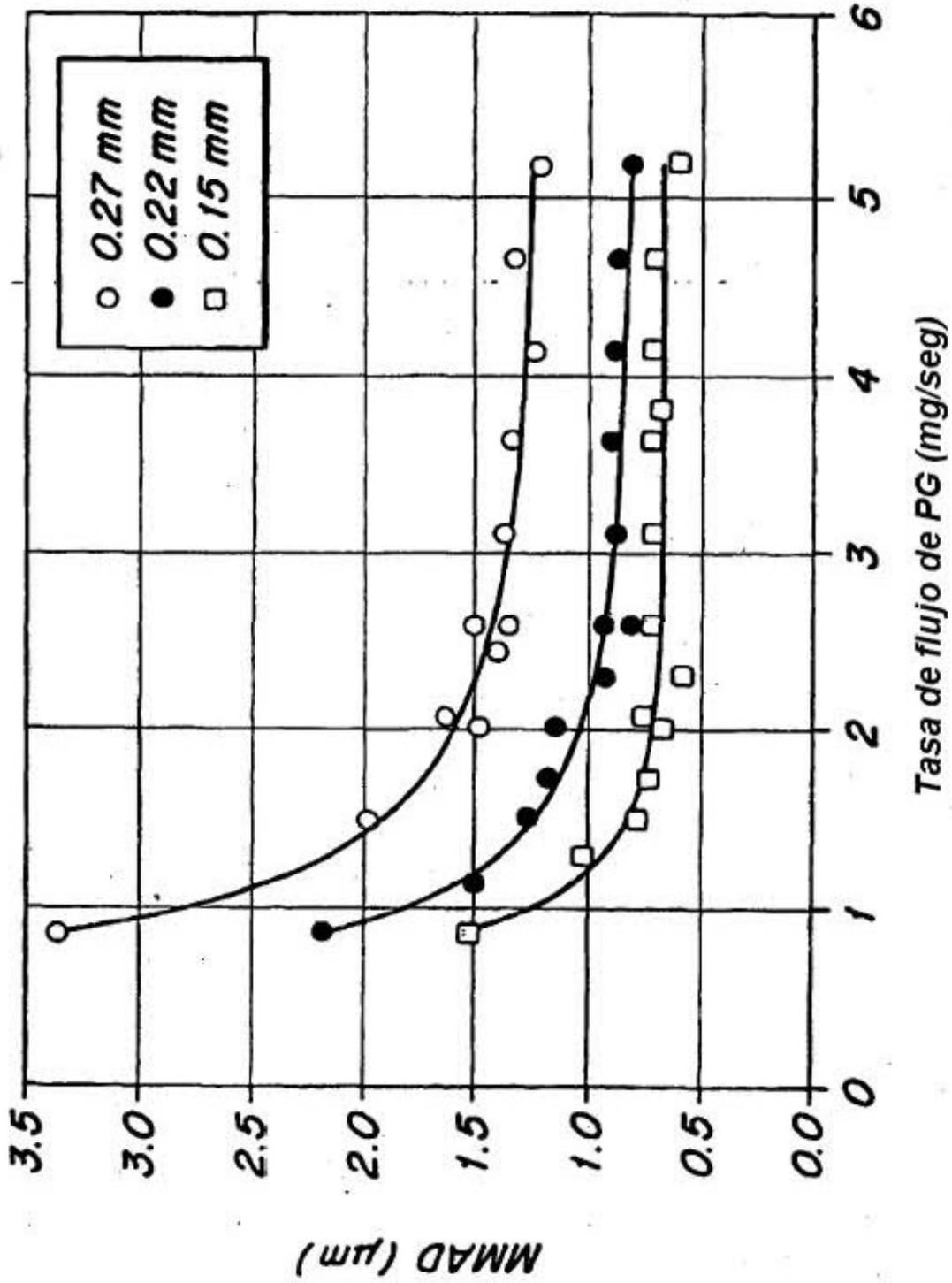


FIG. 7

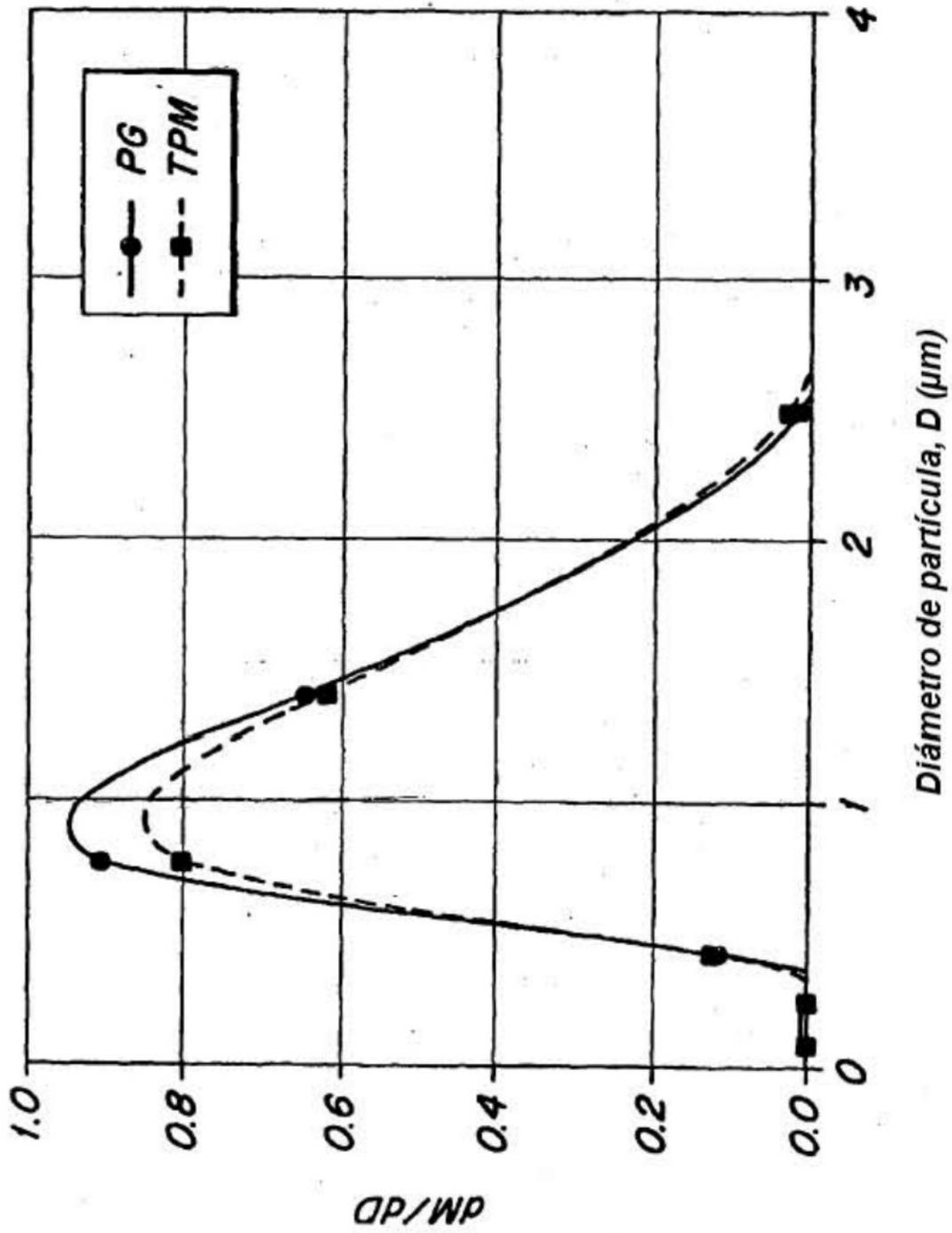


FIG. 8

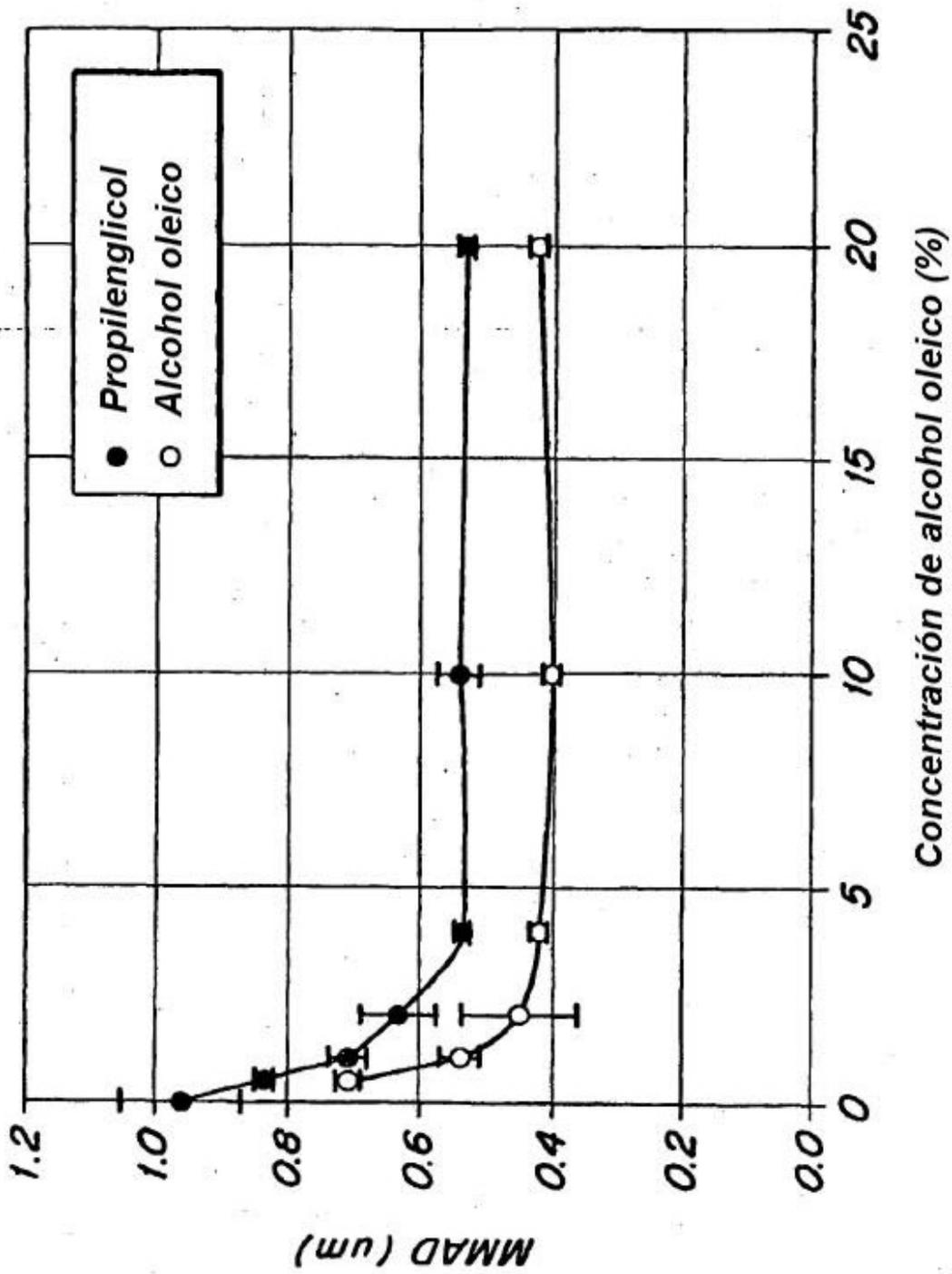


FIG. 9