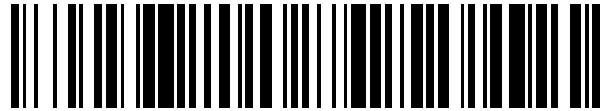


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 104**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2002 E 02755418 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 1399203**

54 Título: **Dispositivos de administración de fármaco nasal**

30 Prioridad:

**12.06.2001 GB 0114272**

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

**13.01.2016**

73 Titular/es:

**OPTINOSE AS (100.0%)  
Postboks 288 Røa  
0702 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**DJUPESLAND, PER GISLE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 556 104 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).

**Dispositivos de administración de fármaco nasal****DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de administración nasal para administrar una sustancia, en particular una de un líquido, como una suspensión o disolución, o un polvo que contiene un medicamento especialmente productos farmacéuticos sistémico o tópicos, o una vacuna a las vías respiratorias nasales de un sujeto.

10 Con referencia a la Figura 1, la vía respiratoria nasal 1 comprende las dos cavidades nasales separadas por el septo nasal, cuya vía respiratoria 1 incluye numerosas ostias, tales como la ostia del seno paranasal 3 y la ostia tubal 5, y las células olfativas y está revestido por la mucosa nasal. La vía respiratoria nasal 1 puede comunicarse con la nasofaringe 7, la cavidad bucal 9 y la vía respiratoria inferior 11, estando la vía respiratoria nasal 1 en comunicación selectiva con la región anterior de la nasofaringe 7 y la cavidad bucal 9 abriendo y cerrando el velo orofaríngeo 13. El  
15 velo 13, que frecuentemente se denomina el paladar suave, se ilustra en línea continua en la posición cerrada, como se logra proporcionando una cierta presión positiva en la cavidad bucal 9, tal como se logra en la exhalación por la cavidad bucal 9 y en línea punteada en la posición abierta.

Existen muchas afecciones nasales que requieren tratamiento. Una de tales afecciones es la inflamación nasal, específicamente la rinitis, que puede ser alérgica o no alérgica y frecuentemente está asociada a infección y previene la función nasal normal. A modo de ejemplo, la inflamación alérgica y no alérgica de las vías respiratorias nasales puede efectuarse normalmente entre el 10 y el 20 % de la población, siendo la congestión nasal de los tejidos eréctiles de la concha nasal, lagrimeo, secreción de moco acuoso, estornudo y picazón los síntomas más comunes. Como se entenderá, la congestión nasal impide la respiración nasal y promueve la respiración oral, conduciendo a ronquido y alteraciones del sueño. Otras afecciones nasales incluyen pólipos nasales que resultan de los senos paranasales, adenoides hipertróficas, medios secretores de otitis, enfermedad de seno y olfato reducido.

En el tratamiento de ciertas afecciones nasales, es preferible la administración tópica de medicamentos, particularmente si la mucosa nasal es la trayectoria patológica principal, tal como en el tratamiento o alivio de congestión nasal. Los medicamentos que se administran comúnmente de forma tópica incluyen descongestionantes, antihistamínicos, cromoglicatos, esteroides y antibióticos. En la actualidad entre los productos farmacéuticos antiinflamatorios conocidos, se ha demostrado que los esteroides tópicos tienen un efecto en la congestión nasal. También se han sugerido los descongestionantes tópicos para su uso en el alivio de la congestión nasal. También se ha propuesto el tratamiento de adenoides hipertróficas y otitis secretora crónica que usan descongestionantes tópicos esteroides y agentes antimicrobianos, aunque con algo de controversia. Además, la administración tópica de los productos farmacéuticos se ha usado para tratar o al menos aliviar los síntomas de inflamación en la región anterior de la nasofaringe, los senos paranasales y las trompas de Eustaquio.

También pueden administrarse medicamentos sistémicamente a través de las vías nasales, las vías nasales ofrecen una buena vía de administración para la administración sistémica de productos farmacéuticos tales como hormonas, por ejemplo, oxitocina y calcitonina, y analgésicos tales como composiciones antiplaquetarias, ya que el elevado flujo sanguíneo y la gran área superficial de la mucosa nasal proporcionan ventajosamente una absorción sistémica rápida.

También se espera que la administración nasal sea ventajosa para la administración de medicamentos que requieren una rápida aparición de la acción, por ejemplo, analgésicos, antieméticos, insulina, anti-epilépticos, sedantes e hipnóticos y también otros productos farmacéuticos, por ejemplo, fármacos cardiovasculares. Se prevé que la administración nasal proporcionará una rápida aparición de la acción, a una velocidad similar a la de la inyección y a una velocidad mucho más rápida que la de la administración oral. De hecho, para el tratamiento de muchas afecciones agudas, la administración nasal es ventajosa sobre la administración oral, ya que la estasis gástrica puede hacer más lenta la aparición de la acción tras la administración oral.

También se espera que la administración nasal pueda proporcionar una vía de administración eficaz para la administración de proteínas y péptidos como se produce por técnicas modernas biotecnológicas. Para tales sustancias, el metabolismo en los intestinos y el efecto de primer paso en el hígado representan obstáculos importantes para una administración fiable y rentable.

Además, se espera que la administración nasal usando la técnica de administración nasal de la presente invención demuestre ser eficaz en el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas comunes tales como Alzheimer, Parkinson, enfermedades psiquiátricas e infecciones intracerebrales, en las que no es posible usar las técnicas existentes. La técnica de administración nasal de la presente invención permite la administración a la región olfativa, región que está localizada en la región superior de las cavidades nasales y representa la única región en donde es posible evitar la barrera hematoencefálica (BBB) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el cerebro.

Por tanto, se espera que la técnica de administración nasal de la presente invención permita la administración eficaz

de vacunas.

Además de la administración de medicamentos, la irrigación de la mucosa nasal con líquidos, en particular disoluciones salinas, se practica comúnmente para eliminar partículas y secreciones, así como mejorar la actividad mucociliar de la mucosa nasal. Estas disoluciones pueden usarse en combinación con productos farmacéuticos activos.

Para cualquier tipo de administración de fármacos, la dosificación precisa y fiable es esencial, pero es de particular importancia en relación con la administración de fármacos potentes que tienen una ventana terapéutica estrecha, fármacos con efectos adversos potencialmente graves y fármacos para el tratamiento de afecciones graves y potencialmente mortales. Para algunas afecciones es esencial personalizar la dosis a la situación particular, por ejemplo, en el caso de diabetes mellitus. Para la diabetes y, de hecho, para muchas otras afecciones, la dosis del producto farmacéutico se basa preferiblemente en mediciones actuales en tiempo real. Actualmente, las muestras de sangre son las más frecuentemente usadas, pero se ha propuesto el análisis de moléculas en la respiración de exhalación de los sujetos como una alternativa al análisis de sangre para diversas afecciones. El análisis de la respiración se usa actualmente para el diagnóstico de afecciones tales como infecciones por *Helicobacter pylori* que provocan úlceras gástricas.

El documento WO-A-OO/51672 desvela un dispositivo de administración para administrar una sustancia, en particular un medicamento, en un flujo bidireccional a través de las cavidades nasales, es decir, un flujo de aire que pasa a un orificio nasal, aproximadamente del margen posterior del septo nasal y sale en la dirección opuesta del otro orificio nasal. El flujo de aire bidireccional actúa ventajosamente estimulando los nervios sensoriales en la mucosa nasal, acondicionándose así al sujeto para la administración y proporcionando una situación de administración más cómoda.

Es un objeto de la presente invención proporcionar dispositivos de administración nasal mejorados para proporcionar la administración mejorada de una sustancia a una cavidad nasal del sujeto.

En un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de administración nasal para administrar sustancia a una vía respiratoria nasal de un sujeto, que comprende: un alojamiento; una unidad de salida que incluye una pieza para la nariz para ajustar a un orificio nasal de un sujeto, en el que la unidad de salida se fija al alojamiento, y la pieza para la nariz incluye una boquilla a través de la cual la sustancia se administra en uso a las vías respiratorias nasales, y al menos un miembro de manguito que está configurado de manera que, cuando se ajuste en una fosa nasal del sujeto, se acople a una pared interna de la fosa nasal del sujeto y fuerce a la unidad de salida a adoptar una dirección en la que al menos un extremo distal de la boquilla está dirigido hacia un sitio en las vías respiratorias nasales del sujeto; una unidad de administración para administrar sustancia a través de la boquilla de la pieza para la nariz; y una pieza para la boca a través de la que el sujeto en uso exhala para producir el cierre del velo orofaríngeo del sujeto, en el que la pieza para la boca está acoplada de forma móvil al alojamiento para permitir el posicionamiento de la unidad de salida en dicha dirección en la fosa nasal del sujeto.

Realizaciones preferidas de la presente invención se describirán ahora a continuación a modo de ejemplo solamente con referencia a los dibujos adjuntos en los cuales:

- La Figura 1 ilustra esquemáticamente la anatomía de las vías respiratorias superiores de un sujeto humano;
- la Figura 2 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una primera realización de la presente invención;
- la figura 3 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 2 insertado en una cavidad nasal y un sujeto para operación;
- la Figura 4 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 2 durante la descarga;
- la Figura 5 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 2 después de la descarga;
- la Figura 6 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una segunda realización de la presente invención;
- la Figura 7 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 6 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;
- la Figura 8 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 6 durante la descarga;
- la Figura 9 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 6 después de la descarga;
- la Figura 10 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una tercera realización de

la presente invención;

5 la Figura 11 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 10 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

la Figura 12 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 10 durante la descarga;

la Figura 13 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 10 después de la descarga;

10 la Figura 14 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una cuarta realización de la presente invención;

la Figura 15 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 14 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

15 la Figura 16 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 14 durante la descarga;

la Figura 17 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una quinta realización de la presente invención;

20 la Figura 18 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 17 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

la Figura 19 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 17 durante la descarga;

25 la Figura 20 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una sexta realización de la presente invención;

la Figura 21 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 20 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

30 la Figura 22 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 20 durante la descarga;

la Figura 23 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una séptima realización de la presente invención;

35 la Figura 24 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 23 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

40 la Figura 25 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 23 durante la descarga;

la Figura 26 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 23 después de la descarga;

45 la Figura 27 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una octava realización de la presente invención;

la Figura 28 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 27 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

50 la Figura 29 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 27 durante la descarga;

la Figura 30 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 27 después de la descarga;

55 la Figura 31 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una novena realización de la presente invención;

la Figura 32 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 31 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;

60 la Figura 33 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 31 durante la descarga;

la Figura 34 ilustra, esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 31 después de la descarga;

65 la Figura 35 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una décima realización de la presente invención ilustrado en una configuración no operativa;

- la Figura 36 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 35 en donde la unidad de accionamiento es cebada para la descarga;
- 5 la Figura 37 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 35 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;
- La Figura 38 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 35 durante la descarga, en donde el sujeto ha iniciado la exhalación y el dispositivo de administración está en el punto de descarga;
- 10 la Figura 39 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 35 durante la descarga;
- la Figura 40 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una undécima realización de la presente invención ilustrado en una configuración no operativa;
- 15 la Figura 41 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 40 en donde la unidad de accionamiento es cebada para la descarga;
- la Figura 42 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 40 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;
- 20 la Figura 43 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 40, en donde el sujeto ha iniciado la exhalación y el dispositivo de administración está en el punto de descarga;
- la Figura 44 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 40 en donde la unidad de accionamiento ha sido accionada, habiendo la unidad de accionamiento iniciado la descarga de la unidad de suministro de gas y estando en el punto de inicio de la descarga de la unidad de suministro de sustancia;
- 25 la Figura 45 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 40 durante la descarga completa;
- 30 la Figura 46 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal según una duodécima realización de la presente invención ilustrado en la configuración no operativa;
- la Figura 47 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 46 en donde la unidad de accionamiento es cebada para la descarga;
- 35 la Figura 48 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 46 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para operación;
- 40 la Figura 49 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 46, en donde el sujeto ha iniciado la exhalación y el dispositivo de administración está en el punto de descarga;
- la Figura 50 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 46, en donde la unidad de accionamiento se ha puesto a funcionar, la unidad de accionamiento ha iniciado la descarga de la unidad de suministro de gas y está en el punto de iniciar la descarga de la unidad de suministro de sustancia y;
- 45 la Figura 51 ilustra esquemáticamente el dispositivo de administración de la Figura 46 durante la descarga completa.
- 50 Las Figuras 2 a 5 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una primera realización de la presente invención.
- El dispositivo de administración comprende un alojamiento 15, una pieza para la nariz 17 para ajustarse en una cavidad de un sujeto, y una pieza para la boca 19 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de administración.
- 55 La pieza para la nariz 17 comprende un miembro guía 20, en esta realización un elemento troncocónico, para guiar la pieza para la nariz 17 en la cavidad nasal del sujeto, y una unidad de salida 21 para administrar la sustancia a la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización, la pieza para la nariz 17 es una unidad reemplazable.
- 60 En esta realización, la unidad de salida 21 comprende un canal de administración 23 que está en la comunicación fluida con la pieza para la boca 19 tal que un flujo de aire se administre en y a través de la vía respiratoria nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la pieza para la boca 19, y una boquilla 25 para administrar la sustancia a la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización, la boquilla 25 está colocada en el canal de administración 23 coaxialmente con el mismo. En esta realización, la boquilla 25 está configurada para proporcionar un espray en aerosol. En una realización alternativa, para la administración de un líquido, la boquilla 25 puede estar
- 65

configurada para administrar un chorro de líquido como una columna de líquido.

Esta realización, la unidad de salida 21 está acoplada de forma móvil al alojamiento 15, aquí como se proporciona por un acoplamiento flexible, tal como para permitir el posicionamiento de la unidad de salida 21 en la cavidad nasal del sujeto como se describirá en mayor detalle a continuación.

En una realización alternativa, la unidad de salida 21 podría fijarse al alojamiento 15 y a la pieza para la boca 19 en su lugar acoplada de forma móvil al alojamiento 15, aquí como se proporciona por un acoplamiento flexible, tal como para permitir el posicionamiento de la unidad de salida 21 en la cavidad nasal del sujeto.

En esta realización, al menos la punta del canal de administración 23 comprende una sección tubular de un material flexible, preferiblemente elástico. En una realización preferida, el material es un material plástico semiblando tal como caucho de silicona.

En esta realización, al menos la punta del canal de administración 23 tiene una sección decreciente que se estrecha hacia el extremo distal del mismo. El canal de administración 23, al tener una conicidad que se estrecha, actúa, con la inserción, expandiendo la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal de sujeto. En una realización preferida, el canal de administración 23 tiene una sección elíptica, preferiblemente una sección ovalada.

En una realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 21 está configurado para extenderse al menos aproximadamente 2 cm, preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm, y más preferiblemente de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 3 cm, en la cavidad nasal del sujeto.

La pieza para la nariz 17 comprende además al menos un miembro de manguito expansible 27 para la expansión en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 comprende un miembro inflable.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 está en comunicación fluida con el canal de administración 23, por lo que el flujo de aire generado por el sujeto al exhalar a través de la pieza para la boca 19 actúa para inflar el al menos un miembro de manguito 27. En una realización alternativa, el dispositivo de administración podría incluir una unidad de bomba separada para inflar el al menos un miembro de manguito 27 posterior al ajuste de la pieza para la nariz 17 y en una realización preferida posterior, preferiblemente en respuesta a la exhalación a través de la pieza para la boca 19.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 es un miembro inflable al exhalar el sujeto. En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 27 podría inflarse en la pieza para la nariz 17 que se localiza en la posición correcta.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 comprende un elemento de globo flexible que se infla por la generación de una presión en el canal de administración 23, desinflándose el al menos un miembro de manguito 27 al soltar la presión del canal de administración 23. En la realización alternativa, en donde el al menos un miembro de manguito 27 se infla por una unidad de bomba separada, el al menos un miembro de manguito 27 podría igualmente desinflarse por la evacuación del gas del mismo usando la misma unidad de bomba.

En una realización, el al menos un miembro de manguito 27 podría comprender un elemento de globo elástico que se infla por la generación de una presión en el canal de administración 23, volviendo el al menos un miembro de manguito 27 a la configuración desinflada original al liberar la presión del canal de administración 23.

En otra realización, el al menos un miembro de manguito 27 podría comprender un elemento de esponja inflable, en una realización un elemento de espuma que tiene una capa sellante de encapsulación que puede comprimirse, en esta realización por evacuación, para adoptar una configuración compacta para permitir la inserción en una cavidad nasal del sujeto e inflarse, en esta realización rompiendo el vacío, para permitir la introducción de un gas dentro de la estructura porosa del elemento de esponja. En una realización, un miembro de manguito 27 tal podría estar en comunicación fluida selectiva con la atmósfera. En otra realización, un miembro de manguito 27 tal podría estar en comunicación fluida selectiva con el canal de administración 23, por lo que la presión desarrollada en el canal de administración 23 ayudaría en el inflado del miembro de manguito 27. En la realización alternativa que incluye una unidad de bomba separada, la unidad de bomba podría emplearse para ayudar a inflar un miembro de manguito 27 tal y a desinflar el miembro de manguito 27 por la evacuación del gas del mismo. En una realización, el inflado podría activarse en la exhalación del sujeto. En otra realización, el inflado podría activarse en la pieza para la nariz 17 que está localizada en la posición correcta en la cavidad nasal del sujeto.

El al menos un miembro de manguito 27 está dispuesto en una superficie exterior de la unidad de salida 21 tal que, al expandirse, se acople a la pared interior de la cavidad nasal del sujeto. El al menos un miembro de manguito 27, al expandirse, proporciona la expansión de la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto, el sellado de la pieza para la nariz 17 en la cavidad nasal del sujeto y el posicionamiento, en particular la dirección, de la unidad de salida 21 en la cavidad nasal del sujeto.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 comprende un único miembro de manguito anular 27 que está localizado alrededor de la unidad de salida 21 tal como para proporcionar un sellado entre el canal de administración 23 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

- 5 En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 27 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 27 que juntos proporcionarían un sellado entre el canal de administración 23 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

10 El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 29 para administrar dosis medidas de una sustancia, en esta realización un envase de aerosol para administrar volúmenes medidos de un propelente, preferiblemente un propelente de hidrofluoroalcano (HFA) o similares, que contiene el medicamento, bien como una suspensión o bien como una disolución, que se conecta de forma fluida a la boquilla 25 para administrar la sustancia de la pieza para la nariz 17, en esta realización como un espray en aerosol.

- 15 En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 29 es una unidad de multidosis para suministrar una pluralidad de dosis medidas de sustancia. En otra realización, la unidad de suministro de sustancia 29 podría ser una unidad de dosis única para administrar una única dosis medida de sustancia.

20 La unidad de suministro de sustancia 29 puede cebarse previamente, en esta realización cargando un elemento elástico, e incluye un mecanismo de liberación accionado por la respiración 31 que, cuando se dispara, libera el elemento elástico y activa la unidad de suministro de sustancia 29 para administrar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 25.

25 En esta realización, el mecanismo de disparo 31 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 29 al generarse una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de administración 23.

30 En otra realización, el mecanismo de disparo 31 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 29 al generarse una presión predeterminada dentro del canal de administración 23.

35 En una realización adicional, el mecanismo de disparo 31 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 29 al generarse una cualquiera de una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de administración 23 o una presión predeterminada dentro del canal de administración 23.

40 En una realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 29 podría comprender una bomba de administración mecánica, en particular una bomba de administración de líquidos, una bomba de administración de polvo, que administra dosis medidas de una sustancia, al accionarla.

45 En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 29 podría comprender una unidad de administración de polvo seco, que administra dosis medidas de una sustancia, como un polvo seco, al accionarla.

50 En todavía otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 29 podría comprender un nebulizador que administra dosis medidas de una sustancia, como un espray en aerosol, al accionarla.

55 La operación del dispositivo de administración se describirá ahora a continuación con referencia a las Figuras 3 a 5 de los dibujos adjuntos.

60 Con referencia a la Figura 3, la pieza para la nariz 17 se inserta primero dentro de una de las cavidades nasales de un sujeto hasta que el miembro guía 20 hace tope con las narinas de la fosa nasal, momento en el que el extremo distal de la unidad de salida 21 se extiende aproximadamente 2 cm dentro de la cavidad nasal del sujeto y la pieza para la boca 19 se sujeta en los labios del sujeto.

65 El sujeto empieza entonces a exhalar a través de la pieza para la boca 19, cuya exhalación actúa cerrando el velo orofaríngeo del sujeto y conduciendo un flujo de aire a través del canal de administración 23 de la unidad de salida 21, pasando el flujo de aire dentro de una cavidad nasal, alrededor del margen posterior del septo nasal y saliendo de la otra cavidad nasal, lográndose así un flujo de aire bidireccional a través de la vía respiratoria nasal del sujeto. La exhalación a través de la pieza para la boca 19 actúa desarrollando una presión en el canal de administración 23, cuya presión actúa inflando el al menos un miembro de manguito 27. Como se ilustra en la Figura 4, la expansión del al menos un miembro de manguito 27 actúa expandiendo la válvula nasal en la cavidad nasal, sellando el canal de administración 23 con la pared interior de la cavidad nasal y posicionando la unidad de salida 21 en relación con la cavidad nasal del sujeto. Como se observará de la Figura 4, la unidad de salida 21 se fuerza para adoptar la posición requerida por el al menos un miembro de manguito 27, en esta realización como se acomoda al flexionar la unidad de salida 21.

70 En esta realización, cuando la velocidad de flujo desarrollada a través del canal de administración 23 alcanza un valor predeterminado, el mecanismo de liberación 31 se dispara para accionar la unidad de suministro de sustancia

29 para administrar una dosis medida de una sustancia a la boquilla 25 y dentro de la cavidad nasal del sujeto. En la realización alternativa, el mecanismo de liberación 31 podría ser accionado al generar una presión predeterminada en el canal del suministro 23.

5 Después de la exhalación, la presión en el canal de administración 23 disminuye y el al menos un miembro de manguito 27 se desinfla, como se ilustra en la Figura 5, momento en el que la pieza para la boca 19 se suelta y la pieza para la nariz 17 se retira de la cavidad nasal del sujeto.

10 En una realización, si el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo puede desecharse.

15 En otra realización, si el dispositivo de administración es un dispositivo multidosis, el dispositivo está listo para un uso adicional después de cebar la unidad de suministro de sustancia 29. En una realización preferida, si la pieza para la nariz 17 es reemplazable, la pieza para la nariz 17 puede reemplazarse con una pieza para la nariz 17 nueva.

Las Figuras 6 a 9 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una segunda realización de la presente invención.

20 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la primera realización anteriormente descrita, y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solo se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencia similares partes similares.

25 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la primera realización anteriormente descrita en que comprende además una unidad de suministro de gas accionable por la respiración de exhalación oral 33 para administrar un flujo de gas a través del canal de administración 23 de la unidad de salida 21 en respuesta a la exhalación por un sujeto, y en que la pieza para la boca 19 está en comunicación fluida con la unidad de suministro de gas 33 y no el canal de administración 23 de la unidad de salida 21, por el cual se administra un flujo de gas al canal de administración 23 de la unidad de salida 21, y así a la vía respiratoria nasal del sujeto en respuesta a la exhalación a través de la pieza para la boca 19.

30 La operación del dispositivo de administración es la misma que para la primera realización anteriormente descrita, siendo un flujo de gas administrado al canal de administración 23 de la unidad de salida 21 en respuesta a la exhalación a través de la pieza para la boca 19.

35 Las Figuras 10 a 13 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una tercera realización de la presente invención.

40 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la primera realización anteriormente descrita, y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencia similares partes similares.

45 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la primera realización anteriormente descrita solamente en que la pieza para la nariz 17 comprende una pluralidad de, en esta realización dos, miembros de manguito inflables 27a, 27b. Esta configuración de los miembros de manguito 27a, 27b permite que el miembro de manguito más en el extremo distal 27b tenga un tamaño reducido y con ello se facilita la inserción de la unidad exterior 21 a través de la válvula nasal estrecha en la cavidad nasal del sujeto.

50 La operación del dispositivo de administración es igual que para la primera realización anteriormente descrita.

Las Figuras 14 a 16 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una cuarta realización de la presente invención.

55 El dispositivo de administración comprende un alojamiento 35, una pieza para la nariz 37 para ajustarse en una cavidad nasal de un sujeto y una pieza para la boca 39 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de administración.

60 La pieza para la nariz 37 comprende un miembro guía 40, en esta realización un elemento troncocónico para guiar la pieza para la nariz 37 en la cavidad nasal del sujeto, y una unidad de salida 41 para administrar la sustancia en la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización, la pieza para la nariz 37 es una unidad reemplazable.

65 En esta realización, la unidad de salida 41 comprende un canal de administración 43 que está en comunicación fluida con la pieza para la boca 39 tal que se administre un flujo de aire dentro y a través de la vía respiratoria nasal del sujeto al exhalar por el sujeto a través de la pieza para la boca 39, y una boquilla 45 para administrar la sustancia en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, la boquilla 45 está dispuesta en el canal de administración 43 coaxialmente con el mismo. En esta realización, la boquilla 45 está configurada para proporcionar un spray en



aerosol. En una realización alternativa, para la administración de un líquido, la boquilla 45 podría configurarse para administrar un chorro de líquido como una columna de líquido.

5 En esta realización, al menos la punta del canal de administración 43 comprende una sección tubular de un material flexible, preferiblemente elástico. En una realización preferida, el material es un material plástico semiblando tal como caucho de silicona.

10 En esta realización, al menos la punta del canal de administración 43 tiene una sección decreciente que se estrecha hacia el extremo distal del mismo. El canal de administración 43, al tener una conicidad decreciente, actúa, al insertarse, expandiendo la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el canal de administración 43 tiene una sección elíptica, preferiblemente una sección ovalada.

15 En una realización preferida, la unidad de salida 41 está configurada para extenderse al menos aproximadamente 2 cm, preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm, y más preferiblemente de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 3 cm, dentro de la cavidad nasal del sujeto.

20 La pieza para la nariz 37 comprende además al menos un miembro de manguito 47 para ajustarse en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 es un miembro elástico que es deformable para permitir la inserción en la cavidad nasal del sujeto y, con la inserción, la expansión para adoptar la posición requerida en la cavidad nasal, en la que está correctamente posicionada la posición de la unidad de salida 41. Cuando se posiciona así, el al menos un miembro de manguito 47 proporciona la expansión de la válvula nasal estrecha en la cavidad nasal, el sellado de la unidad de salida 41 en la cavidad nasal y el posicionamiento, en particular la dirección, de la unidad de salida 41 en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 comprende un miembro de esponja, aquí un miembro de espuma. En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 47 podría comprender un miembro relleno de gel, tal como un miembro relleno de silicona.

30 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 está configurado de manera tal que cuando se inserta en la cavidad nasal, la unidad de salida 41 se dirige a una región inferior de la cavidad nasal del sujeto. En realizaciones preferidas, el al menos un miembro de manguito 47 puede configurarse para dirigir la unidad de salida 41 en cualquier región del meato inferior y la región inferior del meato medio, con lo que la sustancia puede dirigirse en particular a la concha nasal inferior y las adenoides, y la ostia tubal en la región superior de la epifaringe.

35 Las regiones en las vías respiratorias nasales adyacentes al meato inferior y la región inferior del meato medio representan las regiones en las vías respiratorias nasales que proporcionan la trayectoria de la menor resistencia al flujo a través. Con los sistemas de spray nasal existentes, la administración es tal que la sustancia suministrada fluye a lo largo del piso de la cavidad nasal, con el resultado de que la sustancia no llega a las adenoides o la ostia tubal.

40 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 incluye al menos un lóbulo 54, aquí un único lóbulo 54, que está configurado tal que se extienda dentro, y con ello obstruya, una región superior de la cavidad nasal del sujeto, actuando el al menos un lóbulo 54 para forzar al flujo administrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato inferior y la región inferior del meato medio. El logro de tal trayectoria de flujo, junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula, proporciona que una fracción mucho mayor de la sustancia pueda ser administrada a sitios en el meato inferior y la región inferior del meato medio.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 comprende un único miembro de manguito anular 47 que está dispuesto alrededor de la unidad de salida 41.

50 En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 47 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 47 que estuvieran dispuestos alrededor de la unidad de salida 41.

55 El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 49 para administrar dosis medidas de una sustancia, en esta realización un envase de aerosol para administrar volúmenes medidos de un propelente, preferiblemente un propelente de hidrofluoroalcano (HFA) o similares, que contiene medicamento, bien como una suspensión o bien como una disolución, que se conecta de forma fluida a la boquilla 45 para administrar la sustancia de la pieza para la nariz 37, en esta realización como un spray en aerosol.

60 En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 49 es una unidad multidosis para administrar una pluralidad de dosis medidas de sustancia. En otra realización, la unidad de suministro de sustancia 49 podría ser una unidad de dosis única para administrar una única dosis medida de sustancia.

65 La unidad de suministro de sustancia 49 puede cebarse previamente, en esta realización cargando un elemento elástico, e incluye un mecanismo de liberación accionado por la respiración 51 que, cuando se dispara, libera el elemento elástico y activa la unidad de suministro de sustancia 49 para administrar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 45.

En esta realización, el mecanismo de disparo 51 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 49 al generarse una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de administración 43.

5 En otra realización, el mecanismo de disparo 51 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 49 al generarse una presión predeterminada dentro del canal de administración 43.

10 En una realización adicional el mecanismo de disparo 51 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 49 al generarse una cualquiera de una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de administración 43 o una presión predeterminada dentro del canal de administración 43.

15 En una realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 49 podría comprender una bomba de administración mecánica, en particular una bomba de administración de líquidos o una bomba de administración de polvo que administra dosis medidas de una sustancia, al accionarla.

En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 49 podría comprender una unidad de administración de polvo seco que administra dosis medidas de una sustancia, como un polvo seco, al accionarla.

20 Todavía en otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 49 podría comprender un nebulizador que administra dosis medidas de una sustancia, como un spray en aerosol, al accionarla.

La operación del dispositivo de administración se describirá ahora a continuación con referencia a las Figuras 15 y 16 de los dibujos adjuntos.

25 Con referencia a la Figura 15, la pieza para la nariz 37 se inserta primero en la cavidad nasal de un sujeto hasta que el miembro guía 40 hace tope con las narinas de la fosa nasal, momento en el que el extremo distal de la unidad de salida 41 se extiende aproximadamente 2 cm dentro la cavidad nasal del sujeto y la pieza para la boca 39 se sujeta en los labios del sujeto.

30 El sujeto empieza entonces a exhalar a través de la pieza para la boca 39, cuya exhalación actúa cerrando el velo orofaríngeo del sujeto y conduciendo un flujo de aire a través del canal de administración 43 de la unidad de salida 41, pasando el flujo de aire dentro de una cavidad nasal, alrededor del margen posterior del septo nasal y saliendo de la otra cavidad nasal, lográndose así un flujo de aire bidireccional a través de la vía aérea nasal del sujeto.

35 En esta realización, cuando la velocidad de flujo desarrollada a través del canal de administración 43 alcanza un valor predeterminado, el mecanismo de liberación 51 se dispara para accionar la unidad de suministro de sustancia 49 para administrar una dosis medida de una sustancia a la boquilla 45 y dentro de la cavidad nasal del sujeto. En la realización alternativa, el mecanismo de liberación 51 podría dispararse con la generación de una presión predeterminada en el canal de administración 43.

40 Después de la exhalación, la pieza para la boca 39 se suelta y la pieza para la nariz 37 se retira de la cavidad nasal del sujeto.

45 En una realización, si el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo puede desecharse.

50 En otra realización, si el dispositivo de administración es un dispositivo multidosis, el dispositivo está listo para un uso adicional después de cebar la unidad de suministro de sustancia 49. En una realización preferida, si la pieza para la nariz 37 es reemplazable, la pieza para la nariz 37 puede reemplazarse con una pieza para la nariz 37 nueva.

Las Figuras 17 a 19 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado con la respiración de exhalación según una quinta realización de la presente invención.

55 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la cuarta realización anteriormente descrita, y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencia similares partes similares.

60 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la cuarta realización anteriormente descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 41 y el al menos un miembro de manguito 47.

65 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 está configurado de manera tal que cuando se inserta en la cavidad nasal del sujeto, la unidad de salida 41 se dirige a una región media de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el al menos un miembro de manguito 47 puede configurarse para dirigir la unidad de salida 41 en cualquier región del meato medio y la región inferior del meato superior, con lo que la sustancia puede dirigirse en particular a la concha nasal media, el seno infundíbulo y el ostium sinusal.

El meato medio es la región de la cavidad nasal localizada debajo y lateral a la concha nasal media, representando el seno infundíbulo y el ostium sinusal los sitios de las principales patologías en muchas enfermedades muy comunes, tales como la sinusitis crónica que afecta aproximadamente del 10 al 15 % de la población y no tiene un tratamiento aprobado por la FDA, y la poliposis nasal. El único tratamiento conocido de estas afecciones es la aplicación de gotas durante un procedimiento riguroso y complejo que implica una extensión severa del cuello y la denominada posición "Mecca". Como se apreciará, sin embargo, debido al procedimiento complicado y frecuentemente doloroso, el cumplimiento es muy pobre. Los sistemas de espray nasal existentes son ineficaces en administrar la sustancia a esta región de la cavidad nasal.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 incluye los lóbulos superior e inferior 54a, 54b que están configurados tal que se extiendan dentro y, con ello obstruyan, las respectivas de las regiones superior e inferior de la cavidad nasal del sujeto, actuando los lóbulos 54a, 54b para forzar a un flujo administrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato medio y la región inferior del meato superior. El logro de tal trayectoria de flujo, junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula, proporciona que una fracción mucho mayor de sustancia pueda ser administrada a sitios en el meato medio y la región inferior del meato medio.

La operación del dispositivo de administración es igual que para la cuarta realización anteriormente descrita.

Las Figuras 20 a 22 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una sexta realización de la presente invención.

El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la cuarta realización anteriormente descrita y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencias similares partes similares.

El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la cuarta realización anteriormente descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 41 y el al menos un miembro de manguito 47.

En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 se configura de manera tal que cuando se inserta en la cavidad nasal del sujeto, la unidad de salida 41 se dirige a una región superior de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el al menos un miembro de manguito 47 puede configurarse para dirigir la unidad de salida 41 en cualquier región del meato superior, y en particular proporcionar el direccionamiento de la concha nasal superior y la región olfativa.

La región olfativa está localizada en la región superior de la cavidad nasal y normalmente tiene un área superficial de aproximadamente 4 a 6 cm<sup>2</sup>. La región olfativa representa la única región en la que es posible evitar la barrera hematoencefálica (BBB) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el cerebro. Tal administración es necesaria para permitir un tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, enfermedades psiquiátricas e infecciones intracerebrales.

Se llega a la región olfativa a través de conductos tipo ranura estrechos y no es posible la administración de la sustancia a esta región usando los sistemas de administración nasal existentes.

En los sistemas de espray nasal existentes, sustancialmente todas las partículas son demasiado grandes como para pasar a través de los conductos en comunicación con la región olfativa. De hecho, tales sistemas de espray se diseñan específicamente para administrar partículas que tienen un diámetro promedio superior a 10 µm con el fin de cumplir los requisitos de la FDA que requieren que la fracción máxima de partículas que tiene un diámetro inferior a 10 µm sea el 5 % de la fracción total. El motivo para este requisito es que, si no se cierra el velo, como sería el caso en el que un sujeto inhalara a través de la nariz como se receta para la administración, las partículas que tienen un diámetro inferior a 10 µm podrían escapar de la cavidad nasal y ser inhaladas en los pulmones.

Además, en los sistemas de espray nasal existentes, las características de flujo de las partículas administradas en la cavidad nasal no son adecuadas para permitir la administración a través de los conductos que comunican con la región olfativa.

Adicionalmente, la acción de inhalación por un sujeto durante la administración provoca que las partículas se metan en las regiones inferior y media de la cavidad nasal, en las que la resistencia al flujo es la menor, siendo solamente una fracción mínima, si es que la hay, de las partículas administradas a la región olfativa.

En esta realización, asegurando el cierre del velo en la administración y optimizando tanto la administración del tamaño de partícula de manera que se incluya una fracción mayor de partículas pequeñas, que tienen normalmente un tamaño de partícula inferior a 10 µm, como las condiciones de administración aerodinámica, el dispositivo de administración proporciona la administración eficaz de una sustancia a la región olfativa. Tal pauta de administración no se ha conocido previamente y el presente solicitante ha reconocido un dispositivo de administración y método de administración mejorados.

5 En esta realización, al menos un lóbulo 54 del al menos un miembro de manguito 47 está configurado tal que se extienda dentro y, con ello obstruya, una región inferior de la cavidad nasal del sujeto, actuando el al menos un lóbulo 54 para forzar a un flujo administrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato superior y en particular la región olfativa. El logro de tal trayectoria de flujo junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula proporciona que una fracción mucho mayor de la sustancia pueda administrarse a los sitios en el meato superior y en particular a la región olfativa.

La operación del dispositivo de administración es igual que para la cuarta realización anteriormente descrita.

10 Las Figuras 23 a 26 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una séptima realización de la presente invención.

15 El dispositivo de administración comprende un alojamiento 55, una pieza para la nariz 57 para ajustarse en una cavidad nasal del sujeto y una pieza para la boca 59 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de administración.

20 La pieza para la nariz 57 comprende un miembro guía 60, en esta realización un elemento troncocónico, para guiar la pieza para la nariz 57 dentro de la cavidad nasal del sujeto, y una unidad de salida 61 para administrar la sustancia dentro de la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización, la pieza para la nariz 57 es una unidad reemplazable.

25 En esta realización, la unidad de salida 61 comprende un canal de administración 63 que está en comunicación fluida con la pieza para la boca 59 tal que se administre un flujo de aire dentro y a través de la vía respiratoria nasal del sujeto con la exhalación del sujeto a través de la pieza para la boca 59, y una boquilla 65 para administrar la sustancia a la vía nasal del sujeto. En esta realización, la boquilla 65 se dispone en el canal de administración 63 coaxialmente con el mismo. En esta realización, la boquilla 65 está configurada para proporcionar un espray en aerosol. En una realización alternativa, para la administración de un líquido, la boquilla 65 podría configurarse para administrar un chorro de líquido como una columna de líquido.

30 En esta realización, la unidad de salida 61 está acoplada de forma móvil al alojamiento 55, aquí como se proporciona por un acoplamiento flexible, tal como permitir el posicionamiento de la unidad de salida 61 en la cavidad nasal del sujeto como se describirá en mayor detalle a continuación.

35 En una realización alternativa, la unidad de salida 61 podría fijarse al alojamiento 55, y la pieza para la boca 59 en su lugar se puede acoplar de forma móvil al alojamiento 55, aquí como se proporciona por un acoplamiento flexible, tal como para permitir el posicionamiento de la unidad de salida 61 en la cavidad nasal del sujeto.

40 En esta realización, al menos la punta del canal de administración 63 comprende una sección tubular de un material flexible, preferiblemente elástico. En una realización preferida, el material es un material plástico semiblando tal como caucho de silicona.

45 En esta realización, al menos la punta del canal de administración 63 tiene una sección decreciente que se estrecha hacia el extremo distal del mismo. El canal de administración 63, al tener una conicidad decreciente, actúa, al insertarse, expandiendo la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el canal de administración 63 tiene una sección elíptica, preferiblemente una sección ovalada.

50 En una realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 61 está configurado para extenderse al menos aproximadamente 2 cm, preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm, y más preferiblemente de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 3 cm, dentro de la cavidad nasal del sujeto.

La pieza para la nariz 57 comprende además el al menos un miembro de manguito expandible 67 para la expansión en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un miembro inflable.

55 En esta realización al menos un miembro de manguito 67 está en comunicación fluida con el canal de administración 63, por lo que el flujo de aire generado por el sujeto con la exhalación a través de la pieza para la boca 59 actúa para inflar al menos un miembro de manguito 67. En una realización alternativa, el dispositivo de administración podría incluir una unidad de bomba separada para inflar al menos un miembro de manguito 67 posterior al ajuste de la pieza para la nariz 57, y en una realización preferida posterior a, preferiblemente en respuesta a, la exhalación a través de la pieza para la boca 59.

60 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 es un miembro inflable que se infla con la exhalación del sujeto. En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 67 podría inflarse sobre la pieza para la nariz 57 que se localiza en la posición correcta.

65 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un elemento de globo flexible que se infla

por la generación de una presión en el canal de administración 63, desinflándose el al menos un miembro de manguito 67 al liberar la presión del canal de administración 63. En la realización alternativa, si el al menos un miembro de manguito 67 se infla por una unidad de bomba separada, el al menos un miembro de manguito 67 podría igualmente desinflarse por la evacuación del gas del mismo usando la misma unidad de bomba.

5 En una realización, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender un elemento de globo elástico que se infla por la generación de una presión en el canal de administración 63, volviendo el al menos un miembro de manguito 67 a la configuración desinflada original al liberarse la presión del canal de administración 63.

10 En otra realización, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender un elemento de esponja inflable, en una realización un elemento de espuma que tiene una capa sellante de encapsulación que puede comprimirse, en esta realización por evacuación, para adoptar una configuración compacta para permitir la inserción en la cavidad nasal del sujeto e inflarse, en esta realización rompiendo el vacío, para permitir la introducción de un gas dentro de la estructura porosa del elemento de esponja. En una realización, un miembro de manguito 67 tal podría estar en comunicación fluida selectiva con la atmósfera. En otra realización, un miembro de manguito 67 tal podría estar en comunicación fluida selectiva con el canal de administración 63, por lo que la presión desarrollada en el canal de administración 63 ayudaría en el inflado del miembro de manguito 67. En la realización alternativa que incluye una unidad de bomba separada, la unidad de bomba podría emplearse para ayudar a inflar tal miembro de manguito 67 y a desinflar el miembro de manguito 67 por la evacuación del gas del mismo. En una realización, el inflado podría activarse con la exhalación del sujeto. En otra realización, el inflado podría activarse con la pieza para la nariz 57 que está localizada en la posición correcta en la cavidad nasal del sujeto.

25 El al menos un miembro de manguito 67 está dispuesto en una superficie exterior de la unidad de salida 61 tal que, al expandirse, se acople a la pared interior de la cavidad nasal del sujeto. El al menos un miembro de manguito 67, al expandirse, proporciona la expansión de la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto, el sellado de la pieza para la nariz 57 en la cavidad nasal del sujeto y el posicionamiento, en particular la dirección, de la unidad de salida 61 en la cavidad nasal del sujeto.

30 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un único miembro de manguito anular 67 que está localizado alrededor de la unidad de salida 61 tal como para proporcionar un sellado entre el canal de administración 63 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

35 En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 67 que juntos proporcionarían un sellado entre el canal de administración 63 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

40 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 está configurado de manera tal que cuando se inserte en la cavidad nasal, la unidad de salida 61 se dirija a una región inferior de la cavidad nasal del sujeto. En realizaciones preferidas, el al menos un miembro de manguito 67 puede configurarse para dirigir la unidad de salida 61 en cualquier región del meato inferior y la región inferior del meato medio, con lo que la sustancia puede dirigirse en particular a la concha nasal inferior y las adenoides, y la ostia tubal en la región superior de la epifaringe.

45 Las regiones en las vías respiratorias nasales adyacentes al meato inferior y la región inferior del meato medio representan las regiones en las vías respiratorias nasales que proporcionan la trayectoria de la menor resistencia al flujo a través. Con los sistemas de spray nasal existentes, la administración es tal que la sustancia administrada fluye a lo largo del piso de la cavidad nasal, con el resultado de que la sustancia no llega a las adenoides o la ostia tubal.

50 En esta realización, en el al menos un miembro de manguito 67 incluye al menos un lóbulo 74, aquí un único lóbulo 74, que está configurado tal que se extienda dentro, y con ello obstruya, una región superior de la cavidad nasal del sujeto, actuando el al menos un lóbulo 74 para forzar al flujo administrado a seguir una trayectoria de flujo definido por el meato inferior y la región inferior del meato medio. El logro de tal trayectoria de flujo, junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula, proporciona que una fracción mucho mayor de sustancia pueda ser administrada a sitios en el meato inferior y la región inferior del meato medio.

55 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un único miembro de manguito anular 67 que está dispuesto alrededor de la unidad de salida 61.

60 En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 67 que estuvieran dispuestos alrededor de la unidad de salida 61.

65 El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 69 para administrar dosis medidas de una sustancia, en esta realización un envase en aerosol para administrar volúmenes medidos de un propelente, preferiblemente un propelente de hidrofluoroalcano (HFA) o similares, que contiene el medicamento, bien como una suspensión o bien como una disolución, que se conecta de forma fluida a la boquilla 65 para administrar la sustancia de la pieza para la nariz 57, en esta realización como un spray en aerosol.

## ES 2 556 104 T3

En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 69 es una unidad multidosis para administrar una pluralidad de dosis medidas de sustancia. En otra realización, la unidad de suministro de sustancia 69 podría ser una unidad de dosis sencilla para administrar una única dosis medida de sustancia.

5 La unidad de suministro de sustancia 69 puede cebarse previamente, en esta realización cargando un elemento elástico, e incluye un mecanismo de liberación accionado por la respiración 71 que, cuando se dispara, libera el elemento elástico y acciona la unidad de suministro de sustancia 69 para administrar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 65.

10 En esta realización, el mecanismo de disparo 71 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 69 al generarse una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de administración 63.

15 En otra realización, el mecanismo de disparo 71 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 69 al generarse una presión predeterminada dentro del canal de administración 63.

20 En una realización adicional, el mecanismo de disparo 71 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 69 al generarse una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de administración 63 o una presión predeterminada dentro del canal de administración 63.

25 En una realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 69 podría comprender una bomba de administración mecánica, en particular una bomba de administración de líquidos, o una bomba de administración de polvo, que administra dosis medidas de una sustancia, al accionarla.

30 En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 69 podría comprender una unidad de administración de polvo seco, que administra dosis medidas de una sustancia, como un polvo seco, al accionarla.

35 En todavía otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia de 69 podría comprender un nebulizador que administra dosis medidas de una sustancia, como un espray en aerosol, al accionarla.

40 La operación del dispositivo de administración se describirá ahora a continuación con referencia a las Figuras 23 a 26 de los dibujos adjuntos.

45 Con referencia a la Figura 24, la pieza para la nariz 57 se inserta primero dentro de una de las cavidades nasales de un sujeto hasta que el miembro guía 60 hace tope con las narinas de la fosa nasal, momento en el que el extremo distal de la unidad de salida 61 se extiende aproximadamente 2 cm dentro de la cavidad nasal del sujeto y la pieza para la boca 59 se sujeta en los labios del sujeto.

50 El sujeto empieza entonces a exhalar a través de la pieza para la boca 59, cuya exhalación actúa cerrando el velo orofaríngeo del sujeto y conduciendo un flujo de aire a través del canal de administración 63 de la unidad de salida 61, pasando el flujo de aire dentro de una cavidad nasal, alrededor del margen posterior del septo nasal y saliendo de la otra cavidad nasal, lográndose así un flujo de aire bidireccional a través de la vía respiratoria nasal del sujeto. La exhalación a través de la pieza para la boca 59 actúa desarrollando una presión en el canal de administración 63, cuya presión actúa inflando el al menos un miembro de manguito 67. Como se ilustra en la Figura 25, la expansión del al menos un miembro de manguito 67 actúa expandiendo la válvula nasal en la cavidad nasal, sellando el canal de administración 63 con la pared interior de la pared nasal y posicionando la unidad de salida 61 en relación con la cavidad nasal del sujeto. Como se observará de la Figura 25, la unidad de salida 61 se fuerza para adoptar la posición requerida por el al menos un miembro de manguito 67, en esta realización como se ajusta al flexionar la unidad de salida 61.

55 En esta realización, cuando la velocidad de flujo desarrollada a través del canal de administración 63 alcanza un valor predeterminado, el mecanismo de liberación 71 se dispara para accionar la unidad de suministro de sustancia 69 para administrar una dosis medida de una sustancia a la boquilla 65 y dentro de la cavidad nasal del sujeto. En la realización alternativa, el mecanismo de liberación 71 podría ser accionado al generar una presión predeterminada en el canal de administración 63.

60 Después de la exhalación, la presión en el canal de administración 63 disminuye y el al menos un miembro de manguito 67 se desinfla, como se ilustra en la Figura 26, momento en el que la pieza para la boca 59 se suelta y la pieza para la nariz 57 se retira de la cavidad nasal del sujeto.

65 En una realización, si el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo puede desecharse.

En otra realización, si el dispositivo de administración es un dispositivo multidosis, el dispositivo está listo para un uso adicional después de cebar la unidad de suministro de sustancia 69. En una realización preferida, si la pieza para la nariz 57 es reemplazable, la pieza para la nariz 57 puede reemplazarse con una pieza para la nariz 57

nueva.

Las Figuras 27 a 30 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una octava realización de la presente invención.

5 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la séptima realización anteriormente descrita, y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solo se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencia similares partes similares.

10 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la séptima realización anteriormente descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 61 y el al menos un miembro de manguito 67.

15 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 está configurado de manera tal que cuando se inserta en la cavidad nasal del sujeto, la unidad de salida 61 se dirige a una región media de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el al menos un miembro de manguito 67 puede configurarse para dirigir la unidad de salida 61 en cualquier región del meato medio y la región inferior del meato inferior, con lo que la sustancia puede dirigirse en particular a la concha nasal media, el seno infundíbulo y el ostium sinusal.

20 El meato medio es la región de la cavidad nasal localizada debajo y lateral a la concha nasal media, representando el seno infundíbulo y el ostium sinusal los sitios de las principales patologías en muchas enfermedades muy comunes, tal como la sinusitis crónica que afecta aproximadamente del 10 al 15 % de la población y que no tiene un tratamiento aprobado por la FDA, y la poliposis nasal. El único tratamiento conocido de estas afecciones es la aplicación de gotas durante un procedimiento riguroso y complejo que implica una extensión severa del cuello y la denominada posición "Mecca". Como se apreciará, sin embargo, debido al procedimiento complicado y  
25 frecuentemente doloroso, el cumplimiento es muy pobre. Los sistemas de espray nasal existentes son ineficaces en administrar una sustancia a esta región de la cavidad nasal.

30 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 incluye los lóbulos superior e inferior 74a, 74b que están configurados tal que se extiendan dentro y, con ello obstruyan, las respectivas de las regiones superior e inferior de la cavidad del sujeto, actuando los lóbulos 74a, 74b para forzar a un flujo administrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato medio y la región inferior del meato superior. El logro de tal trayectoria de flujo, junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula, proporciona que una fracción mucho mayor de sustancia pueda ser administrada a los sitios en el meato medio y la región inferior del meato medio.

35 La operación del dispositivo de administración es igual que para la séptima realización anteriormente descrita.

Las Figuras 31 a 34 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una novena realización de la presente invención.

40 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la séptima realización anteriormente descrita, y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencias similares partes similares.

45 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la séptima realización anteriormente descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 61 y el al menos un miembro de manguito 67.

50 En esta realización, el al menos un miembro de manguito 67 está configurado de manera tal que cuando se inserta en la cavidad nasal del sujeto la unidad de salida 61 se dirige a la región superior de la cavidad nasal de sujeto. En una realización preferida, el al menos un miembro de manguito 67 puede configurarse para dirigir la unidad de salida 61 en cualquier región del meato superior, y en particular proporcionar el direccionamiento de la concha superior nasal y la región olfativa.

55 La región olfativa está localizada en la región superior de la cavidad nasal y normalmente tiene un área superficial desde aproximadamente de 4 a 6 cm<sup>2</sup>. La región olfativa representa la única región en la que es posible evitar la barrera hematoencefálica (BBB) y permite la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el cerebro. Tal administración es necesaria para permitir un tratamiento eficaz de enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, enfermedades psiquiátricas e infecciones intracerebrales.

60 Se llega a la región olfativa a través de conductos tipo ranura estrechos y no es posible la administración de la sustancia a esta región usando los sistemas de administración nasal existentes.

65 En los sistemas de espray nasal existentes, sustancialmente todas las partículas son demasiado grandes como para pasar a través de los conductos en comunicación con la región olfativa. De hecho, tales sistemas de espray se diseñan específicamente para administrar partículas que tienen un diámetro promedio superior a 10 µm con el fin de cumplir los requisitos de la FDA que requieren que la fracción máxima de partículas que tiene un diámetro inferior a 10 µm sea el 5 % de la fracción total. El motivo para este requisito es que, si no se cierra el velo, como sería el caso

en el que un sujeto inhalara a través de la nariz como se receta para la administración, las partículas que tienen un diámetro inferior a 10  $\mu\text{m}$  podrían escapar de la cavidad nasal y ser inhaladas en los pulmones.

5 Además, en los sistemas de espray nasal existentes, la velocidad de flujo de las partículas administradas en la cavidad nasal es demasiado grande como para permitir la administración a través de los conductos que comunican con la región olfativa.

10 Además, la inhalación por un sujeto durante la administración provoca que las partículas se metan en las regiones inferior y media de la cavidad nasal, en las que la resistencia al flujo es la menor, siendo solamente una fracción mínima, si es que la hay, de las partículas administradas a la región olfativa.

15 En esta realización, asegurando el cierre del velo en la administración y optimizando tanto la distribución del tamaño de partícula de manera que se incluya una fracción mayor de partículas más pequeñas, que tienen normalmente un tamaño de partícula inferior a 10  $\mu\text{m}$ , como las condiciones de administración aerodinámicas, el dispositivo de administración proporciona la administración eficaz de la sustancia a la región olfativa. Tal pauta de administración no se ha conocido previamente y el presente solicitante ha reconocido un dispositivo de administración y método de administración mejorados.

20 En esta realización, al menos un lóbulo 74 del al menos un miembro de manguito 67 está configurado tal que se extienda dentro y, con ello obstruya, una región inferior de la cavidad nasal del sujeto, actuando el al menos un lóbulo 74 para forzar a un flujo administrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato superior y en particular la región olfativa. El logro de tal trayectoria de flujo junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula proporciona que una fracción mucho mayor de la sustancia pueda administrarse a sitios en el meato superior y en particular en la región olfativa.

25 La operación del dispositivo de administración es igual que para la séptima realización anteriormente descrita.

30 Las Figuras 35 a 39 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una décima realización de la presente invención.

El dispositivo de administración comprende un alojamiento 75, una pieza para la nariz 77 para ajustarse en una cavidad nasal de un sujeto y una pieza para la boca 79 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de administración.

35 La pieza para la nariz 77 comprende un miembro de manguito 80, en esta realización un elemento troncocónico, para colocar la pieza para la nariz 77 en la cavidad nasal del sujeto y proporcionar un sellado hermético a los fluidos con ella, y una unidad de salida 81 para administrar la sustancia en la vía respiratoria nasal del sujeto.

40 En esta realización, la unidad de salida 81 comprende una boquilla 82 de la que se administra la sustancia en la cavidad nasal del sujeto y un canal de administración 83 a través del cual un flujo de gas, separado de la respiración de exhalación del sujeto, se administra para interactuar con la sustancia administrada de la boquilla 82. Esta configuración, al interactuar con la sustancia y alterar las características de la sustancia administrada, proporciona ventajosamente la administración mejorada de la sustancia.

45 En esta realización, la boquilla 82 está configurada para proporcionar un espray en aerosol. En una realización alternativa, para la administración de un líquido, la boquilla 82 podría configurarse para administrar un chorro de líquido como una columna de líquido.

50 En esta realización, la boquilla 82 está dispuesta en el canal de administración 83 coaxialmente con el mismo. En esta realización, el canal de administración 83 es un canal anular que rodea la boquilla 82 de manera que se defina un flujo de gas anular que interactúa con la sustancia administrada de la boquilla 82.

55 El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 85 que se conecta de forma fluida a la boquilla 82 de manera que administre una dosis medida de una sustancia al activarla. En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 85 comprende una bomba mecánica para administrar una dosis medida de una sustancia al activarla.

60 El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de gas 87 que se conecta de forma fluida al canal de administración 83 para suministrar un flujo de gas a través de él. La unidad de suministro de gas 87 comprende un cilindro 89, un pistón 91 que está dispuesto de forma móvil dentro del cilindro 89 y define una cámara 93 hacia delante del mismo que contiene un gas, siendo un volumen del gas contenido, normalmente aproximadamente de 5 ml, expulsado de la cámara 93 al activar la unidad de suministro de gas 87.

65 El dispositivo de administración comprende además una unidad de accionamiento 95 que puede accionarse para accionar la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87.



## ES 2 556 104 T3

- 5 La unidad de accionamiento 95 comprende un miembro de accionamiento 97, en esta realización un bloque, que está acoplado, aquí comúnmente acoplado, al cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85 y al pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87 y que se mueve entre una primera posición de reposo (como se ilustra en las Figuras 35 a 38) en la que la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87 están en posiciones no accionadas y una segunda posición accionada (como se ilustra en la Figura 39) en la que el cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85 y el pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87 avanzan a las posiciones accionadas y un elemento de inclinación de retorno 99, en esta realización un elemento elástico, particularmente un resorte de compresión, para devolver el miembro de accionamiento 97 a la posición de reposo.
- 10 La unidad de accionamiento 95 comprende además un elemento de inclinación de carga 101, en esta realización un elemento elástico, particularmente un resorte de compresión, para inclinar el miembro de accionamiento 97 en una dirección de accionamiento cuando está en posición de reposo y un miembro de carga 103, en esta realización una palanca, para cargar el elemento de inclinación de carga 101 tal como para inclinar el miembro de accionamiento 97 cuando está en la posición de reposo con una fuerza de accionamiento. El miembro de carga 103 es móvil entre una primera posición no operativa (como se ilustra en la Figura 35) en la cual el elemento de inclinación de la carga 101 no se carga con ello, y una segunda posición operativa (como se ilustra en las Figuras 36 a 38) en la que el elemento de inclinación de carga 101, cuando se limita, carga al miembro de accionamiento 97 con la fuerza de accionamiento.
- 15
- 20 El dispositivo de administración comprende además un mecanismo de disparo 105 que está configurado normalmente para cerrar el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 en la posición de reposo y liberar el mismo al exhalar el sujeto a través de la pieza para la boca 79, cuyo miembro de accionamiento 97, cuando se carga por el elemento de inclinación de carga 101, una vez que se libera, actúa comúnmente accionando la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87.
- 25
- 30 En esta realización, el mecanismo de disparo 105 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de accionamiento 95 al generarse una velocidad de flujo predeterminada a través de la pieza para la boca 79.
- En otra realización, el mecanismo disparador 105 podría configurarse para provocar el accionamiento de la unidad de accionamiento 95 al generarse una presión predeterminada dentro de la pieza para la boca 79.
- 35
- En esta realización, el mecanismo de disparo 105 comprende un ensamblaje de unión 107 que incluye un primer y segundo elemento de unión 109, 111, y un elemento de inclinación de unión 112, en esta realización un elemento elástico, particularmente un resorte de tensión, para inclinar el ensamblaje de unión 107 a una configuración de cierre (como se ilustra en las Figuras 35 a 37) en la que el ensamblaje de unión 107 actúa cerrando el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 en la posición de reposo y previniendo el movimiento del mismo cuando se carga por el elemento de inclinación de carga 101.
- 40
- Uno de los elementos de unión 109 incluye un pivote 113 alrededor del cual se gira el mismo y un primer y segundo brazos 115, 117. Uno de los brazos 115 se extiende en la pieza para la boca 79 y cuando el ensamblaje de unión 107 está en la configuración de cierre, se inclina a una posición de reposo (como se ilustra en las Figuras 35 a 37) en la que la trayectoria de flujo a través de la pieza para la boca 79 se cierra sustancialmente, proporcionando así el brazo 115 una aspa que se acciona por la respiración de exhalación del sujeto.
- 45
- El otro de los elementos de unión 111 está acoplado pivotalmente en un extremo al extremo distal del otro, el segundo brazo 117 del primer elemento de unión 109 y en el otro extremo al miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95; estando el segundo brazo 117 del primer elemento de unión 109 posicionado angularmente con relación al primer brazo 115 del mismo de manera tal que, cuando el ensamblaje de unión 107 esté en la configuración de cierre, el segundo brazo 117 del primer elemento de unión 109 y el segundo elemento de unión 111 encierran un ángulo de menos de 180 grados en el lado opuesto al primer brazo 115 del primer elemento de unión 109, por lo que el segundo brazo 117 del primer elemento de unión 109 y el segundo elemento de unión 111 están completamente centrados y soportan al miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 cuando se carga.
- 50
- 55 La operación del dispositivo de administración se describirá ahora a continuación con referencia a las Figuras 36 a 39 de los dibujos adjuntos.
- 60
- En una primera etapa, como se ilustra en la Figura 36, el miembro de carga 103 se opera para inclinar el elemento de unidad de carga 101 y cargar el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 con la fuerza de accionamiento.
- 65
- Con referencia a la Figura 37, la pieza para la nariz 77 se inserta a continuación primero en una cavidad nasal de un sujeto hasta que el miembro de manguito 80 se ajusta en las narinas de la fosa nasal, momento en el que el extremo distal de la unidad de salida 81 se extiende aproximadamente 2 cm en la cavidad nasal del sujeto, y la pieza para la boca 79 se sujeta en los labios del sujeto.

## ES 2 556 104 T3

El sujeto empieza entonces a exhalar a través de la pieza para la boca 79, cuya exhalación actúa cerrando el velo orofaríngeo del sujeto y conduciendo un flujo de aire sobre el primer brazo 115 del primer elemento de unión 109 del ensamblaje de unión 107 que se extiende dentro de la pieza para la boca 79.

5 Aunque la velocidad de flujo desarrollada no es suficiente para accionar el mecanismo de disparo 105, el ensamblaje de unión 107 del mecanismo de disparo 105 actúa reteniendo el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 en la posición cerrada, por lo que la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87 no se accionan.

10 Cuando la velocidad de flujo desarrollada alcanza un valor predeterminado, como se ilustra en la Figura 38, la rotación del primer brazo 115 del primer elemento de unión 109 es tal que gira el segundo brazo 117 del primer elemento de unión 109 hasta una posición en la cual el soporte suministrado junto con el segundo elemento de unión 111 es inestable y se colapsa.

15 Con referencia a la Figura 39, este colapso del ensamblaje de unión 107 permite que el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 se mueva por el elemento de inclinación de carga 101 a la posición accionada, cuyo movimiento acciona la unidad de suministro de sustancia 85 para administrar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 82 y la unidad de suministro de gas 87 para administrar un volumen medido de un gas a través del canal de administración 83, flujo de gas que interacciona con la sustancia administrada para modificar las características de la sustancia administrada y con ello proporcionar una administración mejorada a la vía respiratoria nasal del sujeto.

20 Después del accionamiento, la pieza para la boca 79 se suelta y la pieza para la nariz 77 se retira de la cavidad nasal del sujeto.

25 El miembro de carga 103 de la unidad de accionamiento 95 vuelve entonces a la posición no operativa y el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 vuelve a la posición de reposo por el elemento de inclinación de retorno 99. El retorno del miembro de accionamiento 97 a la posición de reposo provoca que el cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85 y el pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87 vuelvan a las posiciones de reposo.

30 Después del retorno del miembro de accionamiento 97 a la posición de reposo, el ensamblaje de unión 107 adopta de nuevo la configuración de cierre, manteniéndose el ensamblaje de unión 107 en la configuración de cierre por el elemento de unión de unión 113. En esta configuración, el dispositivo de administración está listo para un uso adicional.

35 Las Figuras 40 a 45 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una undécima realización de la presente invención.

40 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la décima realización anteriormente descrita y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencias similares partes similares.

45 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la décima realización anteriormente descrita solamente en la configuración de la unidad de accionamiento 95.

50 En esta realización, el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 no está configurado para iniciar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87 al mismo tiempo que en la décima realización anteriormente descrita, sino que más bien está configurado tal que el accionamiento de la unidad de suministro de gas 87 comience antes del accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 85, por lo que se administra un flujo de gas interactuante del canal de administración 83 de la unidad de salida 81 antes de la administración de la sustancia de la boquilla 82 y luego durante la administración de la sustancia de la boquilla 82 de manera de interaccione con los mismos.

55 En esta realización, el accionamiento retrasado de la unidad de suministro de sustancia 85 se logra al configurar el miembro de accionamiento 97 de manera que esté separado del cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85 cuando el miembro de accionamiento 97 está en la posición de reposo, por lo que el miembro de accionamiento 97 tiene que avanzar una distancia predeterminada, que se corresponde con un periodo de tiempo predeterminado, antes del accionamiento común de la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87. En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 85 incluye un elemento de inclinación 119 para que la unidad de suministro de sustancia 85 vuelva a la posición de reposo después del accionamiento. Con esta configuración, el intervalo entre el accionamiento de la unidad de suministro de gas 87 y el accionamiento común de la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro 87 pueden controlarse alterando la separación entre el miembro de accionamiento 97 y el cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85.

60 La operación del dispositivo de administración es igual que para la décima realización anteriormente descrita.

Las Figuras 46 a 51 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración de exhalación según una duodécima realización de la presente invención.

5 El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de administración de la décima realización anteriormente descrita y así, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán en detalle las diferencias, designando signos de referencias similares partes similares.

10 El dispositivo de administración de esta realización se diferencia de aquel de la décima realización anteriormente descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 81 y en la integración de la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de administración de gas 87.

15 En esta realización, la unidad de salida 81 incluye un segundo canal de administración 120, aquí un canal anular que está dispuesto coaxialmente alrededor de la boquilla 82, a través del cual se administra un flujo de aire de una respiración de exhalación de un sujeto, de manera que arrastre la sustancia administrada de la boquilla 82. En esta realización, el segundo canal de administración 120 se conecta de manera fluida a la pieza para la boca 79 aguas abajo del mecanismo de disparo, y la pieza para la boca 79 incluye una válvula de alivio de presión que permite el desarrollo de un flujo por encima de la presión de alivio de la válvula de alivio de presión en la que un flujo, o al menos un flujo suficiente, no puede desarrollarse a través de la vía respiratoria nasal del sujeto.

20 En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 85 comprende una unidad de pistón que está dispuesta dentro de la cámara 93 de la unidad de suministro de gas 87. La unidad de suministro de sustancia 85 comprende un cilindro 121 que define una cámara 122 y dentro de un extremo delantero del cual una aguja hueca 123 se extiende como una extensión de la boquilla 82. La unidad de suministro de sustancia 85 comprende además primero y segundo pistones 124, 125 que contienen un volumen de sustancia entre ellos y están dispuestos de manera móvil dentro de la cámara 122.

25 Con esta configuración, el pistón delantero 125 se acciona hacia delante sobre el pistón trasero 124 que se acciona hacia delante, siendo la sustancia contenida entre los pistones 124, 125 sustancialmente incomprensible. El pistón delantero 125 es un miembro perforable que se perfora por la aguja 123 de la boquilla 82 al ser accionado sobre la misma, estando la aguja 123 de la boquilla 82 en comunicación fluida con la sustancia contenida entre los pistones 124, 125 al perforar pistón delantero 125.

30 En esta realización, el pistón delantero 125 de la unidad de suministro de sustancia 85 está separado de la aguja 123 de la boquilla 82 por una distancia predeterminada de manera tal que se requiere que el pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87, que acciona el pistón posterior 124 de la unidad de suministro de sustancia 85, se accione una sustancia predeterminada antes de que el pistón delantero 125 de la unidad de suministro de sustancia 85 sea perforado y se administre la sustancia a través de la boquilla 82. De esta manera, el accionamiento de la unidad de suministro de gas 87 se inicia antes de la descarga de la unidad de suministro de sustancia 85, por lo que se administra un flujo de gas de interacción del canal de administración 83 de la unidad de salida 81 antes de la administración de sustancia de la boquilla 82 y luego durante la administración de sustancia de la boquilla 82 tal como para interaccionar con el mismo. En esta realización, el intervalo entre el accionamiento de la unidad de suministro de gas 87 y el accionamiento común de la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87 puede controlarse alterando la separación entre el pistón delantero 125 de la unidad de suministro de sustancia 85 y la aguja 123 de la boquilla 82.

45 La operación del dispositivo de administración es igual que para la décima realización anteriormente descrita.

50 Finalmente, se entenderá que la presente invención se ha descrito en sus realizaciones preferidas y puede modificarse de muchas formas diferentes sin alejarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

55 En particular, debe entenderse que las características de cualquiera de las realizaciones podrían incorporarse en cualquier otra de las realizaciones. Por ejemplo, la segunda y tercera realizaciones podrían incorporar características de la primera realización, en particular el al menos un miembro de manguito expansible 23 como en la primera realización.

60 También, en realizaciones en las que no se requiere un flujo de gas de arrastre a través de las vías respiratorias nasales de los sujetos, algunas de las realizaciones podrían modificarse para no incluir tal flujo de gas. Por ejemplo, la primera realización descrita podrían modificarse tal que la unidad de salida 21 incluyera solamente la boquilla 25 y ningún canal de administración 23.

65 En las realizaciones descritas, las piezas para la boca están configuradas para ser sujetadas en los labios de un sujeto. En realizaciones alternativas, las piezas para la boca podrían configurarse para ser sujetadas por los dientes de un sujeto y sellarse por los labios del sujeto. En realizaciones preferidas, las piezas para la boca podrían configurarse específicamente para tener uno o ambos de la forma o geometría que permite que los dispositivos de administración sean sujetados repetidamente en la misma posición, proporcionando así piezas para la nariz

respectivas que van a insertarse de manera fiable en la misma posición en la cavidad nasal.

5 En realizaciones preferidas, los dispositivos de administración se configuran para administrar la sustancia a través de una fosa nasal de un sujeto, a una presión tal que fluya alrededor del margen posterior del septo nasal y fuera de la otra fosa nasal del sujeto, lográndose así la administración bidireccional a través de las cavidades nasales como se desvela en el documento WO-A-OO/51672. En realizaciones alternativas, el dispositivo de administración podría configurarse para administrar sustancia a una presión reducida que no sea suficiente para lograr la administración bidireccional a través de las cavidades nasales. Tales realizaciones son todavía ventajosas en comparación con los dispositivos de administración conocidos en proporcionar un cierre del velo y ser capaces de lograr la administración dirigida, particularmente cuando ciertas regiones de la cavidad nasal se obstruyen por los miembros de manguito.

10 También, en otra modificación, los dispositivos de administración podrían incluir dos piezas para la nariz, configurados en una realización para la administración simultánea a cada una de las cavidades nasales. Tales realizaciones proporcionarían ventajosamente la fijación de tres puntos de los dispositivos de administración por medio de las piezas para la nariz y las pieza para la boca.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Un dispositivo de administración nasal para administrar una sustancia a una vía respiratoria nasal de un sujeto, que comprende:
- 5 un alojamiento (15; 35; 55; 75);  
 una unidad de salida (21; 41; 61; 81) que incluye una pieza para la nariz (17; 37; 57; 77) para ajustar a un orificio nasal de un sujeto, en el que la unidad de salida (21; 41; 61; 81) se fija al alojamiento (15; 35; 55; 75), y la pieza para la nariz (17; 37; 57; 77) incluye una boquilla (25; 45; 65; 82) a través de la cual la sustancia se administra en uso a las vías respiratorias nasales, y al menos un miembro de manguito (27; 47; 67; 80) que está configurado de manera que, cuando se ajuste en una fosa nasal del sujeto, se acople a una pared interna de la fosa nasal del sujeto y fuerce a la unidad de salida (21; 41; 61; 81) a adoptar una dirección en la que al menos un extremo distal de la boquilla (25; 45; 65; 82) está dirigido hacia un sitio en las vías respiratorias nasales del sujeto;
- 10 una unidad de administración para administrar sustancia a través de la boquilla (25; 45; 65; 82) de la pieza para la nariz (17; 37; 57; 77); y  
 una pieza para la boca (19; 39; 59; 79) a través de la que el sujeto en uso exhala para producir el cierre del velo orofaríngeo del sujeto, en el que la pieza para la boca (19; 39; 59; 79) está acoplada de forma móvil al alojamiento (15; 35; 55; 75) para permitir el posicionamiento de la unidad de salida (21; 41; 61; 81) en dicha dirección en la fosa nasal del sujeto.
2. El dispositivo de administración de la reivindicación 1, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 47; 67) es inflable y está configurado tal que, cuando se infle, proporcione un sellado hermético a los fluidos entre la pieza para la nariz (17; 37; 57) y una pared interna de la fosa nasal del sujeto.
3. El dispositivo de administración de la reivindicación 1 o 2, que comprende además:
- un canal de flujo (23; 43; 63; 83) que conecta de manera fluida la pieza para la nariz (17; 37; 57; 77) y la pieza para la boca (19; 39; 59; 79), por lo que el aire exhalado de una respiración de exhalación se administra a través de la pieza para la nariz (17; 37; 57; 77).
4. El dispositivo de administración de la reivindicación 1 o 2, que comprende además:
- un canal de flujo (23; 83) conectado de manera fluida a la pieza para la nariz (17; 77) a través de la cual un flujo de gas, separado de un flujo de aire exhalado de una respiración de exhalación del sujeto, se administra en uso a la pieza para la nariz (17; 77); y  
 una unidad de suministro de gas (33; 87) para suministrar un flujo de gas al canal de flujo (23; 83).
5. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la unidad de administración incluye una unidad de dosificación (29; 49; 69; 85) para suministrar al menos una sustancia.
6. El dispositivo de administración de la reivindicación 5, en el que la unidad de dosificación (29; 49; 69; 85) comprende un nebulizador para suministrar un aerosol.
7. El dispositivo de administración de la reivindicación 5, en el que la unidad de dosificación (29; 49; 69; 85) comprende un envase de aerosol para suministrar un aerosol.
8. El dispositivo de administración de la reivindicación 5, en el que la unidad de dosificación (29; 49; 69; 85) comprende una unidad de bomba de administración para suministrar uno de un aerosol o un chorro.
9. El dispositivo de administración de la reivindicación 8, en el que la unidad de bomba de administración comprende una unidad de bomba de líquidos para suministrar un aerosol líquido.
10. El dispositivo de administración de la reivindicación 8, en el que la unidad de bomba de administración comprende una unidad de bomba de polvo para suministrar un aerosol en polvo.
11. El dispositivo de administración de la reivindicación 5, en el que la unidad de dosificación (29; 49; 69; 85) comprende una unidad de administración de polvo para suministrar un aerosol en polvo.
12. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sustancia comprende un polvo.
13. El dispositivo de administración de la reivindicación 12, en el que la sustancia se administra como un aerosol en polvo.
14. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sustancia comprende un

líquido.

- 5 15. El dispositivo de administración de la reivindicación 14, en el que el líquido es uno de una disolución o una suspensión.
16. El dispositivo de administración de la reivindicación 14 o 15, en el que la sustancia se administra como un aerosol líquido.
- 10 17. El dispositivo de administración de la reivindicación 14 o 15, en el que la sustancia se administra como un chorro de líquido.
18. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de 1  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$ .
- 15 19. El dispositivo de administración de la reivindicación 18, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de 1  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ .
- 20 20. El dispositivo de administración de la reivindicación 19, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de 1  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ .
21. El dispositivo de administración de la reivindicación 20, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de 10  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ .
- 25 22. El dispositivo de administración de la reivindicación 21, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de 10  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ .
23. El dispositivo de administración de la reivindicación 22, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de 15  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ .
- 30 24. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el sitio incluye al menos una parte del meato inferior.
25. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el sitio incluye al menos una parte del meato medio.
- 35 26. El dispositivo de administración de la reivindicación 25, en el que el sitio incluye una parte inferior del meato medio.
27. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el sitio incluye al menos una parte del meato superior.
- 40 28. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que el sitio incluye al menos una parte de la concha nasal inferior.
- 45 29. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que el sitio incluye al menos una parte de la concha nasal media.
30. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que el sitio incluye al menos una parte de la concha nasal superior.
- 50 31. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que el sitio incluye al menos una parte de la región olfativa.
32. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el sitio incluye al menos el ostium sinusal.
- 55 33. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que el sitio incluye al menos el seno infundíbulo.
- 60 34. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en el que el sitio incluye al menos una parte de la epifaringe.
35. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el que el sitio incluye al menos las adenoides.
- 65 36. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que el sitio incluye al menos la

ostia tubal.

- 5 37. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que al menos uno del al menos un miembro de manguito (47; 67) incluye al menos un lóbulo (54; 74) que, cuando al menos uno del al menos un miembro de manguito (47; 67) se ajusta en la fosa nasal del sujeto, se extiende en una región de la cavidad nasal del sujeto de manera que obstruye al menos parcialmente al misma y evita el flujo en ella.
- 10 38. El dispositivo de administración de la reivindicación 37, en el que la región de la fosa nasal es una región inferior de la fosa nasal del sujeto.
39. El dispositivo de administración de la reivindicación 37, en el que la región de la fosa nasal es una región media de la fosa nasal del sujeto.
- 15 40. El dispositivo de administración de la reivindicación 37, en el que la región de la fosa nasal es una región superior de la fosa nasal del sujeto.
- 20 41. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que el al menos uno del al menos un miembro de manguito (47; 67) incluye una pluralidad de lóbulos (54a, 54b; 74a, 74b) que, cuando al menos uno del al menos un miembro de manguito (47; 67) se ajusta en la fosa nasal del sujeto, se extienden en regiones de la fosa nasal del sujeto de manera que obstruyen al menos parcialmente la misma y previenen el flujo en ella.
- 25 42. El dispositivo de administración de la reivindicación 41, en el que las regiones de la fosa nasal son las regiones inferior y media de la fosa nasal del sujeto.
43. El dispositivo de administración de la reivindicación 41, en el que las regiones de la fosa nasal son las regiones inferior y superior de la fosa nasal del sujeto.
- 30 44. El dispositivo de administración de la reivindicación 41, en el que las regiones de la fosa nasal son las regiones media y superior de la fosa nasal del sujeto.
- 45 45. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que la pieza para la nariz (17; 37; 57; 77) incluye un único miembro de manguito (27; 47; 67; 80).
- 35 46. El dispositivo de administración de la reivindicación 45, en el que el miembro de manguito (27; 47; 67; 80) es un miembro sustancialmente anular dispuesto alrededor de la boquilla (25; 45; 65; 82).
- 40 47. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que la pieza para la nariz (17; 37; 57) incluye una pluralidad de miembros de manguito (27; 47; 67).
- 45 48. El dispositivo de administración de la reivindicación 47, en el que los miembros de manguito (27; 47; 67) están dispuestos alrededor de la periferia de la pieza para la nariz (17; 37; 57).
49. El dispositivo de administración de la reivindicación 48, en el que los miembros de manguito (27; 47; 67) están dispuestos en una posición a lo largo de una longitud de la boquilla (25; 45; 65).
- 50 50. El dispositivo de administración de la reivindicación 48, en el que la pieza para la nariz (17) incluye primer y segundo miembros de manguito (27a, 27b) en posiciones separadas a lo largo de una longitud de la boquilla (25).
- 55 51. El dispositivo de administración de la reivindicación 50, en el que uno de los miembros de manguito (27b) está dispuesto en un extremo distal de la boquilla (25).
52. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67) es un miembro de manguito expansible que se expande cuando se ajusta en la fosa nasal del sujeto.
- 60 53. El dispositivo de administración de la reivindicación 52, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67) está configurado para expandirse después de la exhalación del sujeto.
- 65 54. El dispositivo de administración de la reivindicación 52 o 53, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67) está configurado para expandirse en respuesta a exhalación del sujeto.
55. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 52 a 54, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67) es un miembro inflable.
56. El dispositivo de administración de la reivindicación 55, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67)

## ES 2 556 104 T3

está configurado para ser inflado por aire de una respiración de exhalación del sujeto.

57. El dispositivo de administración de la reivindicación 55, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67) está configurado para ser inflado por una fuente de gas separada de una respiración de exhalación del sujeto.

58. El dispositivo de administración de la reivindicación 55, en el que el al menos un miembro de manguito (27; 67) comprende un elemento comprimido que, cuando se airea a la atmósfera, se infla.

59. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, que comprende además:

un mecanismo de accionamiento para accionar la unidad de administración en respuesta a exhalación por el sujeto.

60. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en el que la pieza para la boca (19; 39; 59; 79) está acoplada de forma móvil al alojamiento (15; 35; 55; 75) por un acoplamiento flexible.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



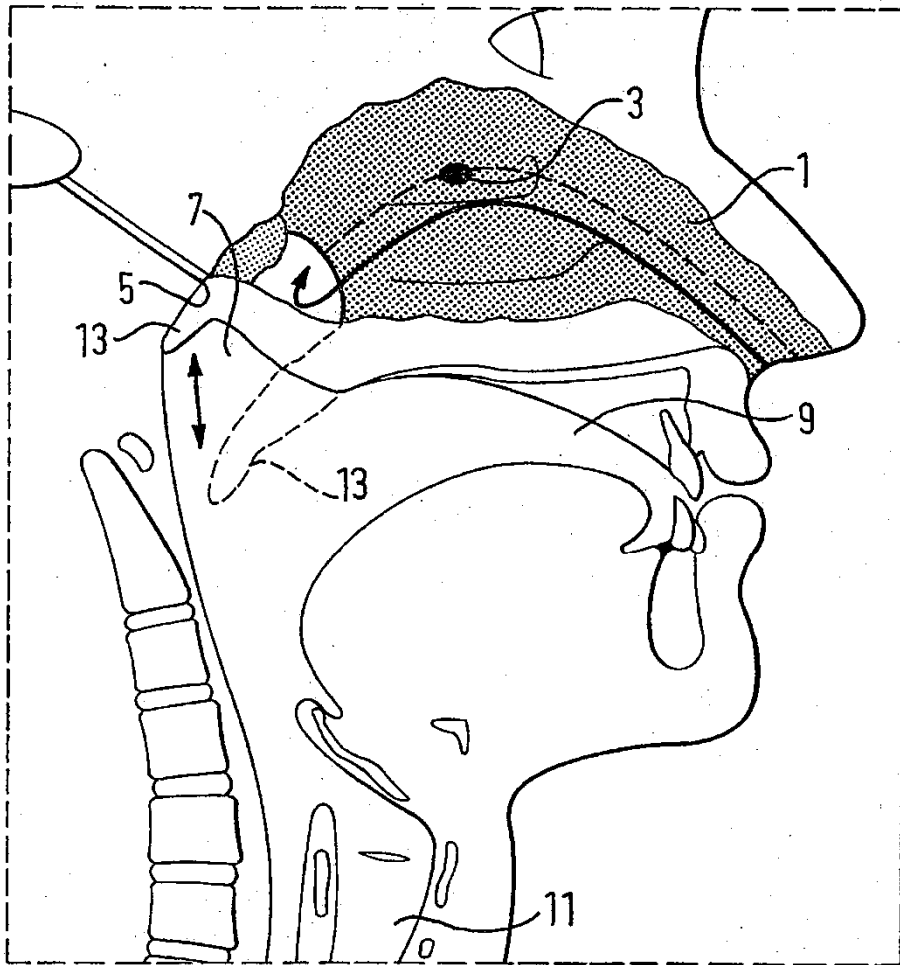
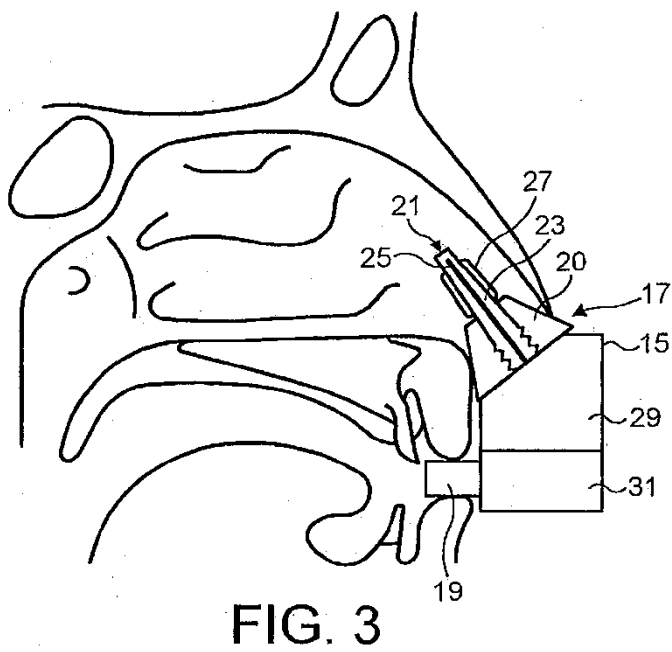
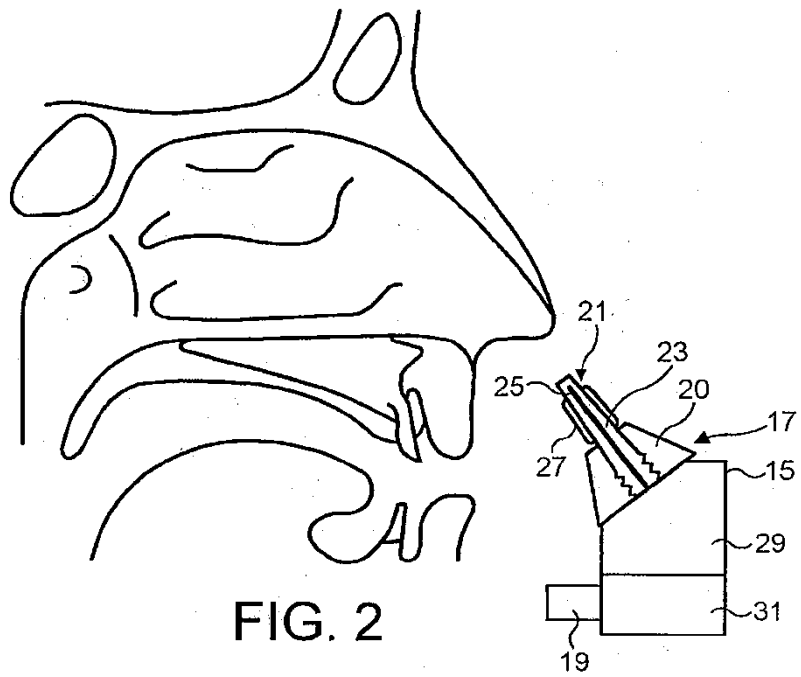


FIG. 1



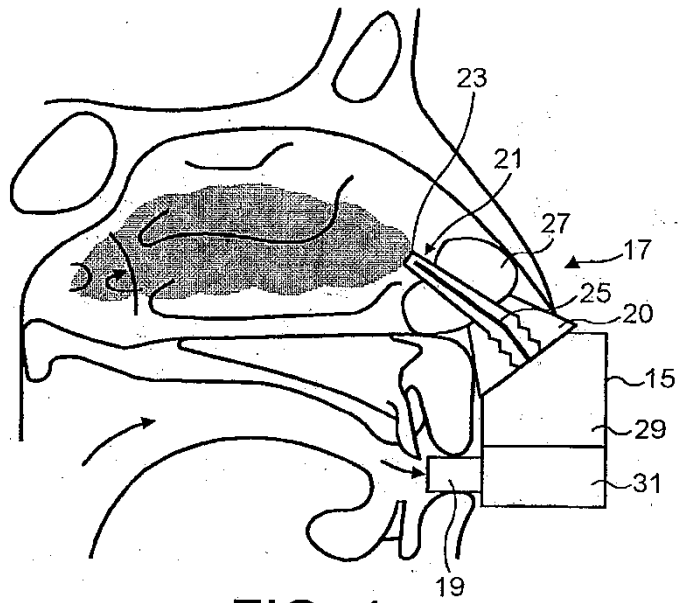


FIG. 4

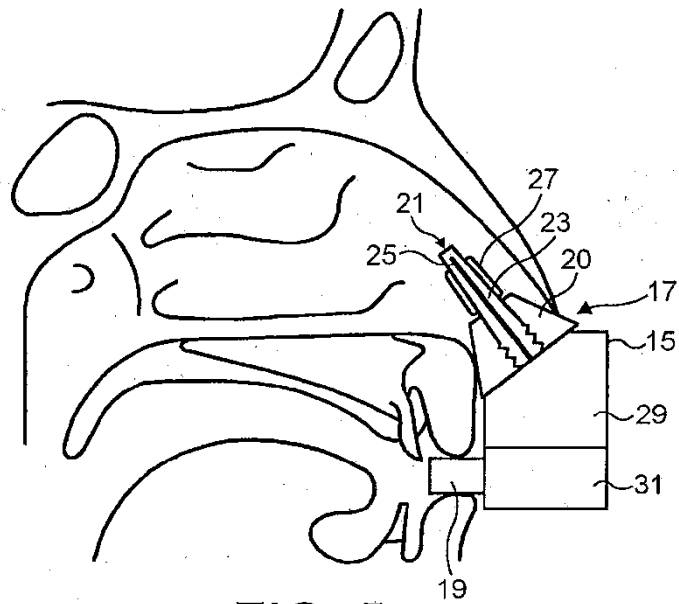
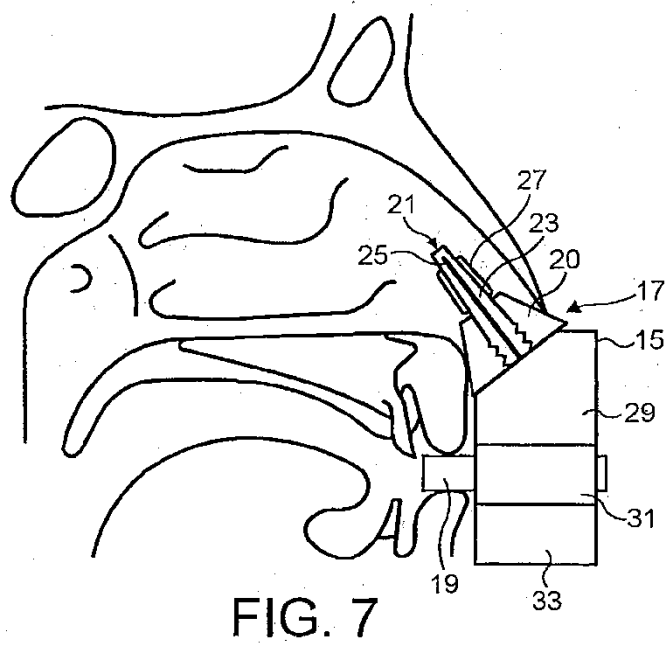
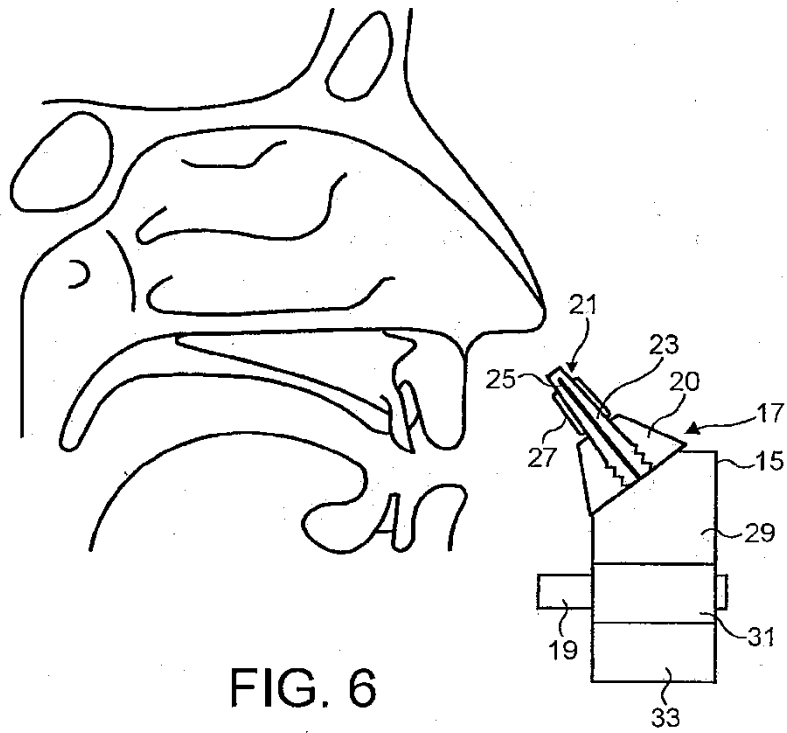


FIG. 5



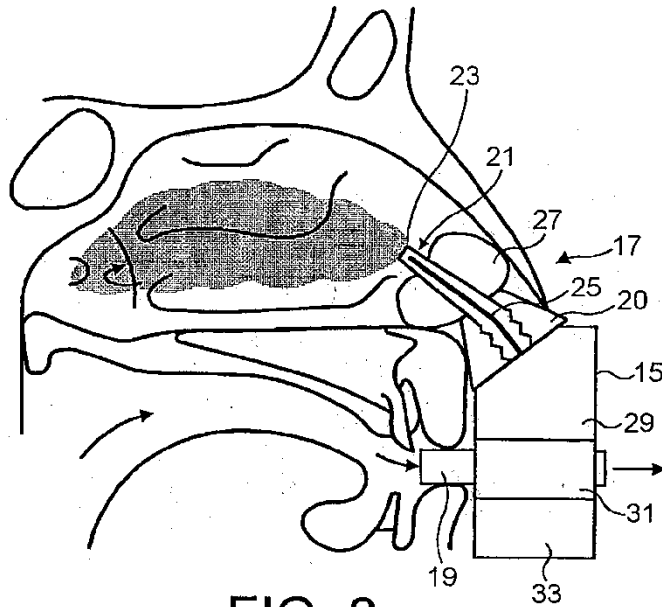


FIG. 8

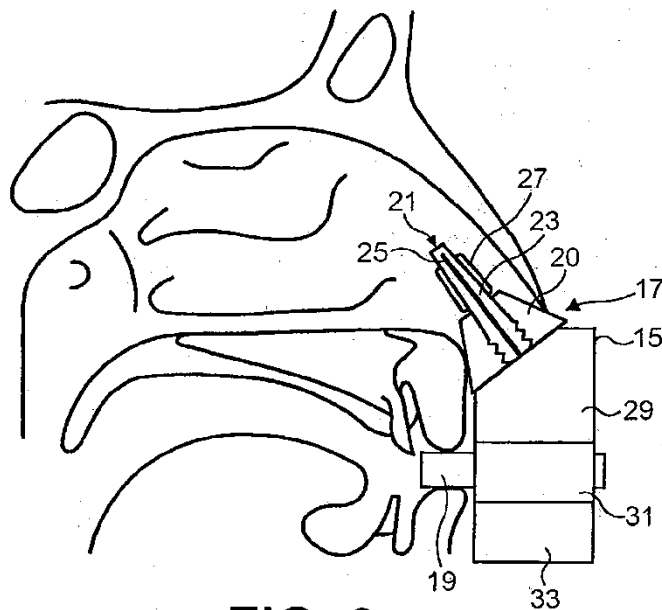


FIG. 9

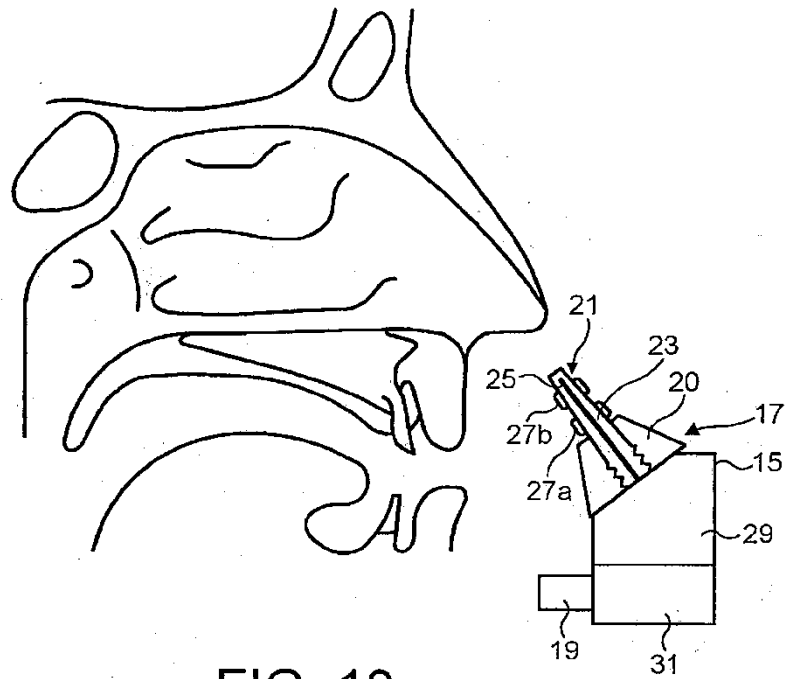


FIG. 10

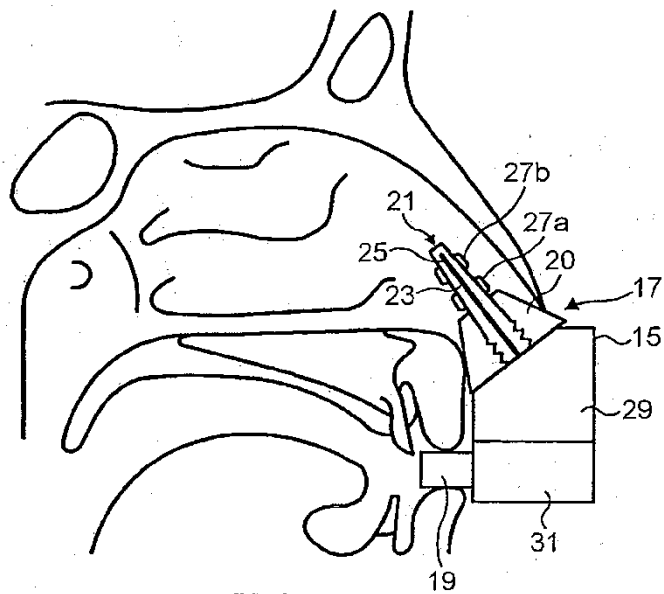


FIG. 11

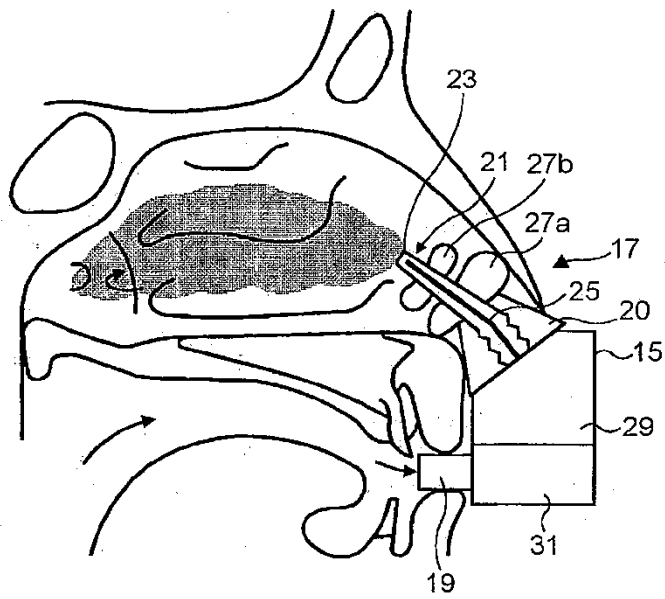


FIG. 12

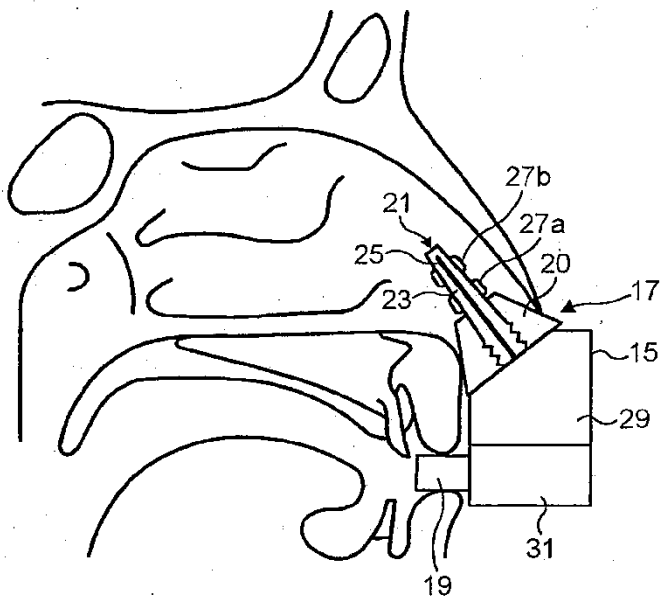


FIG. 13

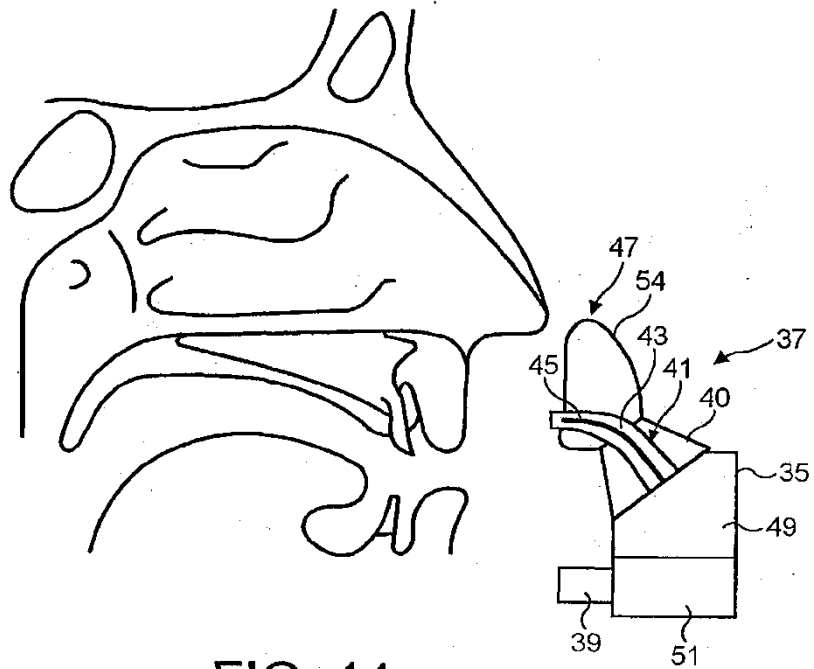


FIG. 14

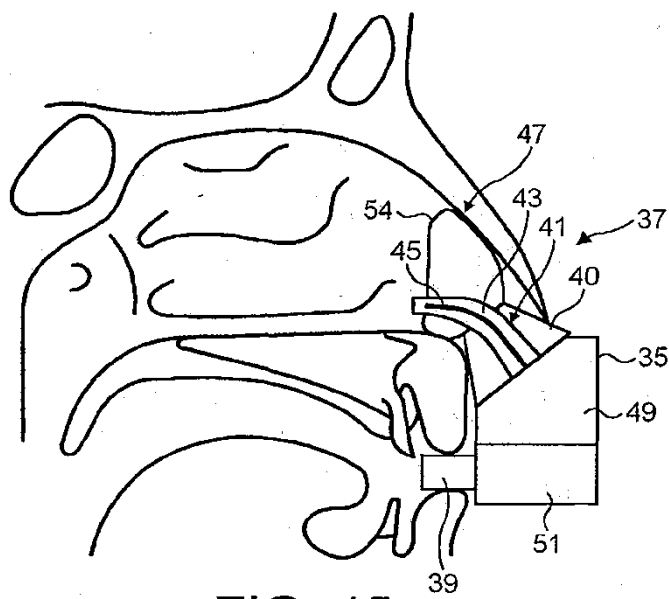


FIG. 15



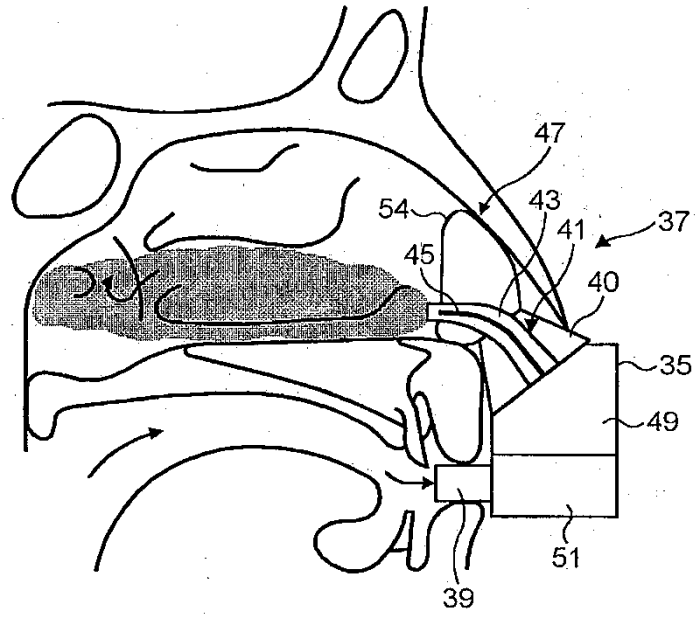
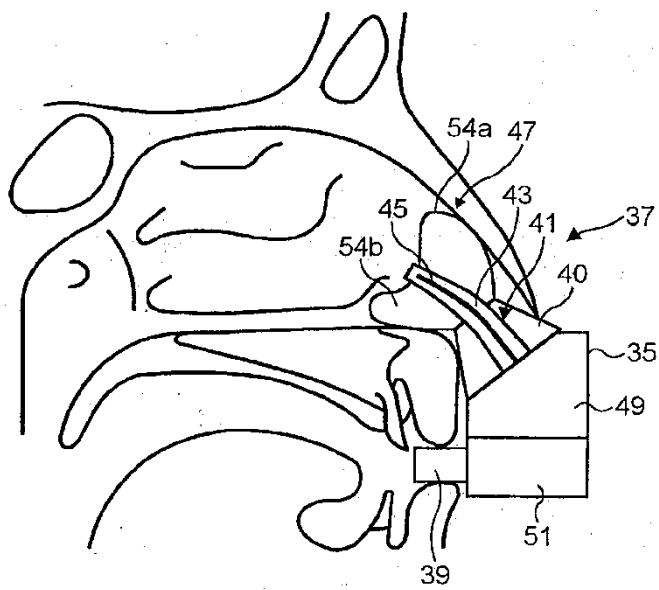
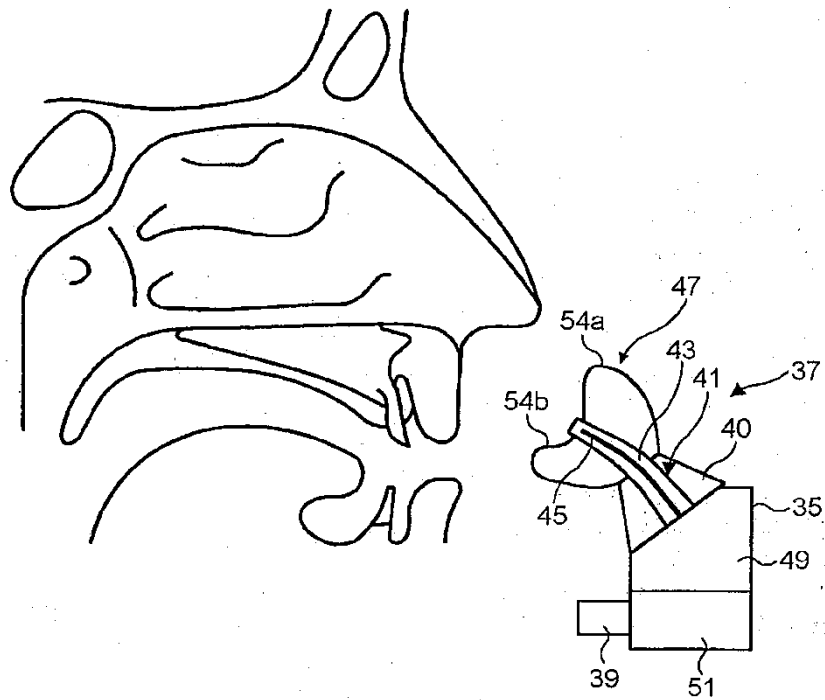


FIG. 16



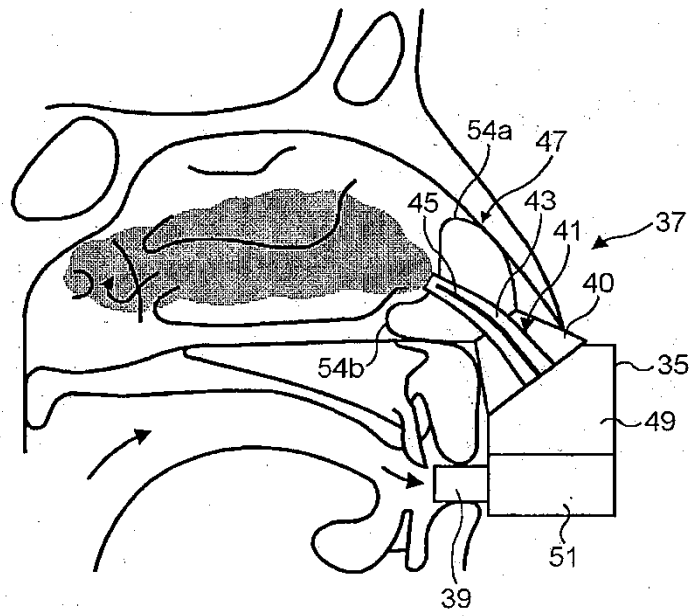


FIG. 19

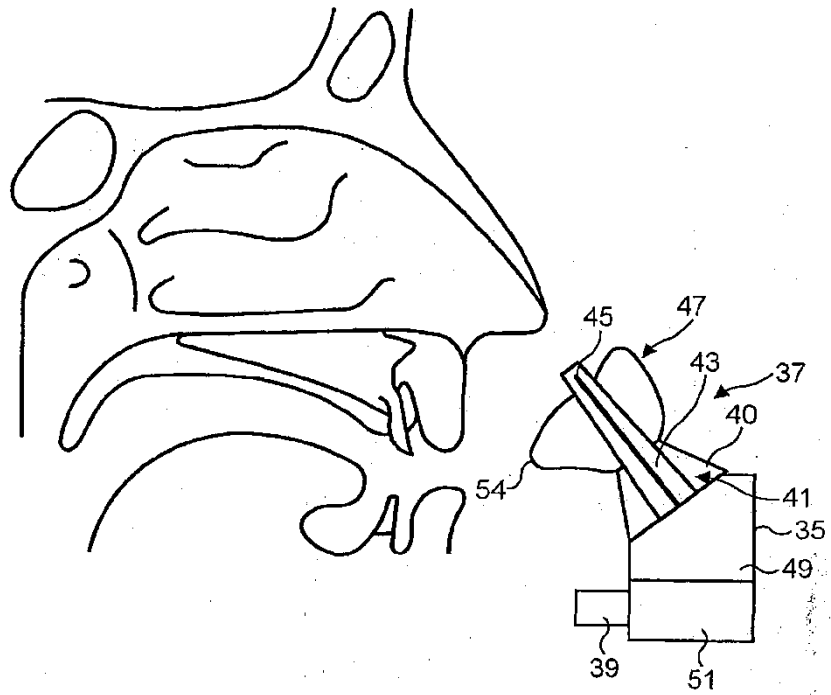


FIG. 20

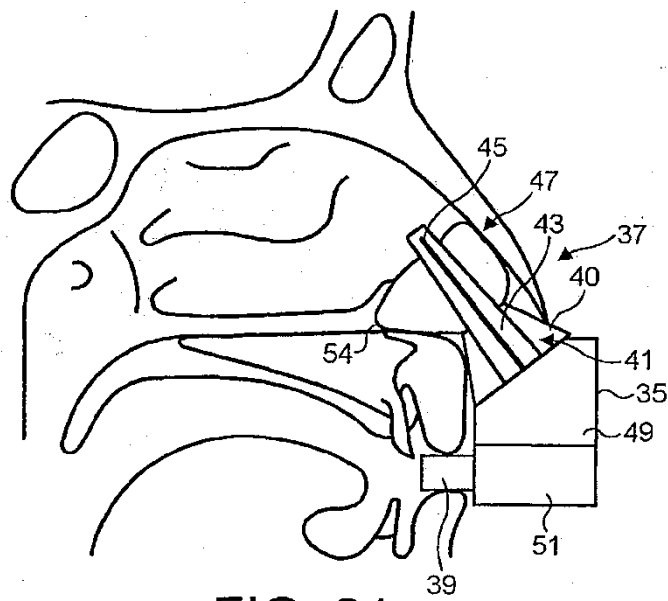


FIG. 21

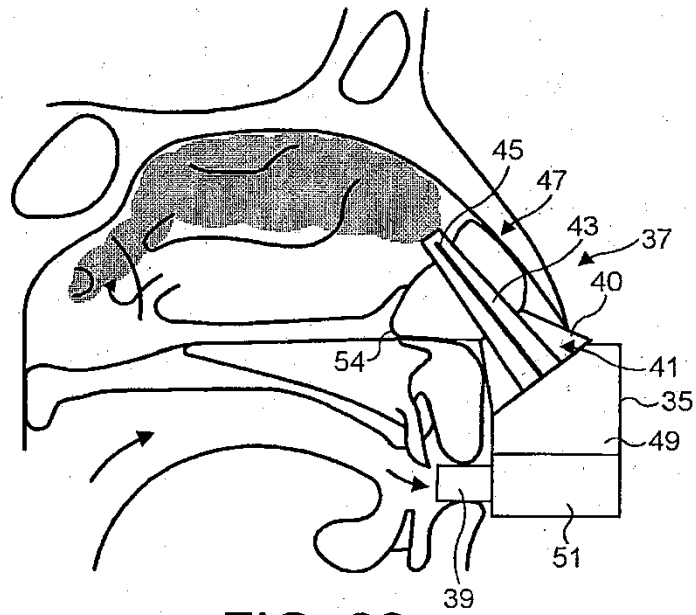


FIG. 22

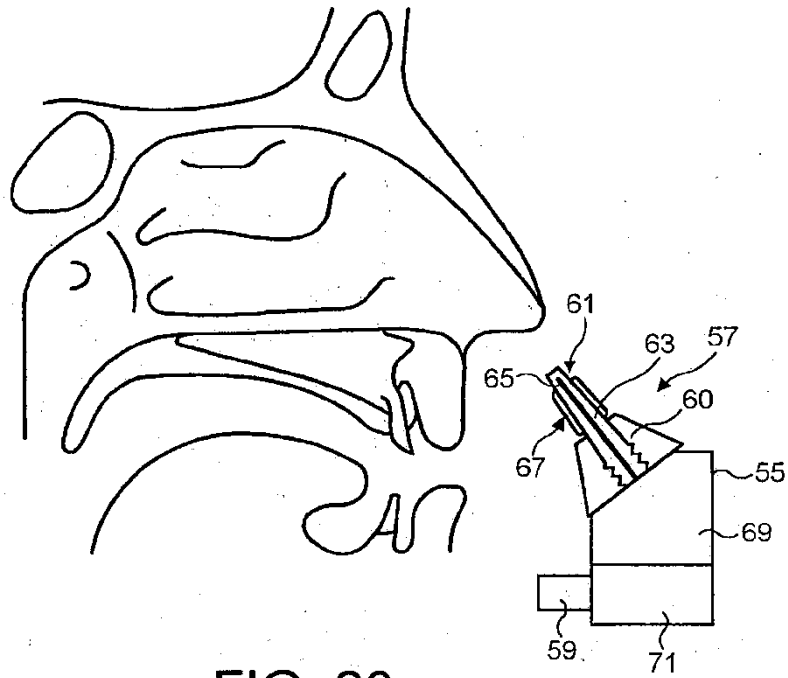


FIG. 23

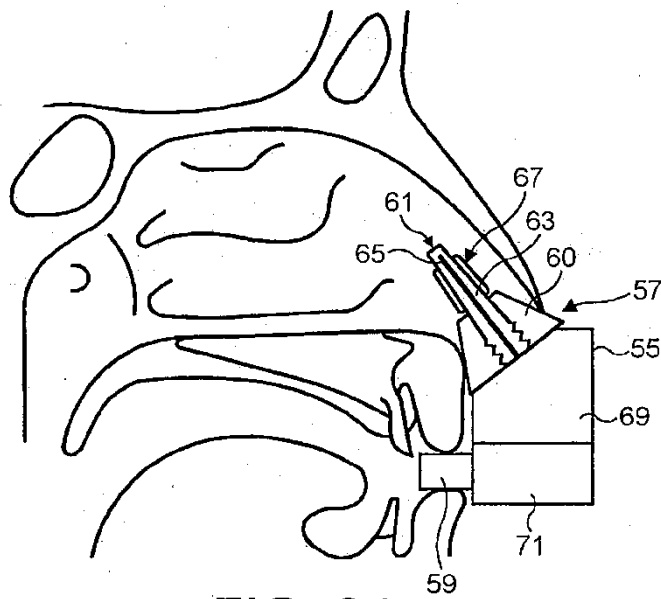


FIG. 24

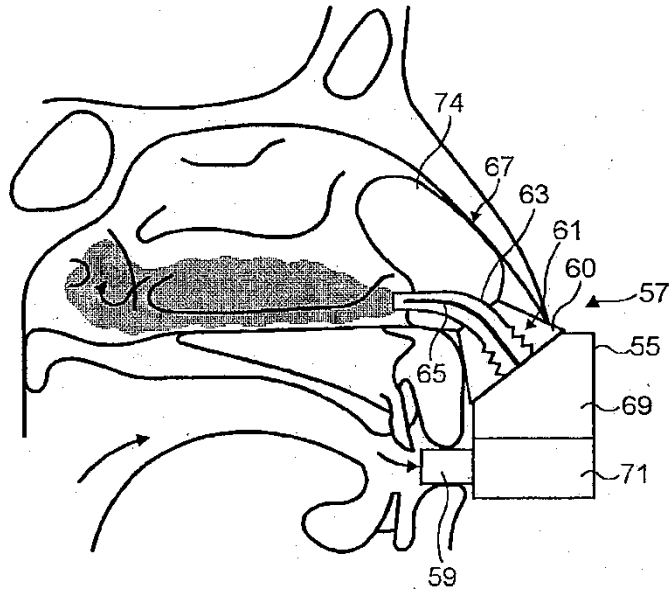


FIG. 25

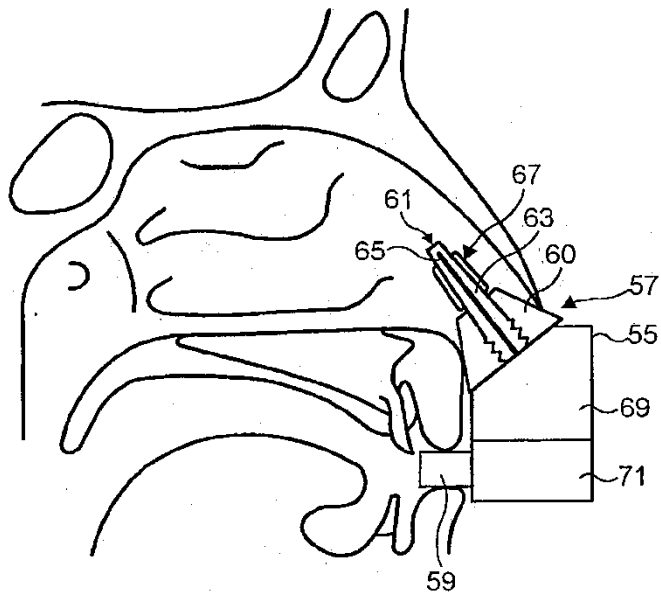


FIG. 26

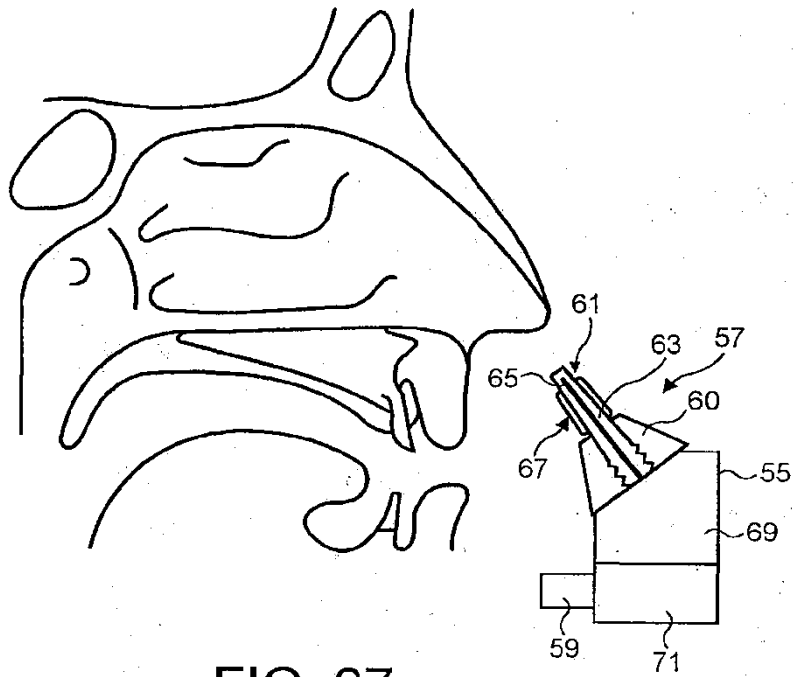


FIG. 27

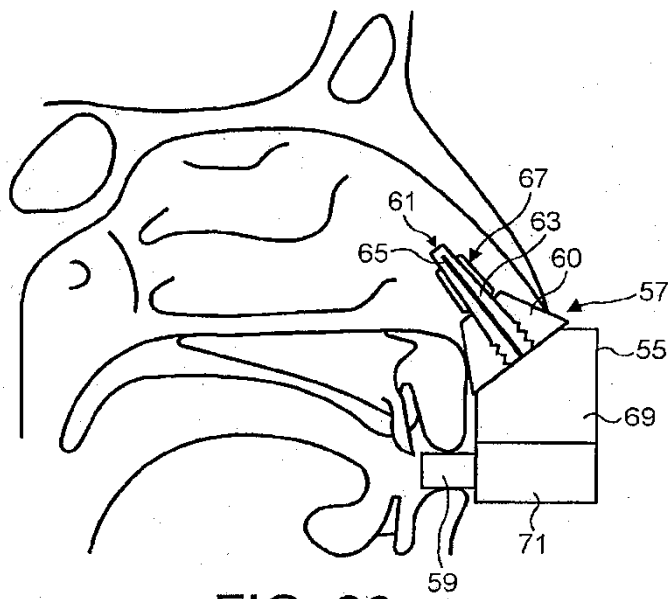
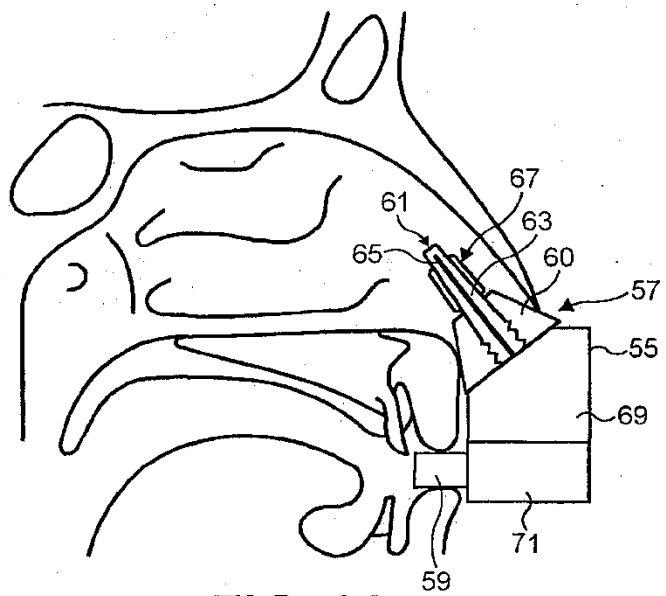
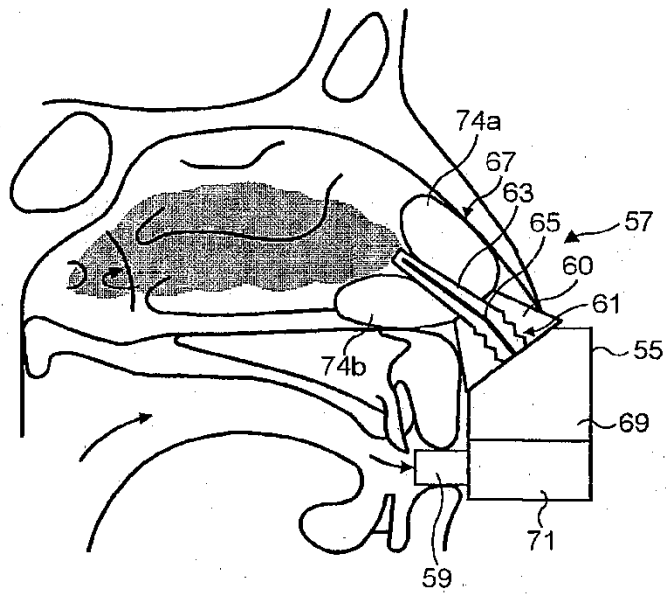


FIG. 28





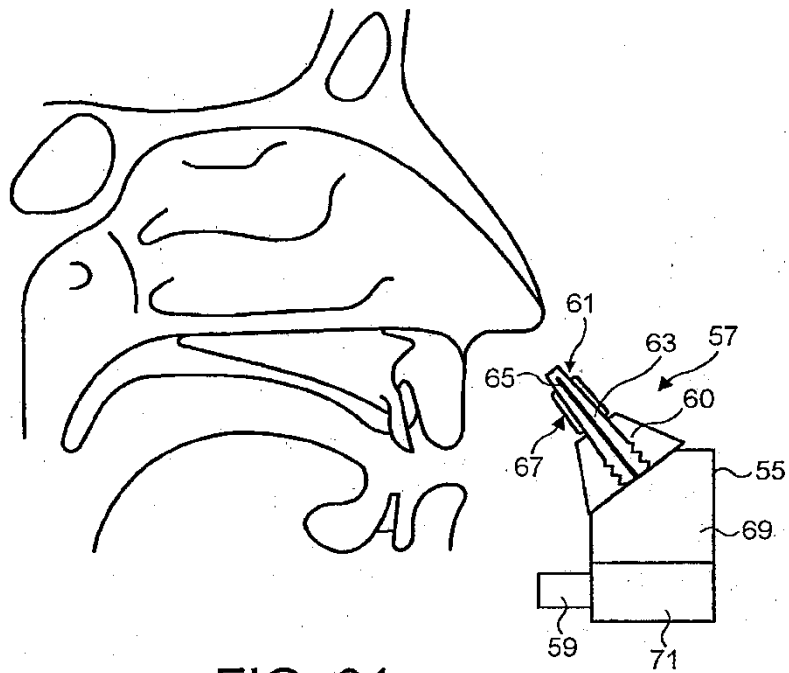


FIG. 31

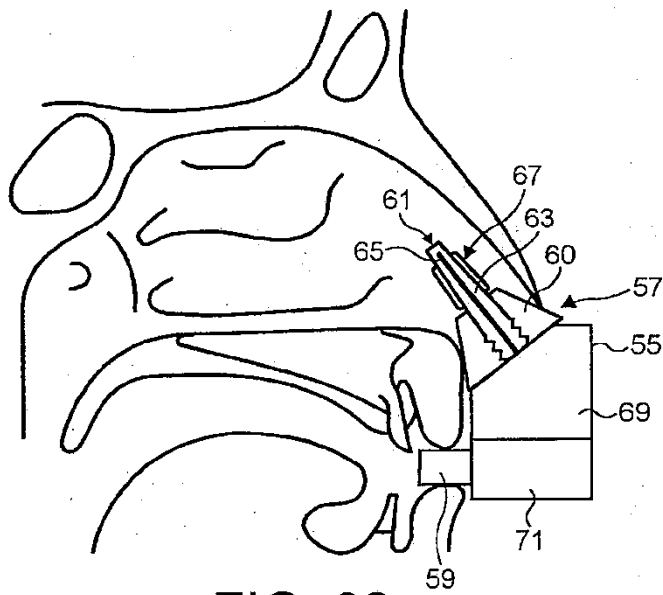


FIG. 32

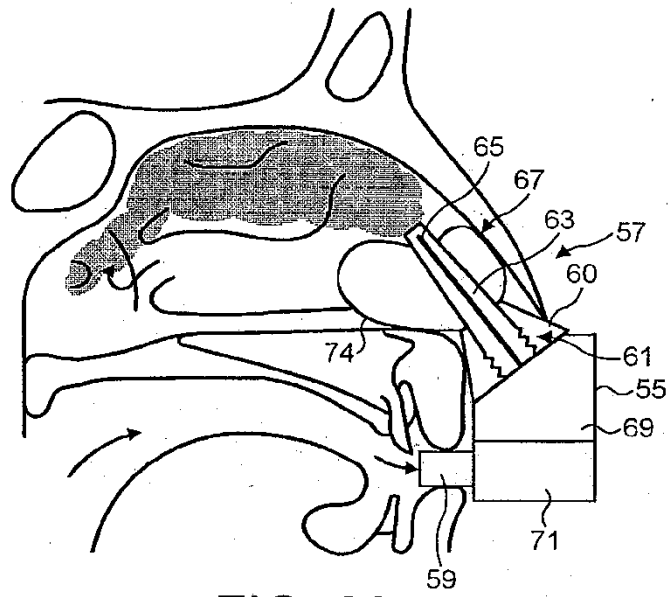


FIG. 33

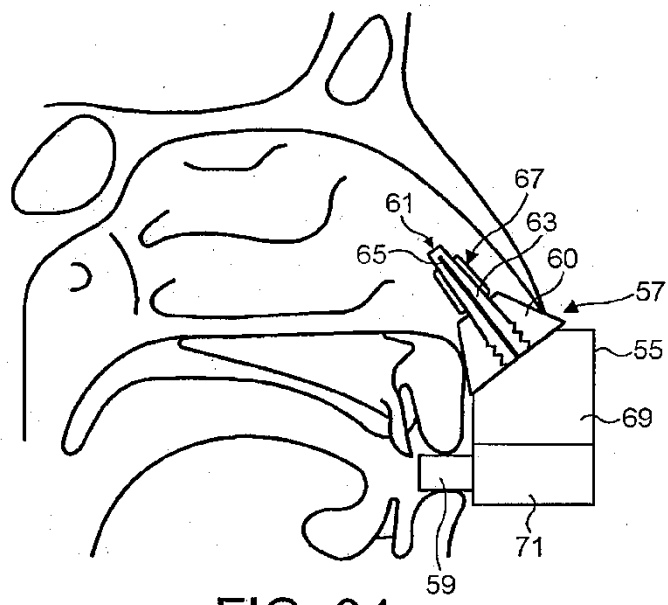


FIG. 34

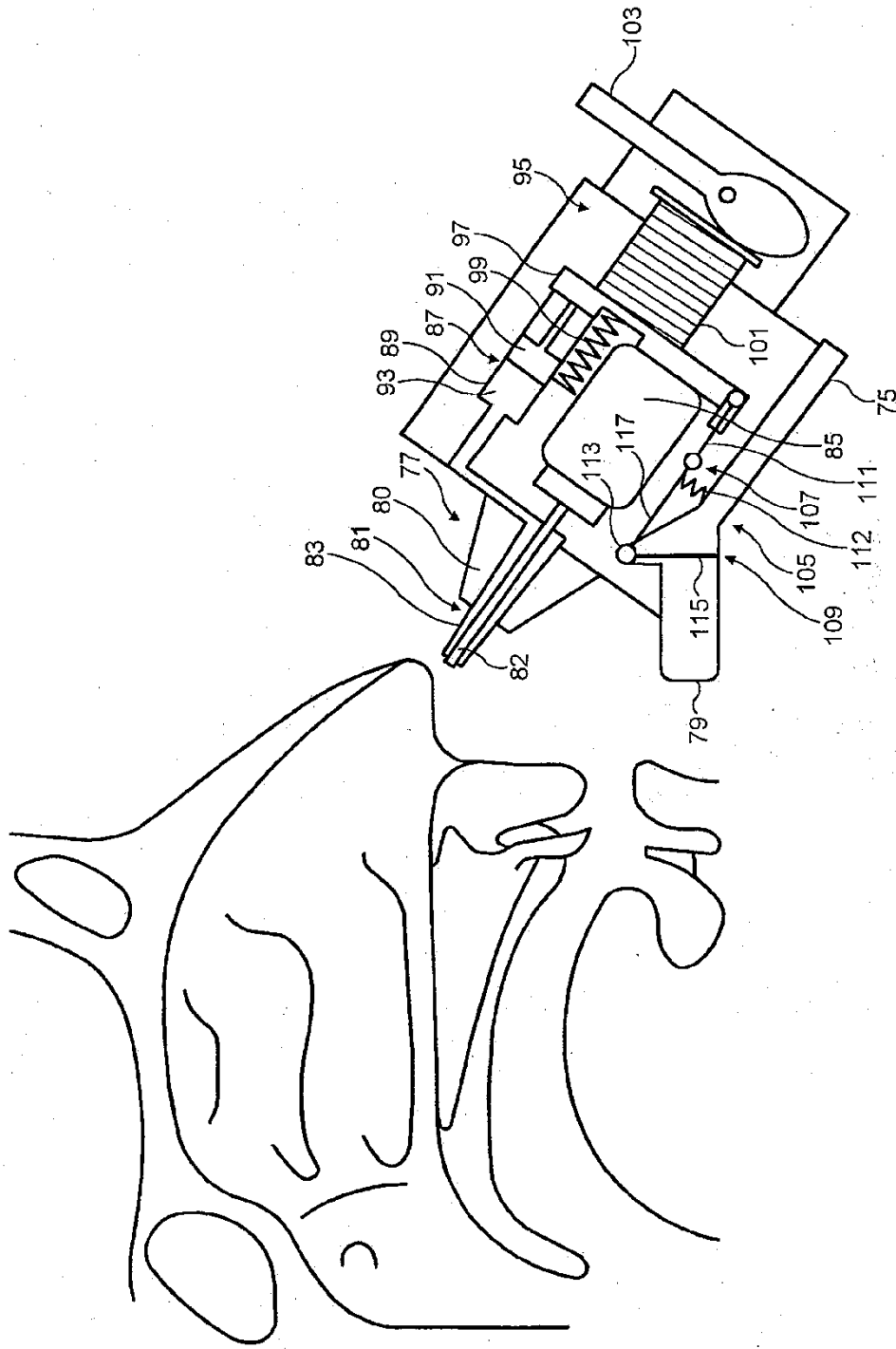


FIG. 35

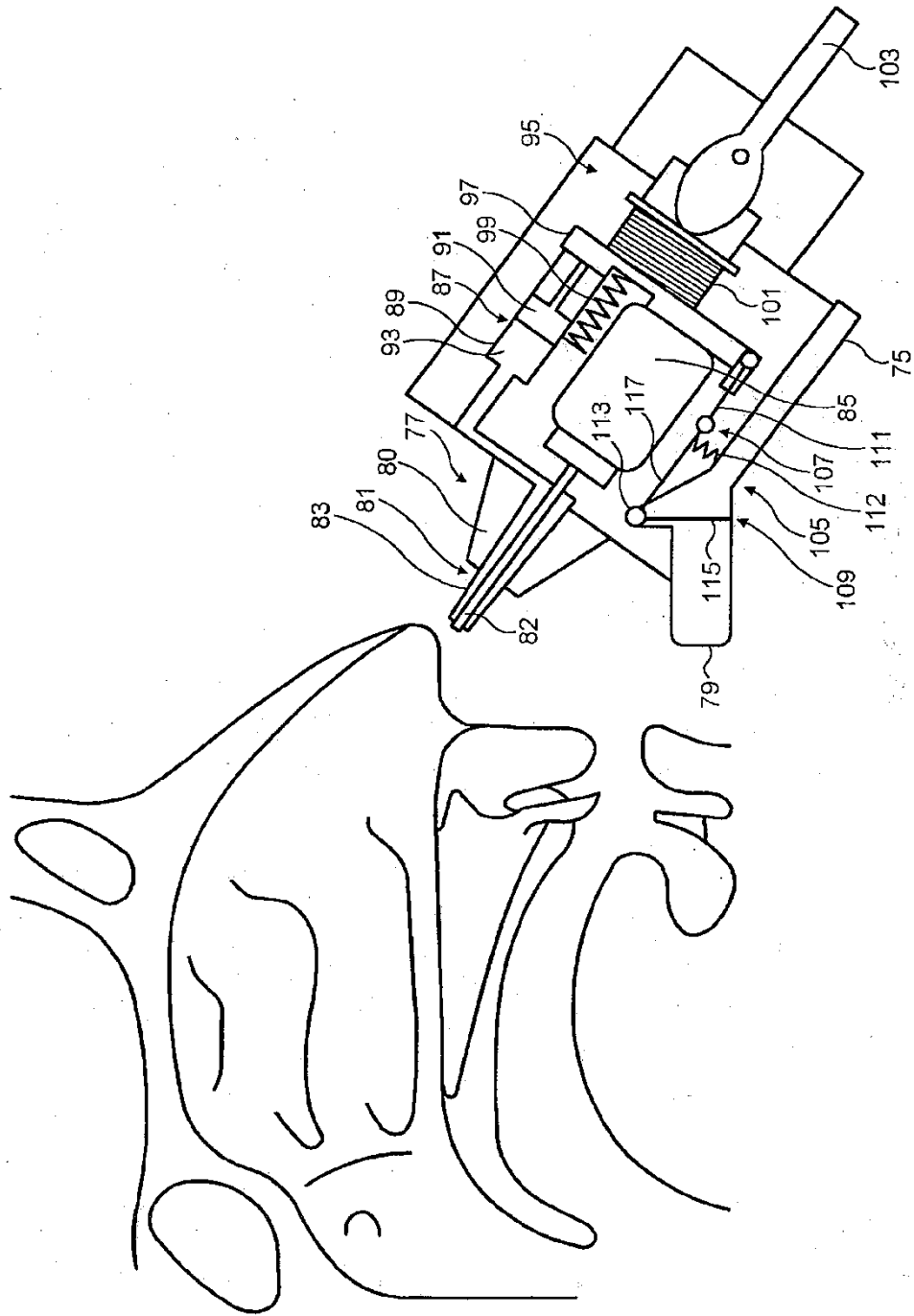


FIG. 36

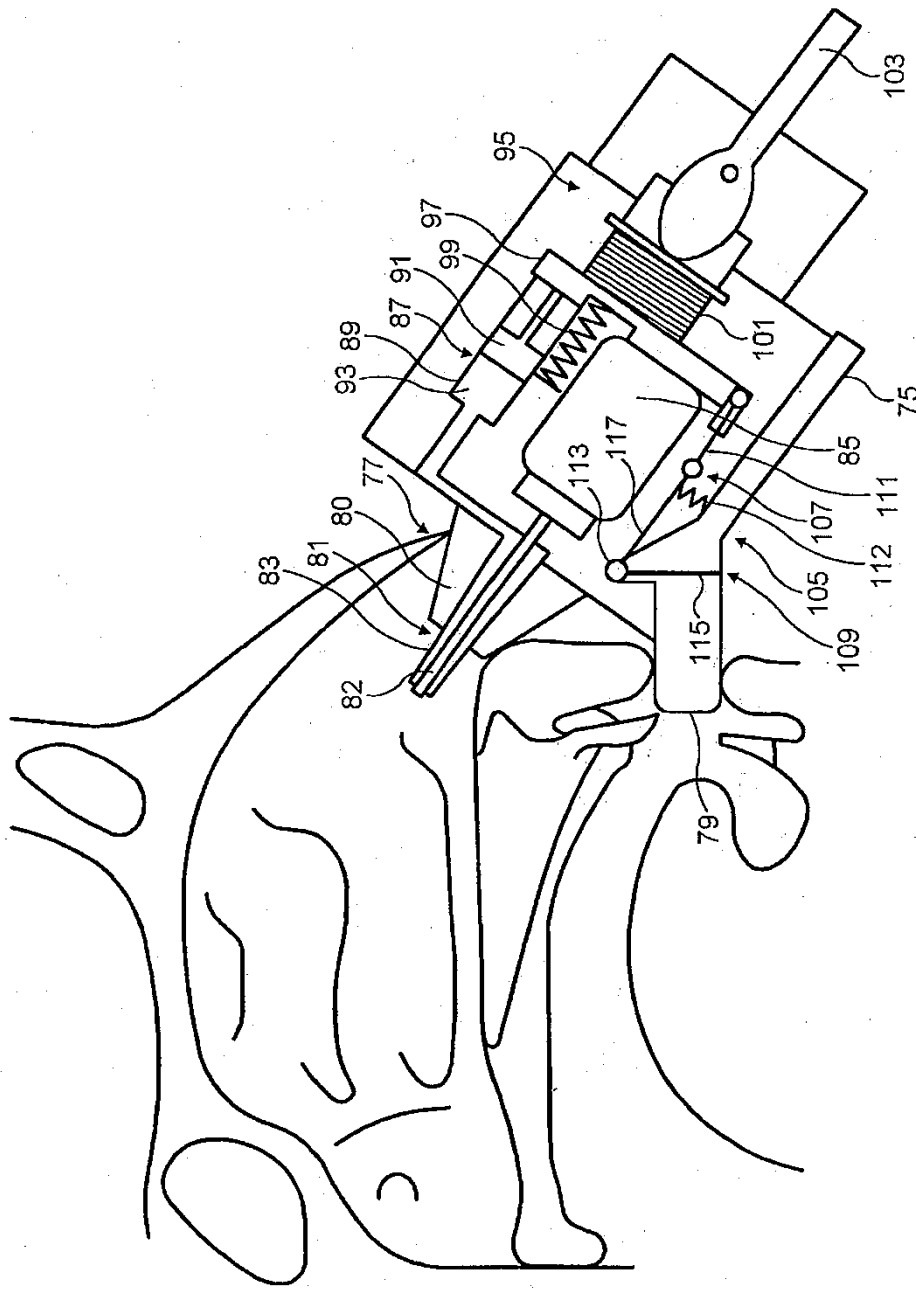


FIG. 37

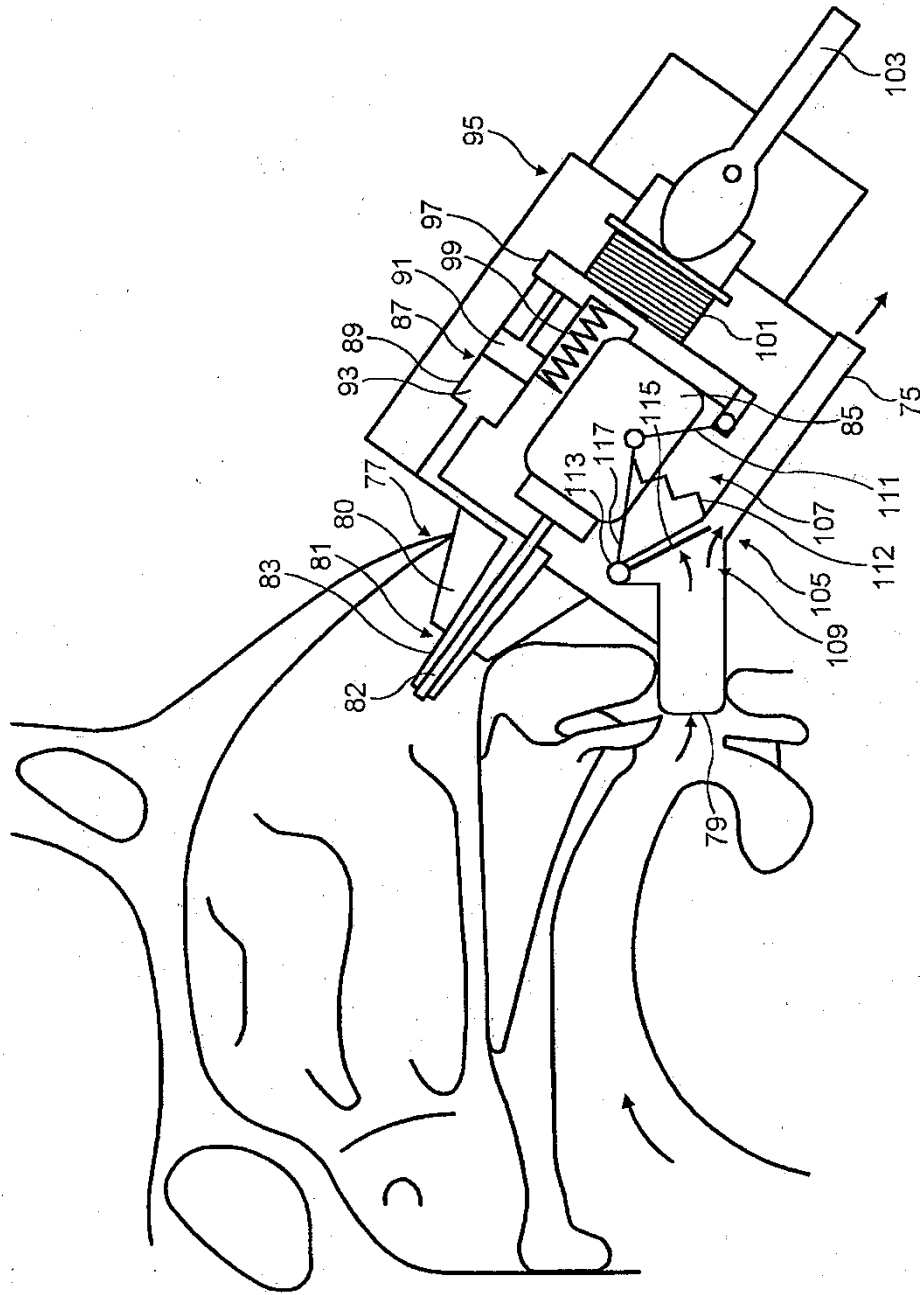


FIG. 38

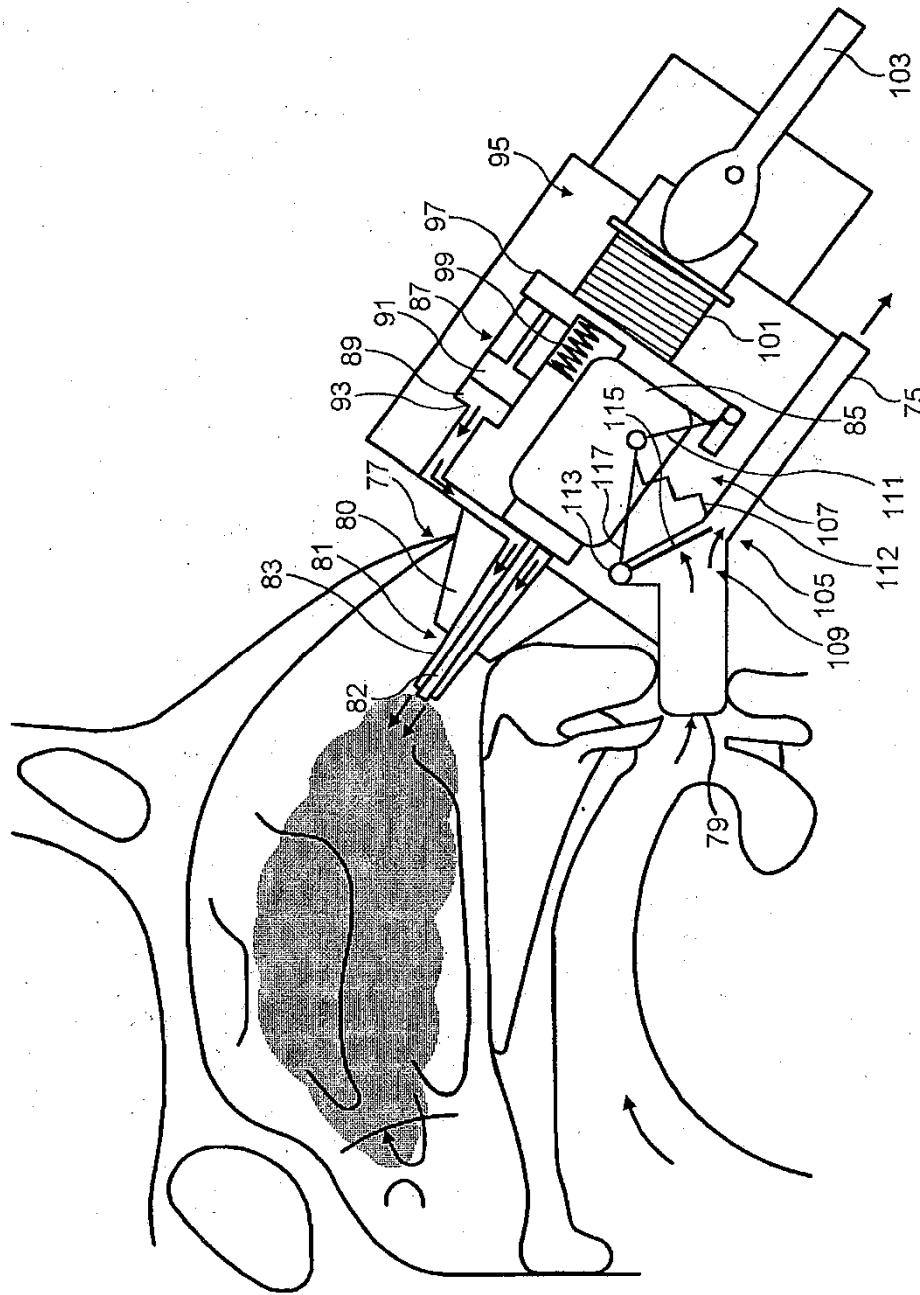


FIG. 39



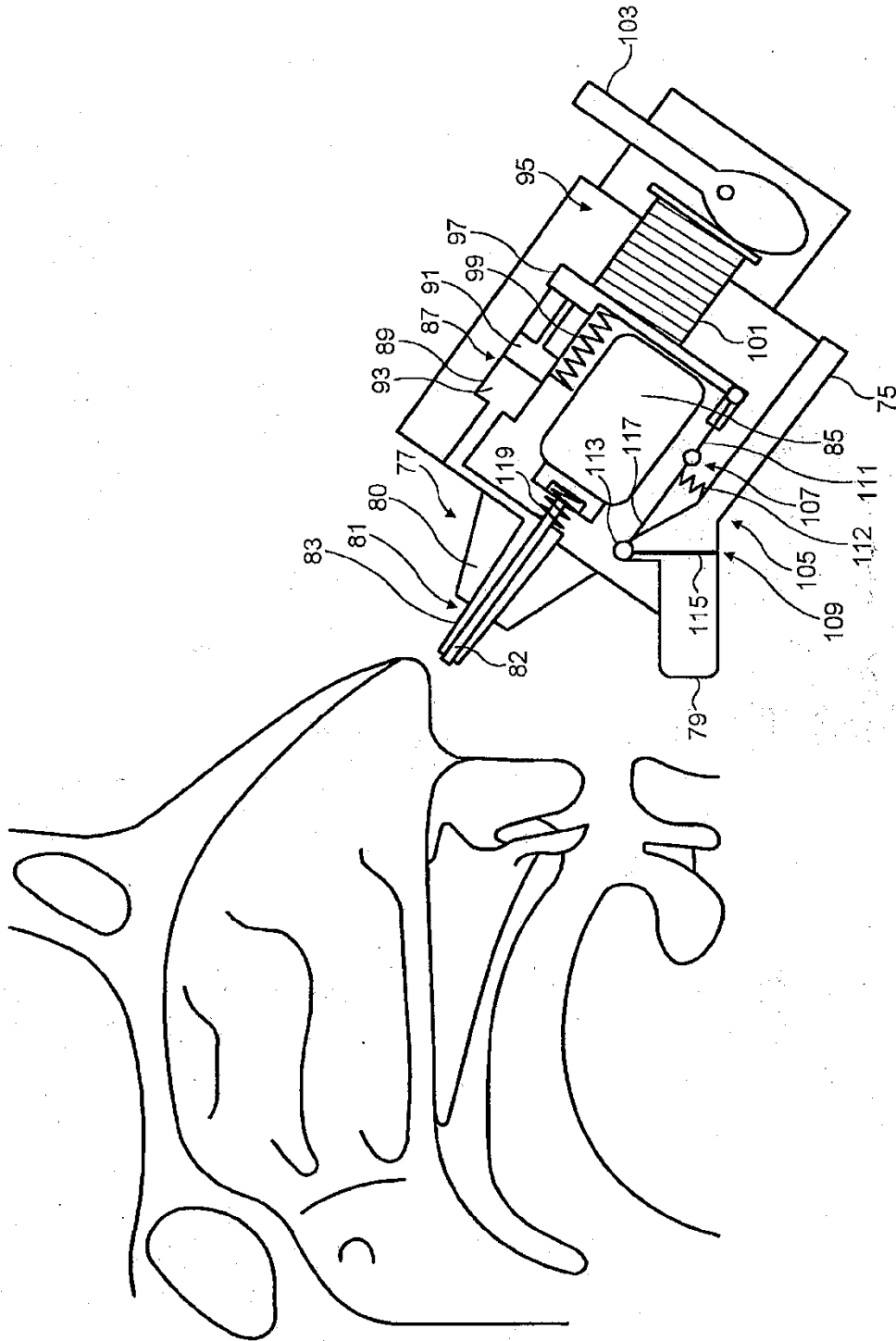


FIG. 40

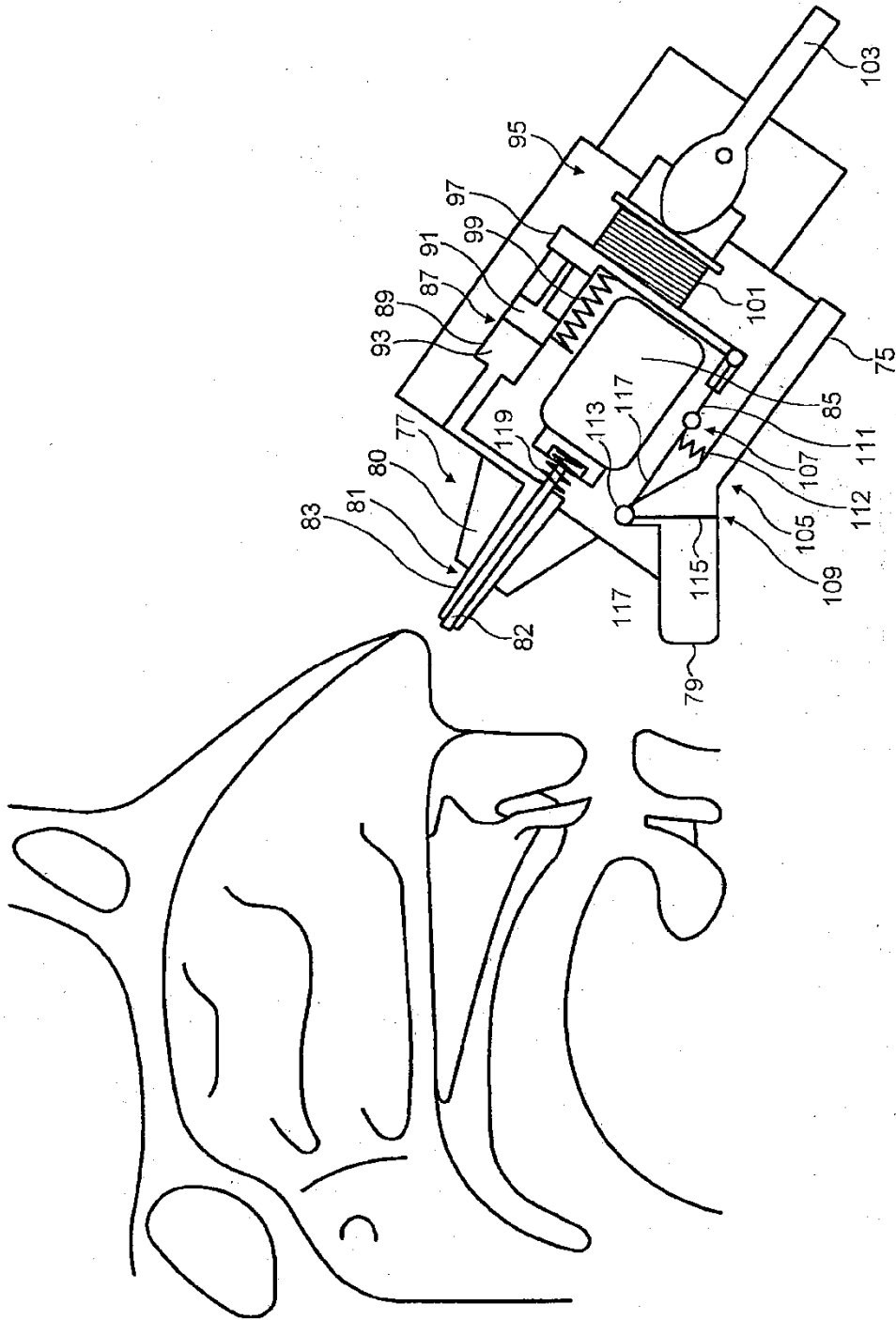


FIG. 41

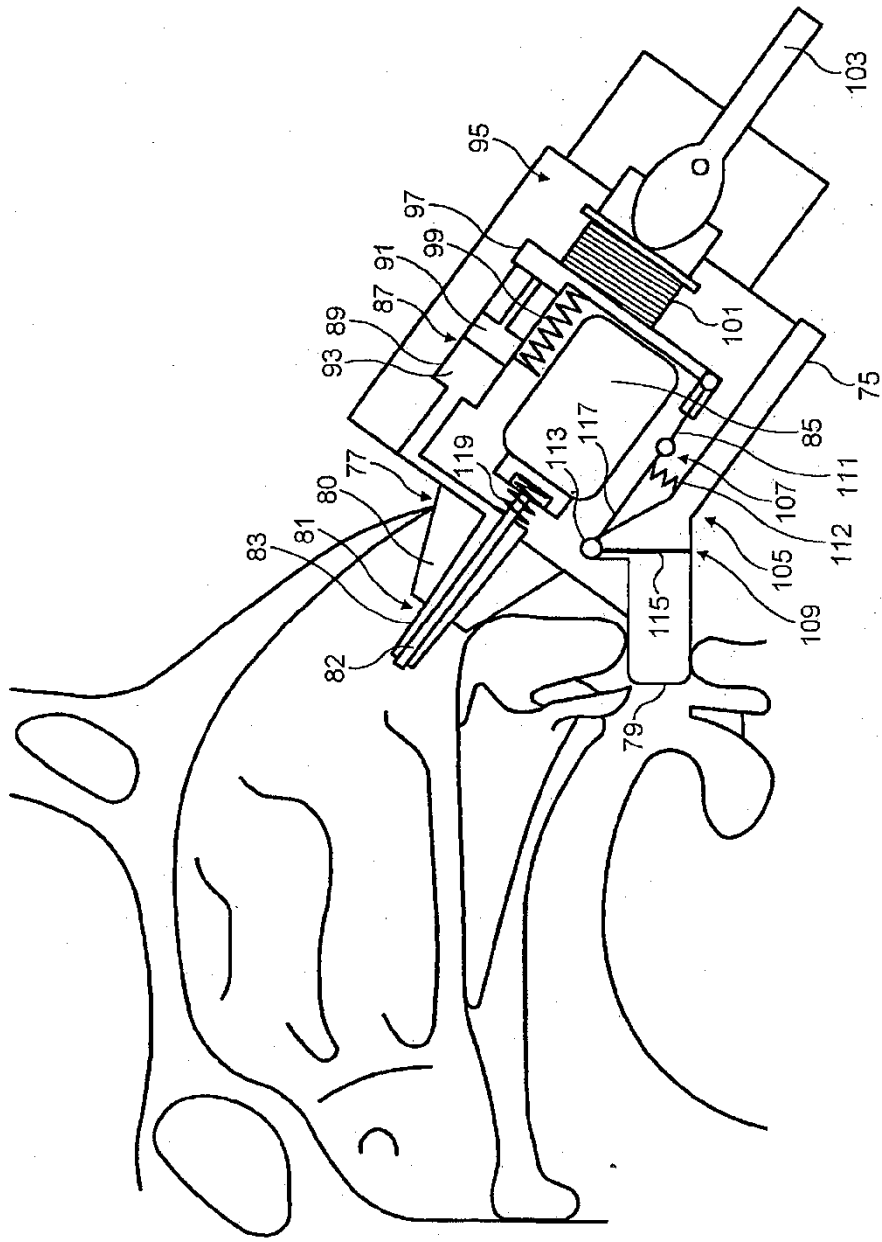


FIG. 42

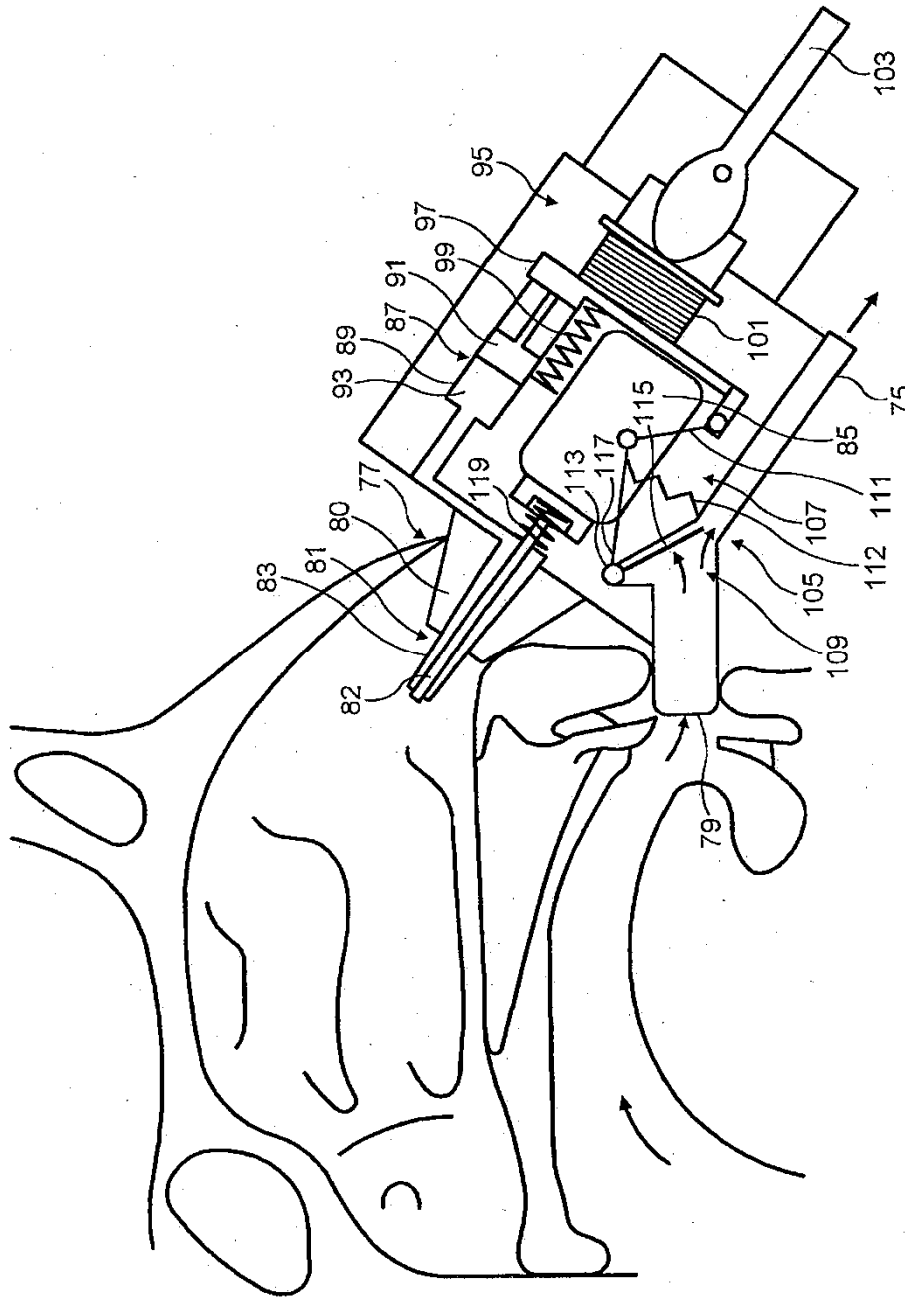


FIG. 43

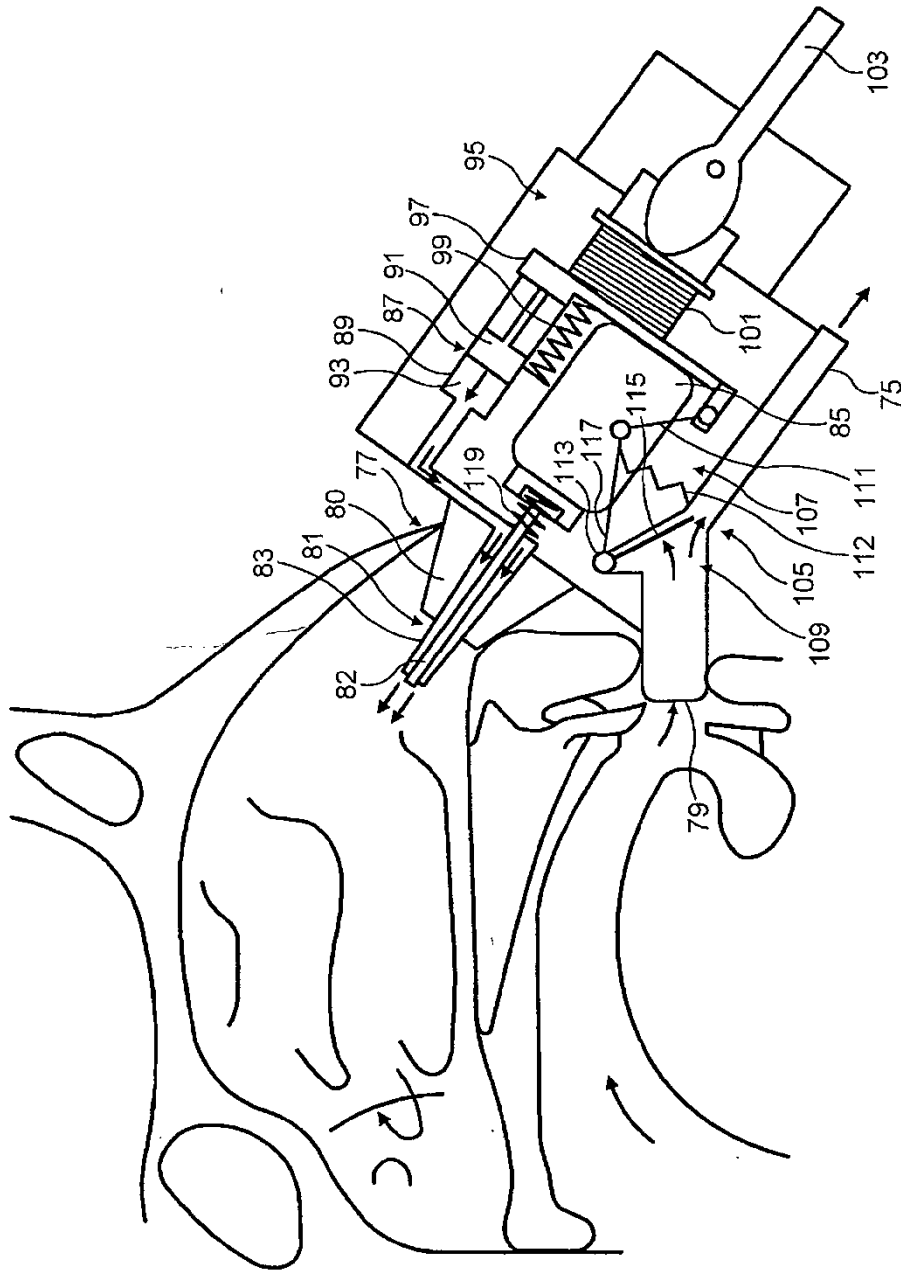


FIG. 44

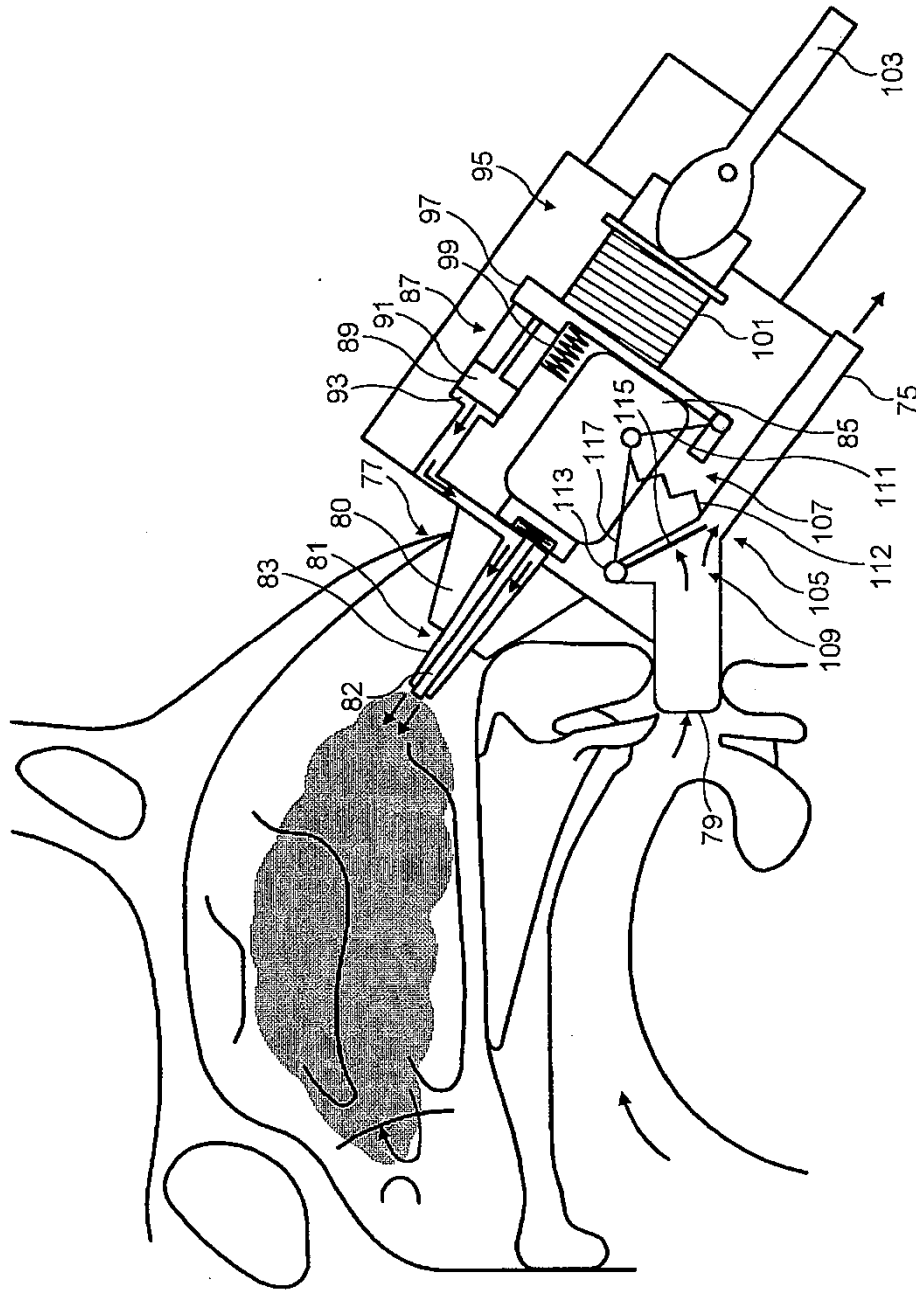


FIG. 45

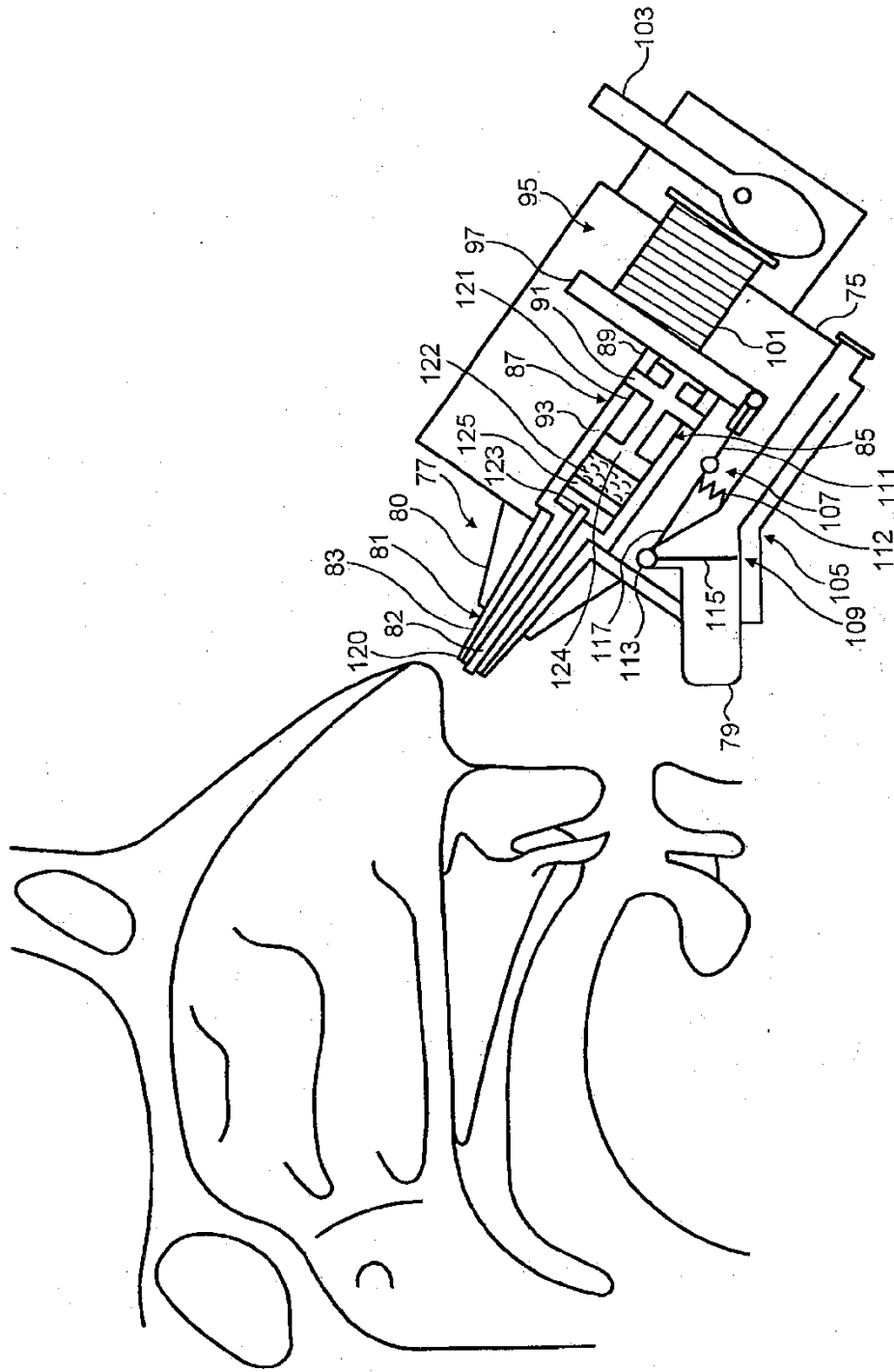


FIG. 46

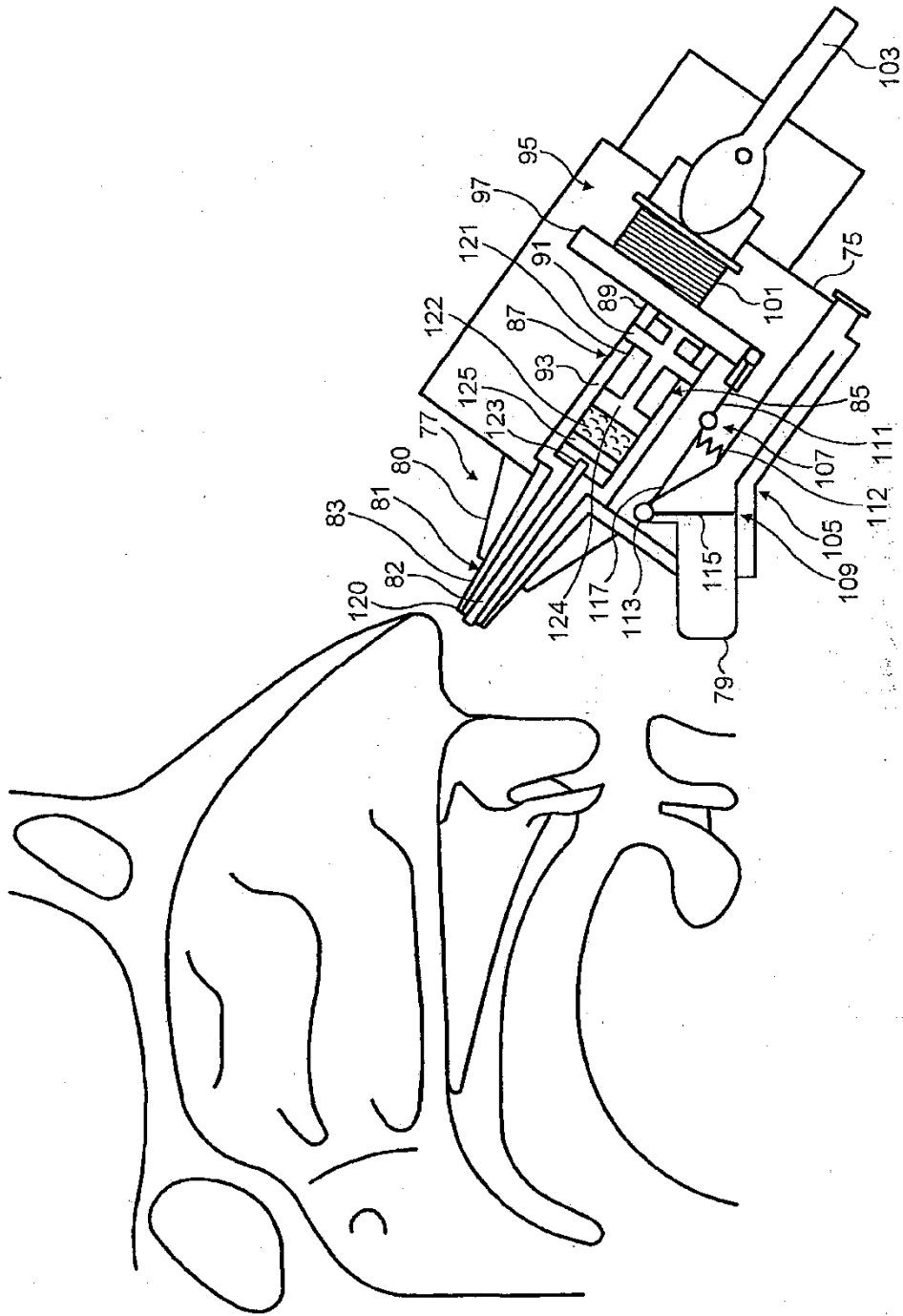


FIG. 47



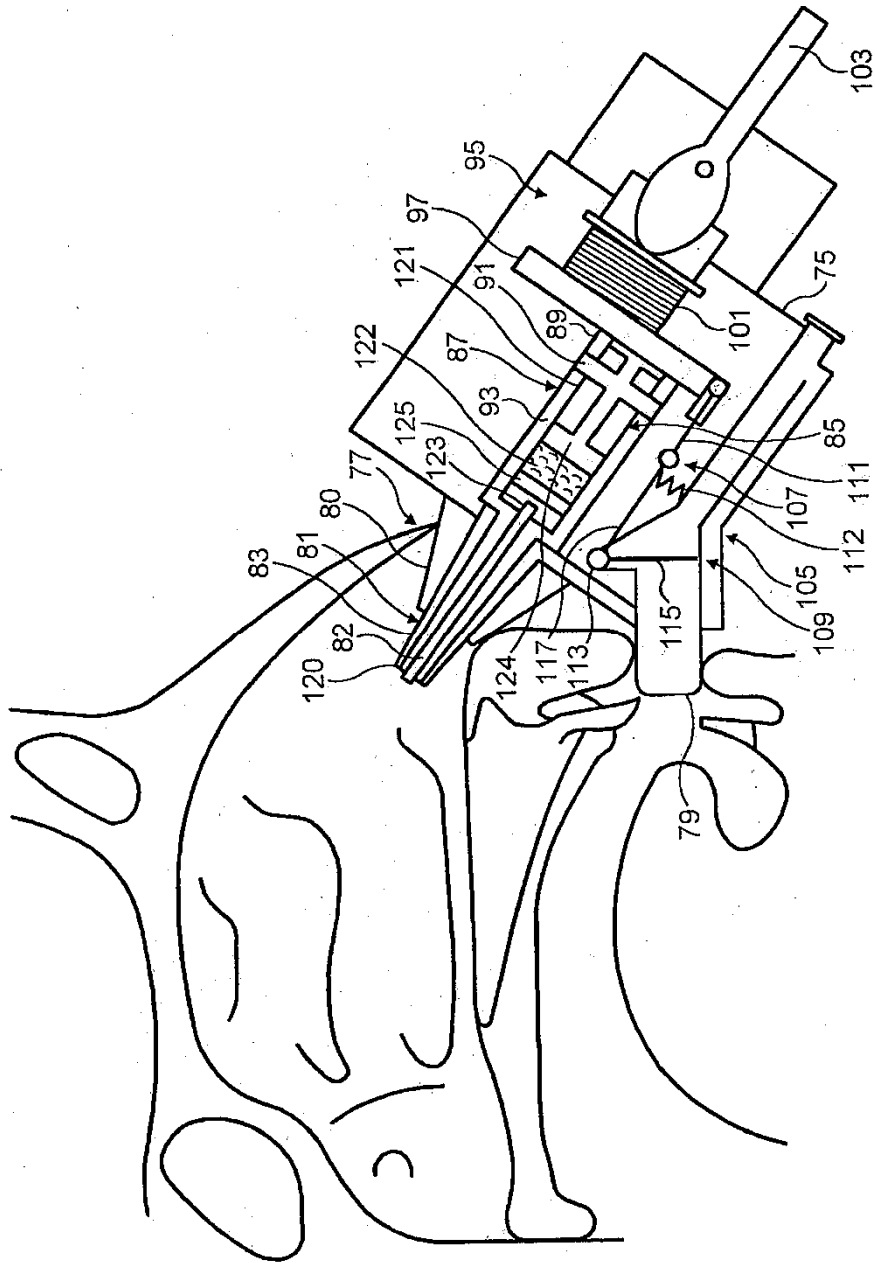


FIG. 48

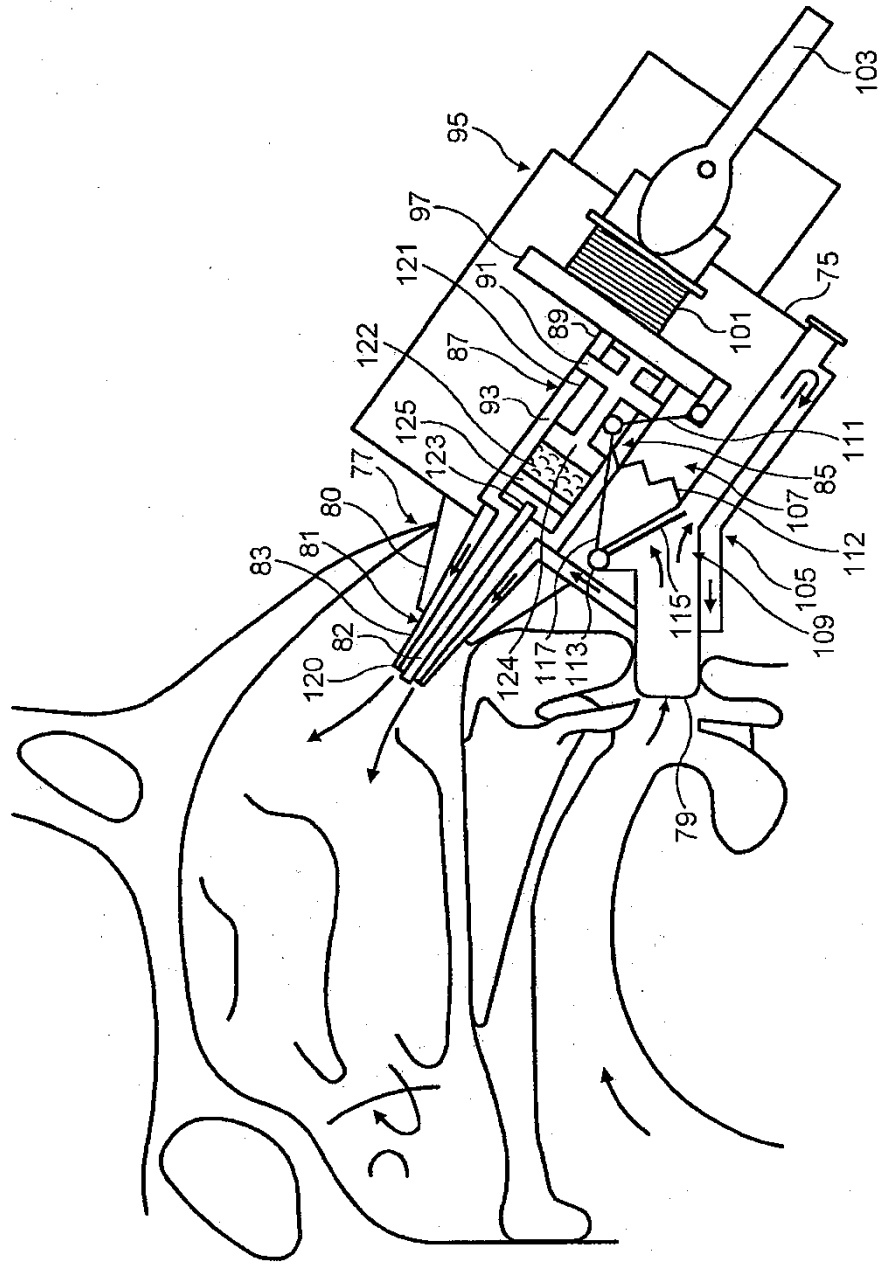


FIG. 49

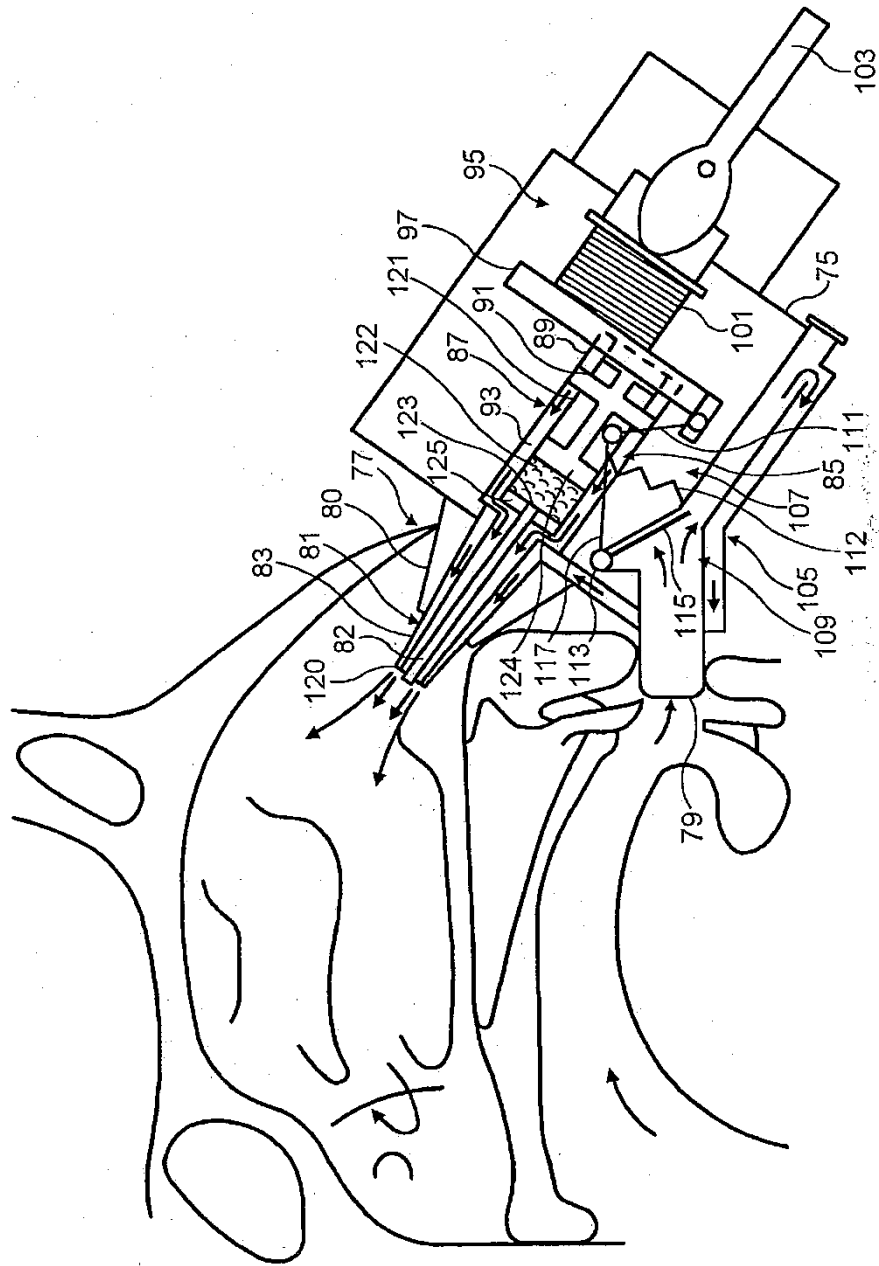


FIG. 50

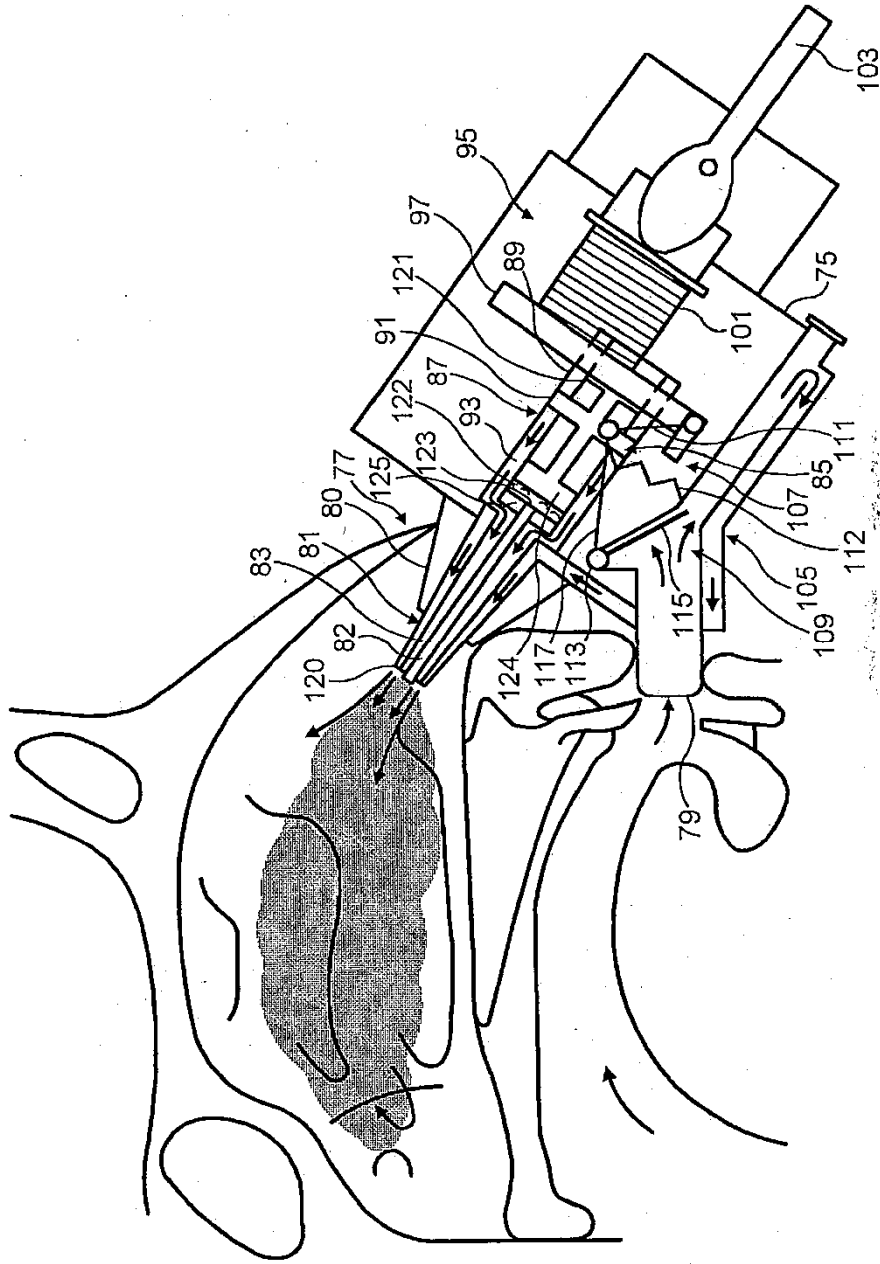


FIG. 51