

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 604**

51 Int. Cl.:

A61M 16/10 (2006.01)

A61M 15/08 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2007** **E 12001127 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 2460554**

54 Título: **Dispositivo de entrega nasal**

30 Prioridad:

28.11.2006 GB 0623732

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

02.01.2017

73 Titular/es:

**OPTINOSE AS (100.0%)
Oslo Innovation Center Gaustadalléen 21
0349 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**DJUPESLAND, PER GISLE, DR.;
SHELDRAKE, COLIN DAVID, DR.;
SMITH, SIMON;
STRIEBIG, RACHEL;
PIDGEON, ANDY y
ST. QUINTIN, TOM**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 595 604 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).

Dispositivo de entrega nasal

Descripción

- 5 **[0001]** Este invento se refiere a un dispositivo de entrega nasal para transportar a sustancias específicas, en particular una sustancia en polvo, a la vía respiratoria nasal de un sujeto, y un contenedor para su uso con dicho dispositivo.
- 10 **[0002]** Existe un interés cada vez más grande en la entrega nasal de sustancias, comúnmente medicamentos farmacéuticos, en forma de polvos y de líquidos, para una entrega tópica y sistémica.
- [0003]** Los sistemas actuales de entrega no son adecuados para el transporte de sustancias a la región posterior superior de la vía respiratoria nasal, en particular entregas dirigidas a la región olfatoria y a los orificios sinusales.
- 15 **[0004]** US-A-4013075 y US-A-4889114 presentan ejemplos de dispositivos de inhalación que ya existen en la industria que permiten la inhalación de una sustancia en polvo proveniente de una cápsula.
- 20 **[0005]** WO-A-00/051672 presenta un dispositivo de entrega de 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 una fosa nasal, alrededor del margen posterior del septum nasal y en dirección opuesta a la salida de la otra fosa nasal. Una característica particular de esta modalidad bidireccional de entrega es la capacidad de usar como objetivo a regiones definidas en la vía respiratoria nasal, para entregas tópicas y sistémicas, en particular a la región posterior superior que no puede ser utilizada como objetivo con los sistemas existentes.
- 25 **[0006]** GB-A-2418147 presenta un dispositivo de entrega nasal de una sustancia a una cavidad nasal de un sujeto, donde el dispositivo de entrega contiene a una unidad contenedora-receptora que comprende a una cámara contenedora que recibe a un contenedor con una sustancia, una unidad tipo puente nasal que incluye a un puente nasal para encajarse a la cavidad nasal del sujeto que está en una comunicación fluida con una salida de la cámara contenedora, y una unidad tipo boquilla que incluye a una boquilla en comunicación fluida con una entrada a la cámara contenedora y a través de la cual el sujeto puede utilizarla para exhalar.
- 30 **[0007]** EP-A-1410820 presenta a un dispositivo de entrega nasal de sustancias a una vía respiratoria nasal de un sujeto, que comprende a: un puente nasal para encajarse a una fosa nasal de un sujeto, donde el puente nasal incluye a una boquilla a través de la cual la sustancia que se está utilizando se entrega a la vía respiratoria nasal, y por lo menos una pieza tipo brazaletes inflable que se configura para inflarse después de la exhalación del sujeto; y una unidad de entrega de sustancias a través de la boquilla del puente nasal.
- 35 **[0008]** GB-A-2397025 presenta a un dispositivo de entrega de sustancias a través de la mucosa nasal. El dispositivo de entrega comprende a un puente nasal que se encaja en una cavidad nasal de un sujeto, un mecanismo disparador que se activa por el aliento que, a su vez activa al dispositivo de entrega en respuesta a la exhalación del sujeto, y una boquilla que está en comunicación fluida con el mecanismo activador y a través de la cual el sujeto exhala para activar al dispositivo de entrega. El dispositivo de entrega también comprende a una unidad de suministro de sustancias en comunicación fluida con el puente nasal, donde la unidad de suministro de sustancias se activa mediante un mecanismo activador para entregar una dosis medida de una sustancia a través del puente nasal.
- 40 **[0009]** Éstos inventores han reconocido que la entrega de sustancias en polvo, utilizando el aliento de exhalación de un sujeto, todavía representa un reto significativo.
- 45 **[0010]** Es un objetivo de este invento el suministrar un dispositivo de entrega que permita el traslado de sustancias en polvo desde contenedores, comúnmente cápsulas o ampollas, que contengan una dosis medida previamente de sustancias con una distribución apropiada de los tamaños de las partículas y propiedades adecuadas de la superficie, mientras se usa el aliento de exhalación del sujeto.
- 50 **[0011]** En un aspecto de este invento se suministra a un dispositivo de entrega nasal de la reivindicación 1.
- 55 **[0012]** En una implementación, las partes de soporte comprenden a proyecciones que tienen secciones esféricas y los soportes del contenedor comprenden agujeros que tienen secciones esféricas, y preferiblemente las partes de soporte comprenden a proyecciones que son sustancialmente semiesféricas.
- 60 **[0013]** En una implementación, la unidad de suministro de sustancias incluye a un mecanismo de aseguramiento para asegurar a la pieza receptora del contenedor en una posición cerrada.
- [0014]** En una implementación, las partes de soporte comprenden a proyecciones que tienen secciones esféricas, y preferiblemente, proyecciones sustancialmente semiesféricas.
- 65 **[0015]** En una implementación el contenedor es alargado.

ES 2 595 604 T3

[0016] En una implementación el contenedor es una cápsula.

[0017] Se describirá en este documento a partir de este punto a implementaciones preferidas de este invento en forma de ejemplos únicamente con referencia a los esquemas adjuntos, en los cuales:

- 5 La figura 1 ilustra una vista lateral del dispositivo de entrega de acuerdo al primer ejemplo;
- La figura 2 ilustra una vista simple del dispositivo de entrega de la figura 1;
- 10 La figura 3 ilustra una vista con una perspectiva fragmentaria del dispositivo de entrega de la figura 1, antes del encaje de la unidad del puente nasal al montaje del cuerpo;
- La figura 4 ilustra una vista en perspectiva de la figura 3 con partes separadas;
- 15 La figura 5 ilustra una vista en perspectiva del dispositivo de entrega de la figura 1, con la unidad de puente nasal acoplada al montaje corporal;
- La figura 6 ilustra una vista con una perspectiva fragmentaria de piezas separadas del dispositivo de entrega de la figura 1 después de la exhalación del sujeto a través de la boquilla;
- 20 La figura 7 ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo de entrega de acuerdo al 2º ejemplo;
- La figura 8 ilustra una vista con una perspectiva de piezas separadas con una vista desde atrás y desde un lado del dispositivo de entrega de la figura 7, con el cobertor en una posición abierta;
- 25 La figura 9 ilustra una vista en perspectiva de piezas separadas desde adelante y desde un lado del dispositivo de entrega de la figura 7, con el cobertor en una posición abierta;
- La figura 10 ilustra una vista en perspectiva de piezas separadas desde atrás y desde un lado del dispositivo de entrega de la figura 7, con la cámara contenedora en una posición abierta;
- 30 La figura 11 ilustra una vista en perspectiva de piezas separadas desde atrás y desde un lado del dispositivo de entrega de la figura 7, con la cámara contenedora en una posición intermedia;
- 35 La figura 12 ilustra un contenedor de acuerdo a una implementación de este invento, en la configuración cerrada;
- La figura 13 ilustra al contenedor de la figura 12 en una configuración abierta;
- 40 La figura 14 ilustra a una vista en perspectiva de un dispositivo de entrega de acuerdo a una implementación de este invento, con la unidad de suministro de sustancias en una posición abierta para recibir a un contenedor;
- La figura 15 ilustra una vista en perspectiva de la figura 14, donde existe un corte y una separación parciales y con una unidad de suministro de sustancias cargada con un contenedor;
- 45 La figura 16 ilustra una vista en perspectiva del dispositivo de entrega de la figura 14, donde está parcialmente separada con la unidad de suministro de sustancias cargada con un contenedor;
- 50 La figura 17 ilustra una vista en perspectiva de dispositivo de entrega de la figura 14, donde está parcialmente separada y con una unidad de suministro de sustancias cargada con un contenedor y donde la pieza activadora del mecanismo de ruptura se encuentra en una posición sin oprimir;
- La figura 18 ilustra una vista en perspectiva de piezas separadas de un dispositivo de entrega de acuerdo a un 3^{er} ejemplo;
- 55 La figura 19 ilustra una vista en perspectiva de la unidad de puente nasal del dispositivo de entrega de la figura 18;
- La figura 20 ilustra una vista en perspectiva fragmentaria de partes cortadas y separadas del dispositivo de entrega de la figura 18, donde la unidad de puente nasal se está removiendo del montaje corporal y la pieza de liberación de la unidad tipo puente nasal se deforma mediante la interacción del elemento tipo pestillo de la pieza de activación del mecanismo de ruptura;
- 60 La figura 21 ilustra una vista en perspectiva de la figura 20 en una escala agrandada; y
- 65 Las figuras 22 a 26 ilustran vistas seccionales verticales de la secuencia operativa del dispositivo de entrega de la figura 18.

ES 2 595 604 T3

[0018] Las figuras 1 a 6 ilustran a un dispositivo de entrega de acuerdo a un primer ejemplo.

5 [0019] El dispositivo de entrega comprende a un montaje corporal principal 3 y a una unidad de puente nasal 5, que contiene a un contenedor C que tiene la sustancia que va a ser entregada a la cavidad nasal de un sujeto y puede encajarse en una forma removible al montaje corporal 3, para permitir la reutilización del montaje corporal 3, tal como será descrito en mayor detalle en este documento en secciones posteriores.

10 [0020] En este ejemplo, el contenedor C comprende a una cápsula, pero podría tener cualquier forma que contenga a una dosis medida de sustancias, tal como una ampolla.

[0021] El montaje corporal 3 comprende a una cámara 7, a una unidad tipo boquilla 9 y a una unidad de suministro de sustancias 11 que están conectadas fluidamente a la unidad tipo boquilla 9 y a la cual se encaja la unidad tipo puente nasal 5.

15 [0022] La unidad tipo boquilla 9 comprende a una boquilla 15 que cuando se utiliza se sujeta mediante los labios de un sujeto, y un canal de flujo de aire 17 que se conecta en una forma fluida con la unidad de suministro de sustancias 11.

20 [0023] En este ejemplo, la cámara 7 y la unidad tipo boquilla 9 se forman integralmente, comúnmente de un material de plástico.

25 [0024] La unidad de suministro de sustancias 11 comprende a una sección corporal 21 que recibe a la unidad tipo puente nasal 5, a un mecanismo de ruptura 23 que puede operarse para romper al contenedor C puesto que lo contiene la unidad tipo puente nasal 5, y una pieza de entrelazo 25 que puede activarse para evitar la operación del mecanismo de ruptura 23 sin encajar, o por lo menos encajar apropiadamente, a la unidad tipo puente nasal 5 con la sección corporal 21.

30 [0025] La sección corporal 21 comprende a una pieza corporal 29 que incluye a una cavidad 31, que, en este ejemplo, es de forma cilíndrica, y una entrada 33 que está en comunicación fluida con la cavidad 31 y están conectadas en una forma fluida con el canal de flujo de aire 17 de la unidad tipo boquilla 9, y una salida 35 que está en comunicación fluida con la cavidad 31 y que está conectada en una forma fluida con la unidad tipo puente nasal 5 cuando se encaja a la sección corporal 21. Con esta configuración, el flujo de aire de exhalación, en la forma en que se entrega a la unidad tipo boquilla 9, se entrega a través de la cavidad 31 de la sección corporal 21 y desde la unidad tipo puente nasal 5.

35 [0026] La sección corporal 21 comprende además a una primera guía 41, en este ejemplo, que comprende a una pareja de ranuras que se extienden lateralmente 43 en lados opuestos de la pieza corporal 29, que actúan para guiar al mecanismo de ruptura 23 lateralmente hacia la pieza corporal 29 para romper al contenedor incluido C.

40 [0027] La sección corporal 21 comprende además a una 2ª guía 45, que en este ejemplo comprende a una primera pareja de ranuras que se extienden longitudinalmente 47 en lados opuestos de la pieza corporal 29, que actúa para guiar a los miembros de entrelazo 25 longitudinalmente a la pieza corporal 29, y en una 3ª ranura que se extiende longitudinalmente 49, que contiene en una forma deslizable a un elemento de contacto 87 de la pieza de entrelazo 25 y recibe a un elemento de contacto 97 en la unidad tipo puente nasal 5 para facilitar la liberación de la pieza de entrelazo 25, tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento.

45 [0028] La unidad de suministro de sustancias 11 tiene además a una válvula 51 colocada en la entrada 33 de la pieza corporal 29 y que opera entre una primera posición cerrada, tal como se ilustra en la figura 4 que, evita, sustancialmente, un flujo de aire a través de la cavidad 31 de la pieza corporal 29, y una 2ª posición abierta, tal como se ilustra en la figura 6, que permite un flujo a través de la cavidad 31 de la pieza corporal 29.

50 [0029] En este ejemplo la válvula 51 es una válvula sensible a la presión de tal forma que evita un flujo de aire a través de la cavidad 31 hasta que una presión predeterminada se haya desarrollado, corriente arriba, a partir de este punto.

55 [0030] En este ejemplo, la válvula 51 comprende a una pieza tipo solapa 57 que actúa como bisagra en torno a un eje 59 y que normalmente trata de regresar a una posición cerrada de sellamiento mediante un elemento resistente 61, que en este caso es un resorte, para que se requiera una presión predeterminada para superar la fuerza de cierre del elemento resistente 61.

60 [0031] En este ejemplo, la pieza tipo solapa 57 incluye a un elemento de aseguramiento 63, que en este ejemplo tiene la forma de una abrazadera, que puede acoplarse operacionalmente a la pieza de entrelazo 25, para que la pieza tipo solapa 57 se asegure en una posición cerrada cuando la unidad tipo puente nasal 5 no esté encajada a la unidad de suministro de sustancias 11 y esté libre para moverse a una posición abierta cuando la unidad tipo puente nasal 5 se acople a la unidad de suministro de sustancias 11, tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento.

ES 2 595 604 T3

5 [0032] En este ejemplo, el mecanismo de ruptura 23 comprende a una pieza de activación 73, que en este ejemplo está en la forma de un botón, que es configurado para dejar de ser oprimido por el sujeto, un elemento de perforación 75, que en este ejemplo incluye a 2 pernos, y que tiene el apoyo de un miembro activador 73 y que puede operarse para perforar al contenedor C, y, por lo tanto, facilitar la liberación de la sustancia en polvo contenida en el momento de la generación de un flujo a través de la cavidad 31 de la sección corporal 21, y un elemento de presión 76, que en este ejemplo es un elemento resistente, tal como un resorte de compresión, para presionar a la pieza activadora 73 a una posición inoperativa.

10 [0033] La pieza activadora 73 incluye a por lo menos un elemento guía 77, que en este ejemplo es un par de elementos guía 77 en la forma de abrazaderas, que pueden colocarse en una forma deslizante en las ranuras 43 de la primera guía 41 de la sección corporal 21. En este ejemplo, el por lo menos un elemento guía 77 incluye a un ancla 79, que retiene a la pieza activadora 73 que se encuentra cautiva en la primera guía 41.

15 [0034] El mecanismo de entrelazo 25 comprende a una pieza de entrelazo 81 que está colocada en una forma deslizante con la sección corporal 21, que en este ejemplo yace en toda su longitud, y un elemento de presión 83, que en este ejemplo es un elemento resistente, tal como un resorte de compresión, para presionar normalmente a la pieza de entrelazo 81 a una posición de aseguramiento, tal como se ilustra en la figura 3, como para prevenir la operación del mecanismo de activación 23 cuando la unidad tipo puente nasal 5 no está encajada en la unidad de suministro de sustancias 11.

20 [0035] En este ejemplo, la pieza de entrelazo 81 comprende a por lo menos un elemento guía 85, que en este ejemplo es una pareja de elementos guía 85 en la forma de abrazaderas, que pueden colocarse en una forma deslizante en las ranuras 47 de la 2ª guía 45 de la sección corporal 21, un elemento de contacto 87, que en este ejemplo es un elemento alargado, que se coloca deslizadamente en la ranura 49 de la 2ª guía 45 de la sección corporal 21, y un elemento de aseguramiento 89, que en este ejemplo se define mediante una apertura, que puede operarse para interactuar con el elemento de aseguramiento 63 en la pieza tipo solapa 57.

25 [0036] Con esta configuración, la pieza de entrelazo 81, cuando se la presiona a la posición de cierre, tal como se ilustra en la figura 3, actúa para asegurar a la pieza tipo solapa 57 en una posición cerrada mediante la interacción del elemento de aseguramiento 89 de la pieza de entrelazo 81 y el elemento de aseguramiento 63 de la pieza tipo solapa 57, y los elementos del guía 85 de la pieza de entrelazo 81 se ubican para evitar el movimiento de los elementos guía 77 de la pieza de activación 73, y, por lo tanto, evitar la activación de estos, y, cuando la unidad tipo puente nasal 5 está encajada a la unidad de suministro de sustancias 11, tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento, la pieza de entrelazo 81 se mueve en contra de la fuerza del elemento de presión 83 a una posición libre, en la cual el elemento de aseguramiento 89 de la pieza de entrelazo 81 deja de interactuar con el elemento de aseguramiento 63 de la pieza tipo solapa 57, para permitir a la pieza tipo solapa 57 moverse y abrirse cuando el sujeto exhale a través de la unidad tipo boquilla 9 a un caudal predeterminado, y los elementos guía 85 de la pieza de entrelazo 81 se mueven para alejarse de los elementos guía 77 de la pieza de activación 73, para accionar a la pieza de activación 73.

30 [0037] En un ejemplo, la unidad tipo boquilla 9 podría incluir a un intercambiador de calor que esté en comunicación fluida con la boquilla 15 y que actúe para sacar el calor del flujo de aire exhalado que se está entregando a través de la boquilla 15, reduciendo, por lo tanto, la temperatura del flujo de aire en la medida en que esta se entrega a la cavidad 31. Al reducir a la temperatura del flujo de aire, la humedad del flujo de aire se reduce, con el vapor de agua que se condensa en el intercambiador de calor, y se reduce significativamente el impacto de la condensación, permitiendo, por lo tanto, dosis sucesivas de la sustancia en polvo que va a entregarse sin afectar la liberación de la sustancia en polvo de los contenedores C.

35 [0038] La unidad tipo boquilla 5 comprende a una boquilla 91, que en este ejemplo es una sección troncocónica, que se inserta en una fosa nasal del sujeto, que en este ejemplo suministra un encaje sellador en esta, y una cámara contenedora 93 que tiene una conexión fluida con la boquilla 91 y tiene a un contenedor C que tiene a la sustancia en polvo para su entrega a la cavidad nasal del sujeto.

40 [0039] En este ejemplo, la unidad tipo puente nasal 5 comprende además a una malla, que en este ejemplo es una gasa, que se coloca entre el puente nasal 91 y la cámara contenedora 93, para evitar que el contenedor C o que cualquiera de sus partes, hagan que se rompa el contenedor C por pasar a través del puente nasal 91 e ingresar a la cavidad nasal del sujeto.

45 [0040] En este ejemplo, la cámara contenedora 93 y la malla, por ser componentes que tienen contacto con el contenedor C y con el polvo contenido, se fabrican de un material que tiene una baja sensibilidad a la humedad, que en este caso es un material de plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C y de la sustancia en polvo allí contenida para adherirse a la pared de la cámara contenedora 93 o a la malla.

50 [0041] En este ejemplo, el puente nasal 91, en su calidad de componente que entra en contacto con la sustancia en polvo, se fabrica de un material que tenga una baja sensibilidad a la humedad, que en este ejemplo es un material de

ES 2 595 604 T3

plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia de la sustancia en polvo para adherirse a la pared del puente nasal 91.

5 **[0042]** En un ejemplo, el contenedor C es una cápsula de gelatina.

[0043] En otro ejemplo, el contenedor C puede fabricarse de un material que tenga una tendencia reducida a volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reducir la tendencia de que el contenedor C se adhiera a la pared de la cámara contenedora 93 o a la malla.

10 **[0044]** En un ejemplo, el contenedor C se forma de un derivado de celulosa, tal como la metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC - hydroxypropyl methylcellulose), la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la etilcelulosa y la carboximetilcelulosa.

15 **[0045]** En otro ejemplo, el contenedor C puede comprender a un material de plástico, preferiblemente un material insoluble en agua, tal como un policarbonato.

20 **[0046]** En un ejemplo, el contenedor C puede fabricarse de un material de masa ligera, tal como materiales poliméricos de paredes de secciones delgadas, que reducen la energía requerida para mover al contenedor C, comúnmente mediante vibraciones y/o rotaciones, y, por lo tanto, permiten que el dispositivo de entrega funcione con caudales reducidos, lo cual es particularmente ventajoso para las entregas nasales.

25 **[0047]** En un ejemplo alternativo, el contenedor C puede incluir un recubrimiento exterior de un material, tal como parileno, que tiene una tendencia reducida para volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reduce la tendencia del contenedor C para adherirse a la pared de la cámara contenedora 93 o a la malla.

[0048] En este ejemplo, el contenedor C tiene forma cilíndrica con extremos semiesféricos.

30 **[0049]** En otros ejemplos, el contenedor C podría tener otras formas geométricas, tales como esféricas, que permiten una liberación eficiente de polvo con caudales bajos.

35 **[0050]** La unidad tipo puente nasal 5 comprende además a un elemento de contacto 97, que en este ejemplo es un elemento que se extiende axialmente, que se configura para encajarse en una forma deslizante en la 3ª ranura 49 de la 2ª guía 45 de la sección corporal 21 de la unidad suministradora de sustancias 11, para que, cuando se inserte a la unidad tipo puente nasal 5 en la sección corporal 21, el elemento de contacto 97 interactúe con el elemento de contacto 87 de la pieza de entrelazo 81, que en este ejemplo es su extremo distal, para mover a la pieza de entrelazo 81 a la posición libre.

40 **[0051]** A continuación se describirá la operación del dispositivo de entrega.

45 **[0052]** Un sujeto primero inserta a una unidad tipo puente nasal 5 en la sección corporal 21 de la unidad suministradora de sustancias 11. Al insertar a la unidad tipo puente nasal 5 a la sección corporal 21, su elemento de contacto 97 interactúa con el elemento de contacto 87 de la pieza de entrelazo 81, para mover a la pieza de entrelazo 81 a la posición libre cuando la unidad tipo puente nasal 5 se inserta completamente en la unidad suministradora de sustancias 11. Cuando la pieza de entrelazo 81 se encuentra en la posición libre, la pieza tipo solapa 57 deja de interactuar con el elemento de aseguramiento 89 de la pieza de entrelazo 81 y está libre para moverse mediante un flujo de aire de exhalación, y el sujeto puede operar la pieza activadora 73 del mecanismo de ruptura 23.

50 **[0053]** El sujeto opera entonces al mecanismo de ruptura 23 para romper al contenedor C que está presente en la cámara contenedora 93 de la unidad tipo puente nasal 5.

[0054] El sujeto inserta entonces al puente nasal 91 en una de sus fosas nasales, sujeta a la boquilla 15 en su boca, y exhala a través de la boquilla 15.

55 **[0055]** El flujo de aire exhalado, cuando existe un caudal suficiente, se traslada a través de la cavidad 31 de la sección corporal 21 y la cámara contenedora 93, que actúa para mover al contenedor C, en este ejemplo, mediante vibraciones y rotaciones, y atrae a la sustancia en polvo presente en el contenedor C.

60 **[0056]** El flujo de aire exhalado, que ahora lleva la sustancia en polvo, se entrega a través del puente nasal 91 a la cavidad nasal del sujeto.

65 **[0057]** En este ejemplo, el flujo de aire exhalado pasa alrededor de la región posterior del septum nasal, y hacia adentro de la otra cavidad nasal, logrando, por lo tanto, un flujo de aire bidireccional tal como se describió en la patente anterior de los solicitantes WO-A-00/051672.

[0058] Después de su uso, la unidad tipo puente nasal 5 se remueve entonces y el procedimiento que se acaba de

ES 2 595 604 T3

describir puede repetirse con otra unidad tipo puente nasal 5.

[0059] Las figuras 7 a la 13 ilustran un dispositivo de entrega de acuerdo a un 2º ejemplo de este invento.

5 [0060] El dispositivo de entrega comprende a una cámara 103, a una unidad tipo puente nasal 105, a una unidad tipo boquilla 109 y a una unidad de suministro de sustancias 111 que se conecta en forma fluida a las unidades tipo puente nasal y a la unidad tipo boquilla 105, 109. Tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento, el dispositivo de entrega es un dispositivo reutilizable, al cual puede adherirse en una forma removible a los contenedores C, que en este ejemplo son cápsulas que contienen a la sustancia que se entregará a la cavidad nasal de un sujeto.

10 [0061] Tal como se ilustró en las figuras 12 y 13, los contenedores C comprenden a una primera y a una 2ª partes corporales 115, 117, que juntas definen a una cámara cerrada 119 y son colocadas móvilmente, que en este ejemplo se colocan en una forma deslizable entre sí. Las partes corporales 115, 117 incluyen, cada una, a por lo menos una apertura 121, 123, que en este ejemplo es una pluralidad de aperturas 121, 123, que se cierran con las partes corporales 115, 117 en una primera configuración cerrada y se abren al deslizar a las partes corporales 115 y 117 a una 2ª configuración abierta en la cual se alinean las aperturas 121, 123 en las partes corporales 115, 117.

15 [0062] En este ejemplo, las partes corporales 115 y 117 incluyen a guías que interactúan internamente 125, 127, que suministran un deslizamiento axial de las partes corporales 115, 117 sin ninguna rotación de estas, asegurando, por lo tanto, la alineación de las aperturas 121, 123.

20 [0063] En este ejemplo, la cámara 103 comprende a un cuerpo 135 el cual contiene la unidad tipo puente nasal 105, la unidad tipo boquilla 109 y la unidad suministradora de sustancias 111, y un cobertor 137, que en este ejemplo es una tapa con bisagras, que puede operarse entre una posición cerrada en la cual las unidades tipo puente nasal y tipo boquilla 105, 109 están encerradas y una posición abierta en la cual las unidades tipo puente nasal y tipo boquilla 105, 109 están expuestas para su uso.

25 [0064] El cuerpo 135 incluye a una apertura del contenedor 139, que en este ejemplo es una apertura alargada, a través de la cual se carga a un contenedor C y se remueve de la unidad suministradora de sustancias 111, tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento.

30 [0065] La unidad tipo puente nasal 105 comprende a un puente nasal 141, que en este ejemplo es una sección troncocónica, que se inserta a una fosa nasal de sujeto, que en este ejemplo suministra un encaje sellador a esta, y un canal de flujo 143 que se conecta en forma fluida al puente nasal 141 e incluye una malla 145, que en este ejemplo es una gasa, en uno de sus extremos inferiores.

35 [0066] La unidad tipo boquilla 109 comprende a una boquilla 147 que cuando se utiliza se asegura en los labios de un sujeto, y una válvula unidireccional de no retorno 149 que se conecta en forma fluida a la boquilla 147 y puede operarse para evitar la inhalación del sujeto a través de la boquilla 147.

40 [0067] La unidad suministradora de sustancias 111 comprende a una pieza de soporte 151 que se fija al cuerpo 135 de la cámara 103, y una sección corporal 153 que está presente en una forma móvil, y que en este ejemplo está presente en una forma rotatoria, en la pieza de soporte 151.

45 [0068] La pieza de soporte 151 incluye a una pieza tipo leva 161 que incluye a una pista de leva 163 que se extiende entre la primera y la 2ª posiciones 165, 167 e incluye a paradas 169 en sus respectivos extremos, que en este ejemplo están en posiciones angulares de 180°. En este ejemplo, la pista de leva 163 incluye a una primera sección de leva que corresponde a una primera fase de rotación, que se inclina desde una primera posición inferior 165 la 2ª posición superior 167 y una 2ª sección de leva, que corresponde a una 2ª fase de rotación, que se inclina desde la 2ª posición más alta 167 a la primera posición inferior 165.

50 [0069] La sección corporal 153 comprende a una pieza corporal 171, que en este ejemplo es una cámara tubular, que define a una cámara contenedora 172 e incluye a una primera apertura receptora del contenedor 173 en su pared lateral para recibir al contenedor C, una 2ª apertura de entrada de flujo 175 a uno de sus extremos inferiores y a una 3ª apertura de salida de flujos 177 en su otro extremo superior que recibe al canal de flujos 143 de la unidad tipo puente nasal 105 y está presente en este en una forma deslizable. Tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento, la sección corporal 153 puede rotar entre una primera posición cerrada en la cual la apertura receptora del contenedor 173 se cierra por la pieza de cierre del cuerpo 135 y la apertura de entrada 175 está en comunicación fluida con la unidad tipo boquilla 109, y una 2ª posición abierta en la cual la apertura receptora del contenedor 173 se abre para la apertura del contenedor 139 en el cuerpo 135 y la apertura de entrada 175 está cerrada.

55 [0070] La sección corporal 153 comprende además a una malla 181, que en este ejemplo es una gasa, que se ubica adentro de la pieza corporal 171 en una ubicación que es intermedia entre la apertura receptora del contenedor 173 y la apertura de entrada de flujos 175, que actúa para dar apoyo al contenedor C cuando se carga en la pieza corporal

ES 2 595 604 T3

171. Tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento, la malla 181 se configura para comprimir al contenedor C en contra de la malla 145 en la unidad de puente nasal 105, para abrir al contenedor C al alinear a sus aperturas 121, 123.

5 **[0071]** La sección corporal 153 comprende además a un seguidor de leva 179, que en este ejemplo está en la forma de una proyección que se extiende lateralmente desde la pieza corporal 171, que se configura para trasladarse en la pista tipo leva 163 de la pieza tipo leva 161 y generar un desplazamiento axial de la sección corporal 153 en relación a la pieza de soporte 151 en la rotación de la sección corporal 153.

10 **[0072]** En este ejemplo, la sección corporal 153 puede rotar entre una posición cerrada, tal como se ilustró en las figuras 7 y 9, en la cual el seguidor de leva 179 se ubica en la pista de leva 163 de la pieza de leva 161 en la primera posición inferior 165, a través de una posición intermedia, tal como se ilustra en la figura 11, en la cual el seguidor de leva 179 se ubica en la pista de leva 163 de la pieza tipo leva 161 en la segunda altura elevada 167, y a una posición abierta, tal como se ilustra en la figura 10, en la cual el seguidor de leva 179 se ubica en la pista tipo leva 163 de la pieza tipo leva 161 en la primera altura 165. Cuando el seguidor de leva 179 se ubica en la pista de leva 163 de la pieza tipo leva 161 en la primera altura 165, la malla 181 de la sección corporal 153 se separa de la malla 145 de la unidad de puente nasal 105, para permitir un movimiento axial y una rotación de un contenedor presente C, y, cuando el seguidor de leva 179 se ubica en la pista de la leva 163 de la pieza de leva 161 a la 2ª altura 167, la malla 181 de la sección corporal 153 tiene una menor separación con malla 145 de la unidad tipo puente nasal 105, para causar la compresión de las partes corporales 115, 117 del contenedor C y, por lo tanto, abrir al contenedor C.

15 **[0073]** La sección corporal 153 comprende además a una pieza activadora 183, que en este ejemplo está en la forma de perilla, que puede agarrarse por el sujeto y que se conecta a la pieza corporal 171, que en este ejemplo esto sucede con un extremo inferior, para suministrar la rotación de la pieza corporal 171.

20 **[0074]** En un ejemplo, la unidad tipo boquilla 109 podría incluir a un intercambiador de calor que esté en comunicación fluida con la boquilla 147 y que actúe para extraer al calor del flujo de aire exhalado tal como se entrega a través de la boquilla 147, reduciendo, por lo tanto, la temperatura del flujo de aire trasladado. Al reducir la temperatura del flujo de aire, se reduce también la humedad del flujo de aire, con el vapor de agua condensándose en el intercambiador de calor, y se reduce significativamente al impacto de la condensación, permitiendo, por lo tanto, dosis sucesivas de la sustancia en polvo que se está trasladando sin afectar la liberación de la sustancia en polvo que proviene de los contenedores C.

25 **[0075]** En este ejemplo, la cámara contenedora 172 y las mallas 145, 181, por ser componentes que tienen contacto con el contenedor C y con el polvo contenido, se fabrican de un material que tiene una sensibilidad reducida a la humedad, que en este ejemplo es material de plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C y de la sustancia en polvo allí contenida para adherirse a la pared de la cámara contenedora 172 o de las mallas 145, 181.

30 **[0076]** En este ejemplo, el puente nasal 141, por ser un componente que tiene contacto con la sustancia en polvo, se fabrica de un material que tenga una sensibilidad reducida a la humedad, que en este ejemplo es material de plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia de la sustancia en polvo para adherirse a la pared del puente nasal 141.

35 **[0077]** En un ejemplo, el contenedor C es una cápsula de gelatina.

40 **[0078]** En otro ejemplo, el contenedor C puede fabricarse de un material que tiene una tendencia reducida a volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reduce la tendencia del contenedor C para adherirse a la pared de la cámara contenedora 172 o a las mallas 145, 181.

45 **[0079]** En un ejemplo, el contenedor C se forma de un derivado de celulosa, tal como la metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC - hydroxypropyl methylcellulose), la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la etilcelulosa y la carboximetilcelulosa.

50 **[0080]** En otro ejemplo, el contenedor C puede ser de un material plástico, preferiblemente un material insoluble en agua, tal como policarbonato.

55 **[0081]** En un ejemplo, el contenedor C puede fabricarse de un material de masa ligera, tal como materiales poliméricos con secciones con paredes ligeras, que reducen la energía requerida para mover al contenedor C, comúnmente por vibraciones y/o rotaciones, y, por lo tanto, permiten que el dispositivo de entrega se opere con caudales reducidos, lo cual es particularmente ventajoso para una entrega nasal.

60 **[0082]** En un ejemplo alternativo, el contenedor C puede incluir a un recubrimiento exterior de un material, tal como parileno, que tiene una tendencia reducida a volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reduce la tendencia del contenedor C para adherirse a la pared de la cámara contenedora 172 o de las mallas 145, 181.

ES 2 595 604 T3

[0083] En este ejemplo, el contenedor C tiene una forma cilíndrica con extremos semiesféricas.

[0084] En otros ejemplos, el contenedor C podría tener otras formas geométricas, tales como una esférica, que permite una liberación eficiente de polvo cuando existen bajos caudales.

[0085] La operación del dispositivo de entrega se describirá a continuación.

[0086] Un sujeto primero opera la pieza de activación 183 para rotar a la sección corporal 153 desde su posición cerrada, tal como se ilustra en las figuras 7 a 9, en este ejemplo por 180°, para abrir la posición tal como se ilustra en la figura 10, en la cual la apertura del contenedor 173 en la pieza corporal 171 se alinea con la apertura del contenedor 139 en la cámara 103, para permitir cargar al contenedor C en la cámara contenedora 172 de la pieza corporal 171.

[0087] El sujeto opera nuevamente entonces a la pieza activadora 183 para regresar a la sección corporal 153 a la posición cerrada. Al operar así a la pieza activadora 183, la sección corporal 153 se mueve primero desde la posición abierta en la cual se encuentra el seguidor de leva 179 en la sección corporal 153 en la pista de la leva 163 de la pieza tipo leva 161 en la primera altura inferior 165, a través de una posición intermedia, tal como se muestra en la figura 11, en la cual se encuentra el seguidor de leva 179 en la pista de la leva 163 de la pieza tipo leva 161 en la 2ª altura elevada 167. En esta posición intermedia, la malla 181 de la sección corporal 153 no está tan separada de la malla 145 de la unidad tipo puente nasal 105, para causar la compresión de las partes corporales 115, 117 del contenedor C, y, por lo tanto, abrir al contenedor C. Con una operación continuada de la pieza de activación 183, la sección corporal 153 se mueve desde la posición intermedia a la posición cerrada, tal como se ilustra en las figuras 7 a 9, en donde se ubica el seguidor de leva 179 en la pista de leva 163 de la pieza tipo leva 161 en la primera altura inferior 165 y la malla 181 de la sección corporal 153 se separa más de la malla 145 de la unidad tipo puente nasal 105, para permitir un movimiento y una rotación axial de un contenedor C que se encuentra incluido, donde la apertura del contenedor 173 en la pieza corporal 171 se cierra por la pieza de cierre de la cámara 103 y la apertura de la entrada 175 está en una comunicación fluida con la unidad tipo boquilla 109.

[0088] El sujeto inserta entonces a la boquilla 141 en una de sus fosas nasales, sujeta a la boquilla 147 en su boca y exhala a través de la boquilla 147.

[0089] El flujo de aire exhalado, cuando existe un caudal suficiente, se transporta a través de la cámara contenedora 172 de la pieza corporal 171 de la sección corporal 153, que actúa para mover al contenedor C, en este ejemplo mediante vibraciones y rotaciones, y conduce a la sustancia en polvo que está presente en el contenedor C.

[0090] El flujo de aire exhalado, que ahora está transportando a la sustancia en polvo, se entrega a través del puente nasal 141 a una cavidad nasal del sujeto.

[0091] En este ejemplo, el flujo de aire exhalado tiene una presión para pasar alrededor de la región posterior del septum nasal, y hacia la otra cavidad nasal, logrando, por lo tanto, un flujo de aire bidireccional tal como se describe en la WO-A-00/051672 anterior de los solicitantes.

[0092] Siguiendo el uso del dispositivo, la pieza activadora 183 se opera primero para rotar a la sección corporal 153 desde su posición cerrada, en este ejemplo por 180°, a la posición abierta, en la cual la apertura del contenedor 173 en la pieza corporal 171 se alinea con la apertura del contenedor 139 en la cámara 103, para permitir al contenedor usado C removerse de la cámara contenedora 172 de la pieza corporal 171, y la pieza activadora 183 se opera subsiguientemente para rotar a la sección corporal 153 desde la posición abierta, en este ejemplo por 180°, a la posición cerrada, en la cual se cierra la apertura del contenedor 173 en la pieza corporal 171.

[0093] Las figuras 14 a 17 ilustran un dispositivo de entrega de acuerdo a una implementación de este invento.

[0094] El dispositivo de entrega comprende a una cámara 203, a una unidad tipo puente nasal 205, a una unidad tipo boquilla 209 y a una unidad de suministro de sustancias 211 que están conectadas en forma fluida a las unidades tipo puente nasal y tipo boquilla 205, 209. Tal como se describirá en más detalle en secciones posteriores de este documento, el dispositivo de entrega es un dispositivo reutilizable, al cual pueden cargarse, en una forma removible, a los contenedores C, en esta implementación una capsula, que contiene a la sustancia que va ser entregada a la cavidad nasal de un sujeto.

[0095] Tal como se muestra en las figuras 14 y 15, los contenedores C comprenden a una parte corporal principal 215, que en esta implementación tiene una sección cilíndrica, y el primer y 2º soportes 217 en los extremos respectivos de la parte corporal 215, que actúan como soportes en los cuales gira el contenedor C. En esta implementación, los soportes 217 comprenden a estructuras semiesféricas, que tienen dimensiones radiales más pequeñas que la parte corporal 215 y que están ubicadas en el eje longitudinal de la parte corporal 215. En una implementación, los soportes 217 podrían compensarse entre sí o tener una masa excéntrica para promover la vibración del contenedor C cuando éste rote.

ES 2 595 604 T3

[0096] En esta implementación, la cámara 203 comprende a un cuerpo 235 en el cual se encuentran la unidad tipo puente nasal 205, la unidad tipo boquilla 209 y la unidad de suministro de sustancias 211.

5 **[0097]** El cuerpo 235 incluye a una apertura del contenedor 239, a través de la cual se carga y se remueve al contenedor C de la unidad de suministro de sustancias 211, tal como se describirá en mayor detalle a continuación.

10 **[0098]** La unidad tipo puente nasal 205 comprende a una boquilla 241, en esta implementación tal como se define por una sección tubular, que se inserta a una fosa nasal del sujeto, y en esta implementación suministra un encaje de sellamiento en este punto

[0099] En una implementación, la unidad tipo puente nasal 205 puede incluir a una malla, tal como una gasa, para evitar que el contenedor C o sus partes pasen a través del puente nasal 241 hacia adentro de la cavidad nasal del sujeto.

15 **[0100]** La unidad tipo boquilla 209 comprende a una boquilla 247 que cuando se usa se agarra con los labios de un sujeto, y un intercambiador de calor 249 que está en comunicación fluida con la boquilla 247 y actúa para sacar el calor del flujo de aire exhalado en la medida en que éste se traslada a través de la boquilla 247, reduciendo, por lo tanto, la temperatura del flujo de aire trasladado. Al reducir la temperatura del flujo de aire, se reduce la humedad del flujo de aire, con el vapor de agua que se condensa en el intercambiador de calor 249, y el impacto de la condensación se reduce significativamente, permitiendo, por lo tanto, dosis sucesivas de la sustancia en polvo que se está entregando sin afectar la liberación de la sustancia en polvo desde los contenedores C.

20 **[0101]** En esta implementación, el intercambiador de calor comprende a una pluralidad de tubos paralelos y alargados.

25 **[0102]** La unidad de suministro de sustancias 211 comprende a una pieza receptora del contenedor 251, que está presente en una forma deslizable dentro de la apertura del contenedor 239 en la cámara 203 entre una posición abierta para permitir la carga de un contenedor C a esta, tal como se ilustra en las figuras 14 y 15, y una posición cerrada, tal como se ilustra en la figura 16 y 17, en las cuales se aloja el contenedor C dentro de la cámara 203.

30 **[0103]** En esta implementación, la pieza receptora del contenedor 251 comprende a una cavidad 253 que define un canal de flujo de aire desde la boquilla 245 al puente nasal 241 e incluye al primer y 2º soportes 255, que en esta implementación son estructuras que tienen partes esféricas que actúan como soportes y están configuradas para recibir a los soportes respectivos 217 del contenedor C, para que, en el momento de la entrega de un flujo de aire de exhalación a través de la cavidad 253, el contenedor C rote debido a sus soportes 217.

35 **[0104]** La unidad suministradora de sustancias 211 comprende además a un mecanismo de bloqueo 261 que puede operarse para asegurar a la unidad de suministro de sustancias 211 en la posición cerrada.

40 **[0105]** En esta implementación, el mecanismo de aseguramiento 261 comprende a por lo menos una pieza tipo abrazadera 263, que en esta implementación es una pluralidad de piezas tipo abrazadera 263a, 263b, que pueden desviarse, en esta implementación hacia adentro, y donde cada una incluye a un ancla 265 que pueden interactuar con una superficie de la cámara 203, para asegurar a la unidad suministradora de sustancias 211 en la posición cerrada. En esta implementación, la unidad suministradora de sustancias 211 se ubica en la posición asegurada al empujar a la unidad suministradora de sustancias 211 en la cámara 203, lo cual causa que las anclas 265 en las piezas tipo abrazaderas 263a, 263b se transporten a la cámara 203 y se aseguren por detrás de su superficie, y se saquen de la cámara 203 al desviar a las piezas tipo abrazaderas 263b, 263, en esta implementación al apretar a las piezas tipo abrazaderas 263a, 263b hacia adentro, para liberar a las anclas 265 para que dejen de interactuar con las superficie respectivas de la cámara 203, y jalar a la unidad suministradora de sustancias hacia afuera.

45 **[0106]** La unidad suministradora de sustancias 211 comprende además a un mecanismo de ruptura 271 que puede operarse para romper al contenedor C cuando éste se aloja en la unidad tipo puente nasal 205.

50 **[0107]** En esta implementación, el mecanismo de ruptura 271 comprende a una pieza activadora 273, que en esta implementación tiene la forma de un botón, que se configura para dejar de presionarse por el sujeto, tal como se ilustra en la figura 17, un elemento de perforación 275, que en esta implementación incluye a 2 pernos, que está apoyado por la pieza activadora 273 y que puede operarse para controlar al elemento de perforación 275 para perforar al contenedor C, y, por lo tanto, facilitar la liberación de la sustancia en polvo contenida cuando exista la generación de un flujo a través de la cavidad 253 en la pieza receptora del contenedor 251, y un elemento resistente 277, que en esta implementación es un resorte de compresión, para regresar a la pieza activadora 273 a la posición de descanso después de perforar al contenedor C.

55 **[0108]** En esta implementación, la pieza receptora del contenedor 251 y la malla, por ser componentes que tienen contacto con el contenedor C y con el polvo contenido, se fabrican de un material que tiene una sensibilidad reducida a la humedad, siendo, en esta implementación, material de plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C y de la sustancia en

60

65

ES 2 595 604 T3

polvo allí contenida para adherirse a la pieza receptora del contenedor 251 a la malla.

5 **[0109]** En esta implementación, la pieza nasal 241, por ser un componente que tiene contacto con la sustancia en polvo, se fabrica de un material que tenga una baja sensibilidad a la humedad, siendo, en esta implementación, un material de plástico, para reducir cualquier tendencia para volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia de la sustancia en polvo para adherirse a la pared del puente nasal 241.

[0110] En una implementación, el contenedor C es una cápsula de gelatina.

10 **[0111]** En otra implementación, el contenedor C puede fabricarse de un material que tiene una tendencia reducida para volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C para adherirse a la pieza receptora del contenedor 251 o a la malla.

15 **[0112]** En una implementación, el contenedor C se forma de un derivado de celulosa, tal como la metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC - hydroxypropyl methylcellulose), la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la etilcelulosa y la carboximetilcelulosa.

20 **[0113]** En otra implementación, el contenedor C puede comprender a un material plástico, preferiblemente un material insoluble en agua, tal como un policarbonato.

25 **[0114]** En una implementación, el contenedor C puede fabricarse de un material de masa ligera, tal como materiales poliméricos con secciones de paredes ligeras, los cuales reducen la energía requerida para mover al contenedor C, comúnmente mediante vibraciones y/o rotaciones, y, por lo tanto, permiten al dispositivo de entrega operarse con caudales reducidos, lo cual es particularmente ventajoso para entregas nasales.

30 **[0115]** En una sección alterna, el contenedor C puede incluir a un recubrimiento exterior de un material, tal como parileno, que tiene una tendencia reducida para volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reduce la tendencia del contenedor C para adherirse a la pieza receptora del contenedor 251 o a la malla.

[0116] A continuación se describe la operación del dispositivo de entrega.

35 **[0117]** Un sujeto primero saca a la unidad suministradora de sustancias 211 al desviar a las piezas tipo abrazaderas 263a, 263b del mecanismo de aseguramiento 261, en esta implementación apretando las piezas tipo abrazaderas 263a, 263b hacia dentro, para liberar a sus anclas 265 para que dejen de interactuar con las superficies respectivas de la cámara 203, y jalar a la unidad suministradora de sustancias 211 hacia afuera.

40 **[0118]** El sujeto carga entonces a un contenedor C a la cavidad 253 en la pieza receptora del contenedor 251, para que las partes de los extremos 217 del contenedor C se ubiquen en los soportes respectivos 255 de la cavidad 253. Se apreciará que este diseño permite que los contenedores C de sustancias diferentes sean de tamaños diferentes, para evitar que el dispositivo se usa inapropiadamente con sustancias diferentes.

45 **[0119]** El sujeto cierra entonces a la unidad suministradora de sustancias 211 al empujar a la unidad suministradora de sustancias 211 en la cámara 203, lo cual causa que las anclas 265 en las piezas tipo abrazaderas 263a, 263b se trasladen a la cámara 203 y se aseguren detrás de su superficie.

50 **[0120]** El sujeto opera entonces al mecanismo de ruptura 271 para romper al contenedor C, en esta implementación se deja de presionar a su miembro de activación 273, tal como se ilustra en la figura 17, después de lo cual la pieza de activación 273 regresa a la posición de descanso mediante su elemento de presión 277.

[0121] El sujeto inserta entonces al puente nasal 241 en una de sus fosas nasales, sujeta a la boquilla 247 en su boca, y exhala a través de la boquilla 247.

55 **[0122]** El flujo exhalado de aire, en los casos en los que existe un caudal suficiente, se transporta a través de la cavidad 253 de la pieza receptora del contenedor 251, que actúa para mover al contenedor C, en esta implementación mediante vibraciones y/o rotaciones, y se traslada a la sustancia en polvo que está presente en el contenedor C.

60 **[0123]** El flujo exhalado de aire, que ahora traslada a la sustancia en polvo, se entrega a través del puente nasal 241 hacia la cavidad nasal del sujeto.

65 **[0124]** En esta implementación, el flujo exhalado de aire tiene una presión tal que pasa alrededor de la región posterior del septum nasal, y hacia la otra cavidad nasal, logrando, por lo tanto, un flujo bidireccional tal como se describió en la WO-A-00/051672 anterior de los solicitantes.

[0125] Después de usar el dispositivo, la unidad suministradora de sustancias 211 se abre al desviar a las piezas tipo

ES 2 595 604 T3

abrazadera 263a, 203b del mecanismo de aseguramiento 261, que en esta implementación se hace apretando a las piezas tipo abrazaderas 263a, 263b hacia adentro, para liberar a sus anclas 265 para que no interactúen más con las superficies respectivas de la cámara 203, y jalando a la unidad suministradora de sustancias 211 hacia afuera.

5 **[0126]** El sujeto descarga entonces el contenedor C de la cavidad 253 en la pieza receptora del contenedor 251 y cierra a la unidad de suministro de sustancias 211, en esta implementación al empujar a la unidad suministradora de sustancias 211 hacia dentro de la cámara 203, lo cual causa que las anclas 265 en las piezas tipo abrazadera 263a, 263b se trasladen sobre la cámara 203 y se aseguren detrás de sus superficies respectivas.

10 **[0127]** Las figuras 18 a 16 ilustran un dispositivo de entrega de acuerdo con un 3^{er} ejemplo.

[0128] El dispositivo de entrega contiene a un montaje corporal principal 303 y a una unidad tipo puente nasal 305, que tiene a un contenedor C, en este ejemplo una cápsula, que lleva a la sustancia que será entregada a la cavidad nasal de un sujeto y se encaja en una forma removible del montaje corporal 303, para permitir la reutilización del dispositivo, tal como se describirá en mayor detalle en secciones posteriores de este documento.

15 **[0129]** El montaje corporal 303 tiene una cámara 307, una unidad tipo boquilla 309, un mecanismo de ruptura 315 que puede operarse para romper al contenedor C que lo tiene la unidad tipo puente nasal 305, y un mecanismo de aseguramiento 317 para evitar la operación del mecanismo de ruptura 315 sin que se encaje a una unidad tipo puente nasal 305 a la cámara 307 y también después de un número predeterminado de operaciones.

[0130] La cámara 307 tiene a un cuerpo 319 que define a una cavidad 321 e incluye a una primera apertura de encaje 323 en la cual se encaja a la unidad tipo puente nasal 305 y a una 2^a apertura de despeje 325 a través de la cual se extiende una pieza de activación 371 del mecanismo de ruptura 315.

25 **[0131]** En este ejemplo, el cuerpo 319 incluye a por lo menos una, en esta implementación es una pluralidad de proyecciones 327, que están presentes sobre la apertura de encaje 323, para facilitar un encaje tipo tornillo de la unidad tipo puente nasal 305 a la cámara 307.

30 **[0132]** La unidad tipo boquilla 309 tiene a una boquilla 331 que cuando se usa se sujeta en los labios de un sujeto, un canal de flujo de aire 333 que se conecta en forma fluida con la cavidad 321 de la cámara 307, y una válvula unidireccional de no retorno 335 para evitar la inhalación a través de la boquilla 331.

35 **[0133]** En este ejemplo, la cámara 307 y la unidad tipo boquilla 309 se forman integralmente, comúnmente de un material de plástico.

[0134] La unidad tipo puente nasal 305 comprende a una pieza corporal 341 que está configurada para encajar en la apertura de encaje 323 en la cámara 307, un puente nasal 343, que en esta implementación se define por una sección tubular, que recibe apoyo de una pieza corporal 341 y que cuando está siendo utilizada se inserta en la fosa nasal del sujeto, para facilitar su sellamiento con esta, y una cámara contenedora 345 que se comunica fluidamente con el puente nasal 343 y tiene a un contenedor C que lleva a la sustancia en polvo para su entrega a la cavidad nasal del sujeto.

45 **[0135]** En este ejemplo, la pieza corporal 341 incluye a por lo menos uno, en esta implementación son una pluralidad de agujeros 351 alrededor de este y que concuerda con las proyecciones 327 que se encuentran en torno a la apertura de encaje 323 de la cámara 307, para facilitar un encaje tipo tornillo de la unidad tipo puente nasal 305 con la cámara 307. Con esta configuración, el encaje de la unidad tipo puente nasal 305 con la cámara 307 requiere primero la inserción de la unidad tipo puente nasal 305 en la cámara 307 y subsiguientemente una rotación de la unidad tipo puente nasal 305 en un sentido, que en esta implementación es un sentido en contra de las manecillas del reloj cuando se ve desde arriba.

50 **[0136]** La unidad tipo puente nasal 305 comprende además a una pieza de liberación 355 la cual es configurada para interactuar con una pieza contraparte tipo pestillo 307 en la pieza activadora 371 del mecanismo de ruptura 315, para liberar a la pieza activadora 371 a una posición operativa después del encaje de la unidad tipo puente nasal 305, tal como se describirá en más detalle en secciones posteriores de este documento.

55 **[0137]** En este ejemplo la pieza de liberación 355 comprende a una abrazadera controlada radialmente, que comprende a un elemento de soporte 359 que está adherido a la cámara contenedora 345, un elemento de interacción 361 que opera para interactuar con la pieza tipo pestillo 377 de la pieza activadora 371 del mecanismo de ruptura 315, y un elemento de conexión 363, que en esta implementación es un elemento reformable y flexible, que conecta al elemento de soporte 359 al elemento de interacción 361 de tal forma que el elemento de interacción 361 presenta a una estructura rígida cuando rota en un sentido de encaje cuando se encaja a la unidad tipo puente nasal 305 con la cámara 307 y se deforma, en una forma plástica, cuando rota en el otro sentido de remoción cuando se remueve a la unidad tipo puente nasal 305 de la cámara 307, tal como se representa en las figuras 20 y 21. En este ejemplo, el elemento de conexión 363 se dobla, y se deforma permanentemente por la interacción con la pieza tipo pestillo 377 de la pieza activadora 371 del mecanismo de ruptura 315 cuando se remueve a la unidad tipo puente

ES 2 595 604 T3

nasal 305 de la cámara 307, de esta deformación evita la reutilización de la unidad tipo puente nasal 305, siempre y cuando la pieza de liberación 355 ya no esté operando para liberar a la pieza activadora 371 del mecanismo de ruptura 315 a la posición libre. Con esta configuración, se evita la posibilidad de usar una unidad tipo puente nasal 305 y se garantiza que el sujeto recibirá una dosis de la sustancia con cada operación del dispositivo.

5 **[0138]** En este ejemplo, la unidad tipo puente nasal 305 comprende además a una malla 363, que en este caso es una gasa, que se encuentra entre el puente nasal 341 y la cámara contenedora 345, para evitar que el contenedor C o cualquiera de sus partes, tal como resultaría de la ruptura del contenedor C, pasen a través del puente nasal 341 e ingresen a la cavidad nasal del sujeto.

10 **[0139]** En este ejemplo, la cámara contenedora 345 y la malla 363, por ser componentes que tienen contacto con el contenedor C y con el polvo contenido, son fabricados de un material que tiene una baja sensibilidad a la humedad, que en esta implementación es un material de plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C y de la sustancia en polvo allí contenida para adherirse a la pared de la cámara contenedora 345 o a la malla 363.

15 **[0140]** En este ejemplo, el puente nasal 341, por ser un componente que entra en contacto con la sustancia en polvo, se fabrica de un material que tenga una sensibilidad baja a la humedad, en esta implementación un material plástico, para reducir cualquier tendencia a volverse pegajoso en la presencia de humedad, y, por lo tanto, reducir la tendencia de la sustancia en polvo para adherirse a la pared del puente nasal 341.

20 **[0141]** En un ejemplo el contenedor C es una cápsula de gelatina.

25 **[0142]** En otro ejemplo el contenedor C puede fabricarse de un material que tenga una tendencia reducida para volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C para adherirse a la pared de la cámara contenedora 345 o a la malla 363.

30 **[0143]** En un ejemplo, el contenedor C se forma de un derivado de celulosa, tal como la metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC - hydroxypropyl methylcellulose), la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la etilcelulosa y la carboximetilcelulosa.

[0144] En otro ejemplo, el contenedor C puede ser de un material de plástico, preferiblemente, un material insoluble en agua, tal como policarbonato.

35 **[0145]** En un ejemplo, el contenedor C puede fabricarse de material de masa ligera, tal como materiales poliméricos de secciones de paredes delgadas, que reducen la energía requerida para mover al contenedor C, comúnmente mediante vibraciones y/o rotaciones, y, permiten, por lo tanto, que el dispositivo de entrega opere con caudales reducidos, lo cual es particularmente ventajoso para entregas nasales.

40 **[0146]** En un ejemplo alternativo, el contenedor C puede incluir a un recubrimiento exterior de un material, tal como parileno, que tiene una tendencia reducida para volverse pegajoso en la presencia de humedad, tal como ocurre con las cápsulas de gelatina, y, por lo tanto, reducir la tendencia del contenedor C para adherirse a la pared de la cámara contenedora 345 o de la malla 363.

45 **[0147]** En este ejemplo, el contenedor C tiene una forma cilíndrica con extremos semiesféricos.

[0148] En otros ejemplos, el contenedor C podría tener otras formas geométricas, tales como una esférica, lo cual permite una liberación eficiente del polvo con caudales bajos.

50 **[0149]** En este ejemplo, el mecanismo de ruptura 315 comprende a una pieza activadora 371, en esta implementación está en la forma de un botón, que se extiende a través de la apertura de despeje 325 en la cámara 307 y se configura para que deje de oprimirse por el sujeto, un elemento de perforación 375, que aquí incluye a 2 pernos, que reciben apoyo de la pieza activadora 371 y que se pueden operar para controlar al elemento de perforación 375 para perforar al contenedor C, y, por lo tanto, facilitar la liberación de la sustancia en polvo contenida cuando se genere un flujo a través de la cámara contenedora 345 de la unidad tipo puente nasal 305, y un elemento de presión 376, que aquí es un resorte de compresión, para presionar normalmente a la pieza activadora 371 hacia afuera de la cámara 307, para sacar al elemento perforador 375.

55 **[0150]** La pieza activadora 371 incluye a una pieza tipo pestillo 377 que puede operarse para asegurar a la pieza activadora 371 en una posición intermedia, tal como se ilustra en la figura 26, en la cual los elementos de perforación 375 son expulsados de la cámara contenedora 345, para permitir la rotación del contenedor incluido C, y la primera y la 2ª piezas tipo agarraderas 379, 381 que pueden operarse para controlar al mecanismo de aseguramiento 317 y evitar una depresión adicional de la pieza activadora 371 desde la posición intermedia.

60 **[0151]** En este ejemplo las piezas tipo pestillo 377 tienen a una abrazadera resistente 383 y a un ancla 385 en un extremo de la abrazadera 383, que interactúa con una superficie de la cámara 307 para asegurar a la pieza

ES 2 595 604 T3

5 activadora 371 en la posición intermedia. En este ejemplo, la pieza tipo pestillo 377 se libera, mediante el desvío de la abrazadera resistente 383, mediante la interacción con la pieza de liberación 355 de la unidad tipo puente nasal 305 cuando se encaja a la unidad tipo puente nasal 305 con la cámara 307. Tal como se describió anteriormente en este documento, la pieza de liberación 355 de la unidad tipo puente nasal 305 no puede operarse para liberar a la pieza tipo pestillo 377 cuando se remueve a la unidad tipo puente nasal 305 de la cámara 307, puesto que la pieza de liberación 355 se deforma por la interacción con la pieza tipo pestillo 377.

10 **[0152]** En este ejemplo, el mecanismo de aseguramiento 317 comprende a una pieza rotatoria 391 que incluye a una pluralidad de primeros elementos de interacción 393, que en este ejemplo están colocados en un primer anillo centrado alrededor del eje de rotación de la pieza rotatoria 391 y una pluralidad de segundos elementos de interacción 395 que están colocados en un 2º anillo más grande centrado en torno al eje de rotación de la pieza rotatoria 391.

15 **[0153]** Los primeros elementos de interacción 393 incluyen cada uno a una superficie de aseguramiento que mira de frente hacia afuera 397 que, cuando la pieza activadora 371 del mecanismo de ruptura 315 está en la posición intermedia, actúa para interactuar con una primera agarradera adyacente 379 de la pieza de activación 371, para evitar la depresión de esta.

20 **[0154]** Los segundos elementos de interacción 395 tienen cada uno una superficie de indexación 399 que interactúa con la superficie respectivas de las agarraderas 379, 381 para indexar a la pieza rotatoria 351, para que la pieza de activación 371 del mecanismo de ruptura 315 pueda dejar de oprimirse para romper al contenedor incluido C después de la liberación de la pieza de activación 371 a la posición libre y evitar que se siga oprimiendo a la pieza de activación 371 después de la liberación de la pieza de activación 371 a la posición intermedia.

25 **[0155]** En un ejemplo la unidad tipo boquilla 309 podría incluir a un intercambiador de calor que se comunica en forma fluida con la boquilla 331 y actúa para sacar al calor del flujo exhalado de aire mientras se traslada a través de la boquilla 331, reduciendo, por lo tanto, la temperatura del flujo de aire que se está trasladando corriente abajo de la pieza contenedora 345. Al reducir la temperatura del flujo de aire, la humedad del flujo de aire también se reduce, con el vapor de agua que se condensa en el intercambiador de calor, y el impacto de la condensación se reduce significativamente, permitiendo, por lo tanto, dosis sucesivas de la sustancia en polvo que se está entregando sin afectar la liberación de la sustancia en polvo proveniente de los contenedores C.

30 **[0156]** A continuación se describirá la operación del dispositivo de entrega.

35 **[0157]** Un primer sujeto toma una unidad tipo puente nasal 305 para encajarlo en el montaje corporal 303, tal como se ilustra en la figura 22.

40 **[0158]** El sujeto inserta entonces una unidad tipo puente nasal 305 a la apertura de encaje 323 en la cámara 307, tal como se ilustra en la figura 23.

45 **[0159]** El sujeto rota a la unidad tipo puente nasal 305, en este ejemplo en un sentido en contra de las manecillas del reloj cuando se observa desde arriba, para asegurar a la unidad tipo puente nasal 305 a la cámara 307, tal como se ilustra en la figura 24. Esta rotación de la unidad tipo puente nasal 305 hace que su pieza de liberación 355 interactúe con el elemento tipo pestillo 377 de la pieza de activación 371, para liberarla, mediante la desviación de la abrazadera resistente 383 del elemento tipo pestillo 377 a través de la interacción con la pieza de liberación 355.

50 **[0160]** El sujeto opera entonces al mecanismo de ruptura 315 para romper al contenedor incluido C, tal como se ilustra en la figura 25, después de lo cual el sujeto libera a la pieza de activación 371, que regresa a la posición intermedia, tal como se ilustra en la figura 26.

55 **[0161]** El sujeto inserta entonces al puente nasal 341 en una de sus fosas nasales, sujeta a la boquilla 331 en su boca, y exhala a través de la boquilla 331.

60 **[0162]** El flujo exhalado de aire, cuando existe un caudal suficiente, es trasladado a través de la cavidad 321 en la cámara 307 y la cámara contenedora 345, que actúa para mover al contenedor C, en este ejemplo mediante vibraciones y rotaciones, lo cual traslada a la sustancia en polvo presente en el contenedor C.

65 **[0163]** El flujo exhalado de aire, que ahora está trasladando a la sustancia en polvo, se entrega a través del puente nasal 341 a una de las cavidades nasales del sujeto.

[0164] En este ejemplo, el flujo exhalado de aire tiene una presión para pasar alrededor de la región posterior del septum nasal, y hacia la otra cavidad nasal, logrando un flujo de aire bidireccional tal como se describe en la WO-A-00/051672 anterior de los solicitantes.

[0165] Después del uso del dispositivo, la unidad tipo puente nasal 305 se saca del montaje del dispositivo 303, para permitir que el dispositivo pueda volverse a utilizar.

ES 2 595 604 T3

[0166] La unidad tipo puente nasal 305 se saca al rotar a la unidad tipo puente nasal 305 en relación a la cámara 307, en este ejemplo en el sentido de las manecillas del reloj cuando se ve desde arriba, y se saca a la unidad tipo puente nasal 305 de la apertura de encaje 323 en la cámara 307.

5 **[0167]** Al rotar a la unidad tipo puente nasal 305, la abrazadera de liberación 355 de la unidad tipo puente nasal 305 interactúa con la pieza tipo pestillo 307 de la pieza activadora 371, en este ejemplo a través de una interacción con el elemento de interacción 361 de la pieza de liberación 355, lo cual causa que el elemento de conexión 363 de la pieza de liberación 355 se doble, y se deforme permanentemente. Como se describió anteriormente en este documento, esta deformación evita una reutilización de la unidad tipo puente nasal 305, en la medida en que la pieza de liberación 355 ya no opere para liberar a la pieza de activación 371 del mecanismo de ruptura 315 a la posición operativa.

10 **[0168]** Finalmente, debe quedar claro que se describieron las implementaciones favoritas de este invento y pueden modificarse en muchas formas sin apartarse del enfoque del invento tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15 **[0169]** En una implementación, la sustancia en polvo también puede formularse, por ejemplo, mediante recubrimientos o licuados, para reducir la higroscopicidad e incrementar transitoriamente el tiempo de disolución, y, por lo tanto, reducir cualquier pérdida de la sustancia en polvo en el dispositivo debido a la interacción con la condensación en las superficies internas del dispositivo.

20 **[0170]** Además, los dispositivos de entrega de las implementaciones descritas se ilustraron específicamente en relación al uso de cápsulas. Debe quedar claro que este invento tiene aplicaciones con cualquier tipo de sistemas de entrega en polvo, incluyendo ampollas, y puede configurarse como un dispositivo desechable o de usos múltiples.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un dispositivo de entrega nasal para entregar a sustancias de partículas a la vía respiratoria nasal de un sujeto, donde el dispositivo de entrega incluye a:

5 una unidad tipo boquilla (209) que incluye a una boquilla (247) a través de la cual el sujeto exhala;
 una unidad tipo puente nasal (205) que incluye a un puente nasal (241) para encajarse a una fosa nasal del sujeto;
 10 una unidad suministradora de sustancias (211) que se configura para recibir a un contenedor (C) que lleva a una sustancia de partículas, donde el contenedor (C) tiene a una parte corporal principal (215) y una primera y una 2ª partes suministradoras de apoyo (217, 217) en los extremos respectivos de la parte corporal (215), y que son operables, cuando se cargan con un contenedor (C), para facilitar un monto medio de la sustancia en una comunicación fluida con las unidades tipo boquilla y tipo puente nasal (209, 205), para que un flujo exhalado de aire entregado a través de la unidad de suministro de sustancias (211) transporte a la
 15 sustancia; y
 una cámara (203) que dará apoyo a la unidad tipo boquilla (209), a la unidad tipo puente nasal (205) y a la unidad suministradora de sustancias (211);
 donde la unidad suministradora de sustancias (211) incluye a una pieza receptora del contenedor (251) que incluye a una cavidad (253) que define a un canal de flujo de aire entre las unidades tipo boquilla y tipo
 20 puente nasal (209, 205), para entregar un flujo de aire a través de este cuando el sujeto exhale a través de la boquilla (247);

Que se caracteriza en que:

- 25 la pieza receptora del contenedor (251) está presente en una forma móvil en la cámara (203) entre la posición abierta para permitir la carga de un contenedor (C) en esta y una posición cerrada en la cual el contenedor (C) se encuentra presente dentro de la cámara (203), y una sección de soporte para dar apoyo al contenedor (C) en la cavidad (253) que incluye a un primer y 2º soportes del contenedor (255, 255) para un soporte rotatorio de las partes de soporte respectivas (217, 217) del contenedor (C).
- 30
2. El dispositivo de entrega de la reivindicación 1, donde las partes de soporte (217, 217) tienen a proyecciones con secciones esféricas y los soportes del contenedor (255, 255) tienen agujeros con secciones esféricas.
- 35
3. El dispositivo de entrega de la reivindicación 2, donde las partes de soporte (217, 217) comprenden a proyecciones sustancialmente semiesféricas.
- 40
4. El dispositivo de entrega de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, donde la unidad de suministro de sustancias (211) incluye a un mecanismo de aseguramiento (261) para asegurar a la pieza receptora del contenedor (251) en una posición cerrada.
- 45
5. El dispositivo de entrega de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4 en combinación con por lo menos un contenedor (C) que porta a una sustancia específica, donde el por lo menos un contenedor (C) tiene una parte corporal principal (215) y una primera y 2ª partes suministradoras de soporte (217, 217) en los extremos respectivos de la parte corporal principal (215) que suministran estructuras de soporte en torno a las cuales puede rotar el contenedor (C) respectivo.
- 50
6. La combinación de la reivindicación 5 donde las partes de soporte (217, 217) tienen proyecciones con secciones esféricas.
7. La combinación de la reivindicación 6, donde las partes de soporte (217, 217) tienen proyecciones sustancialmente semiesféricas.
- 55
8. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 5 a la 7, en combinación con una pluralidad de contenedores (C), donde cada uno contiene a una sustancia de partículas.
9. El dispositivo de entrega o la combinación de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, donde el contenedor (C) es un contenedor alargado.
- 60
10. El dispositivo de entrega o la combinación de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, donde el contenedor (C) es una cápsula.

65

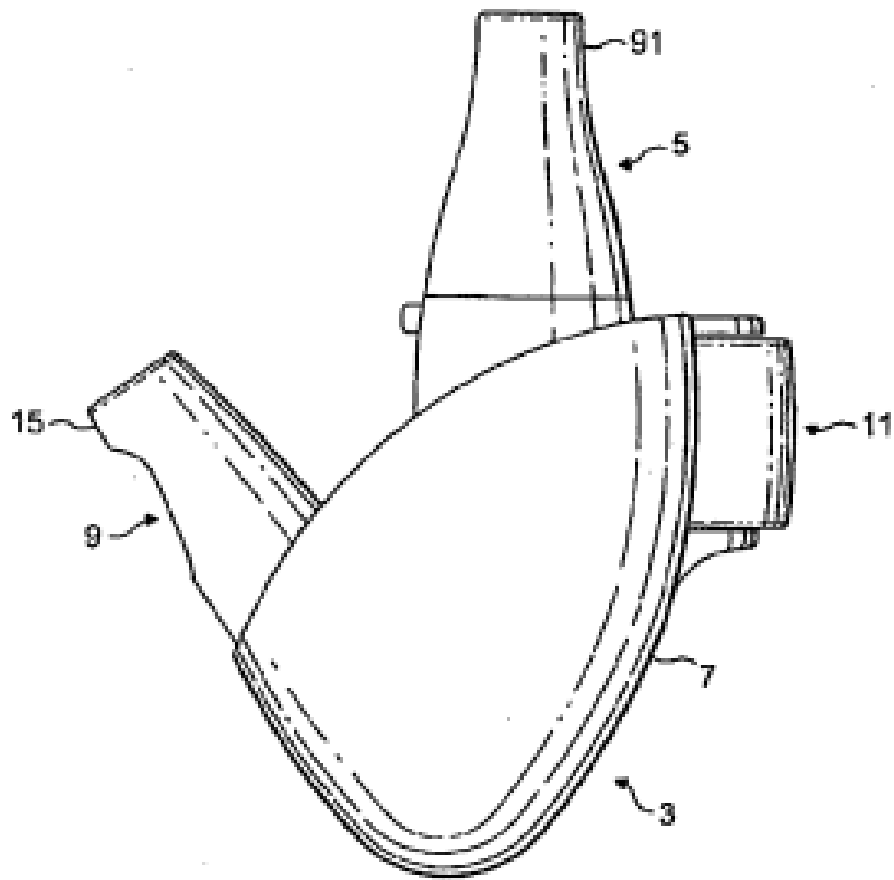


FIG. 1

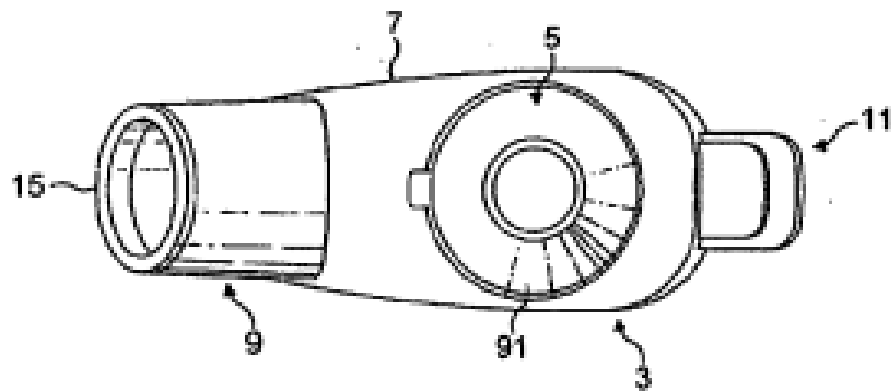


FIG. 2

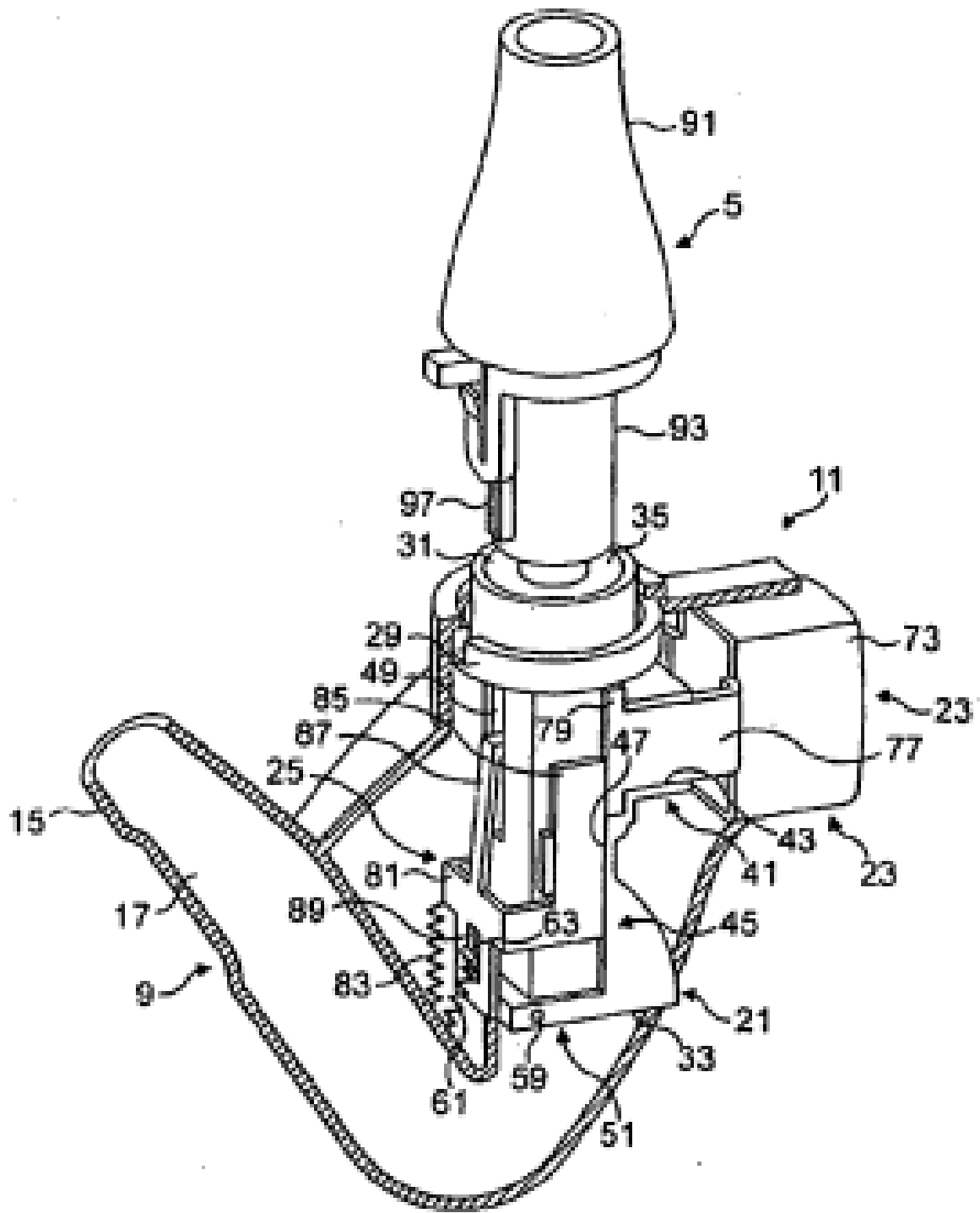


FIG. 3

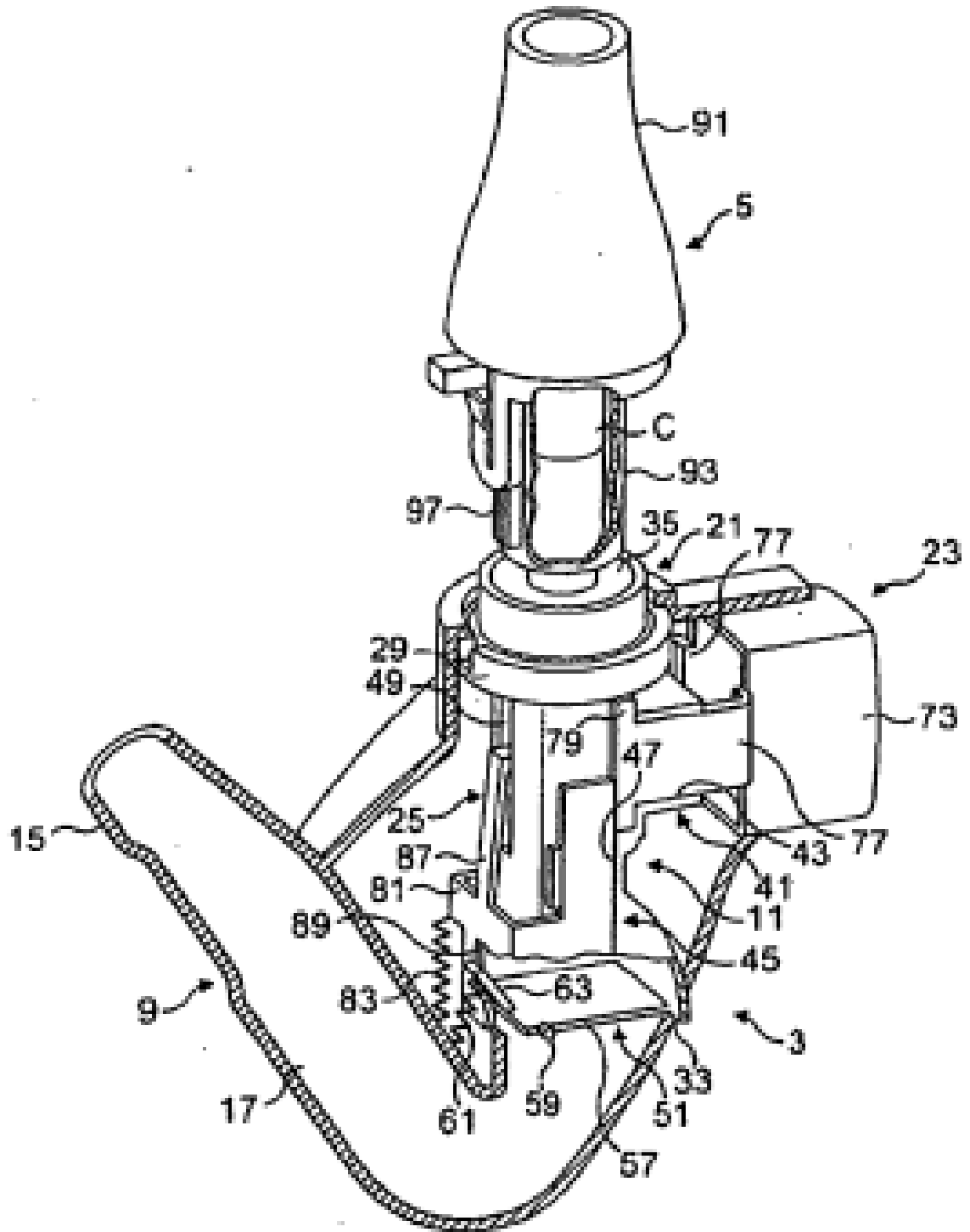


FIG. 4

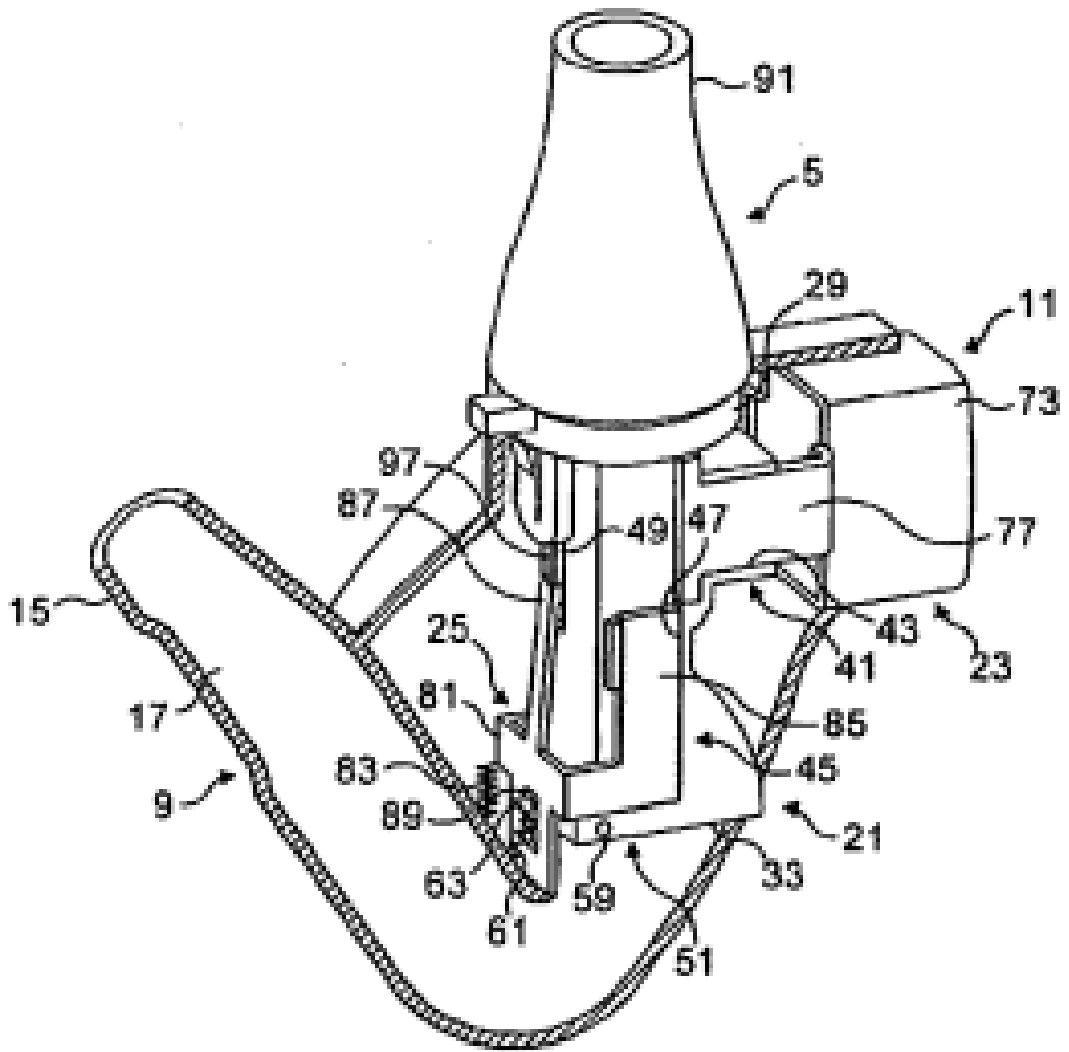


FIG. 5

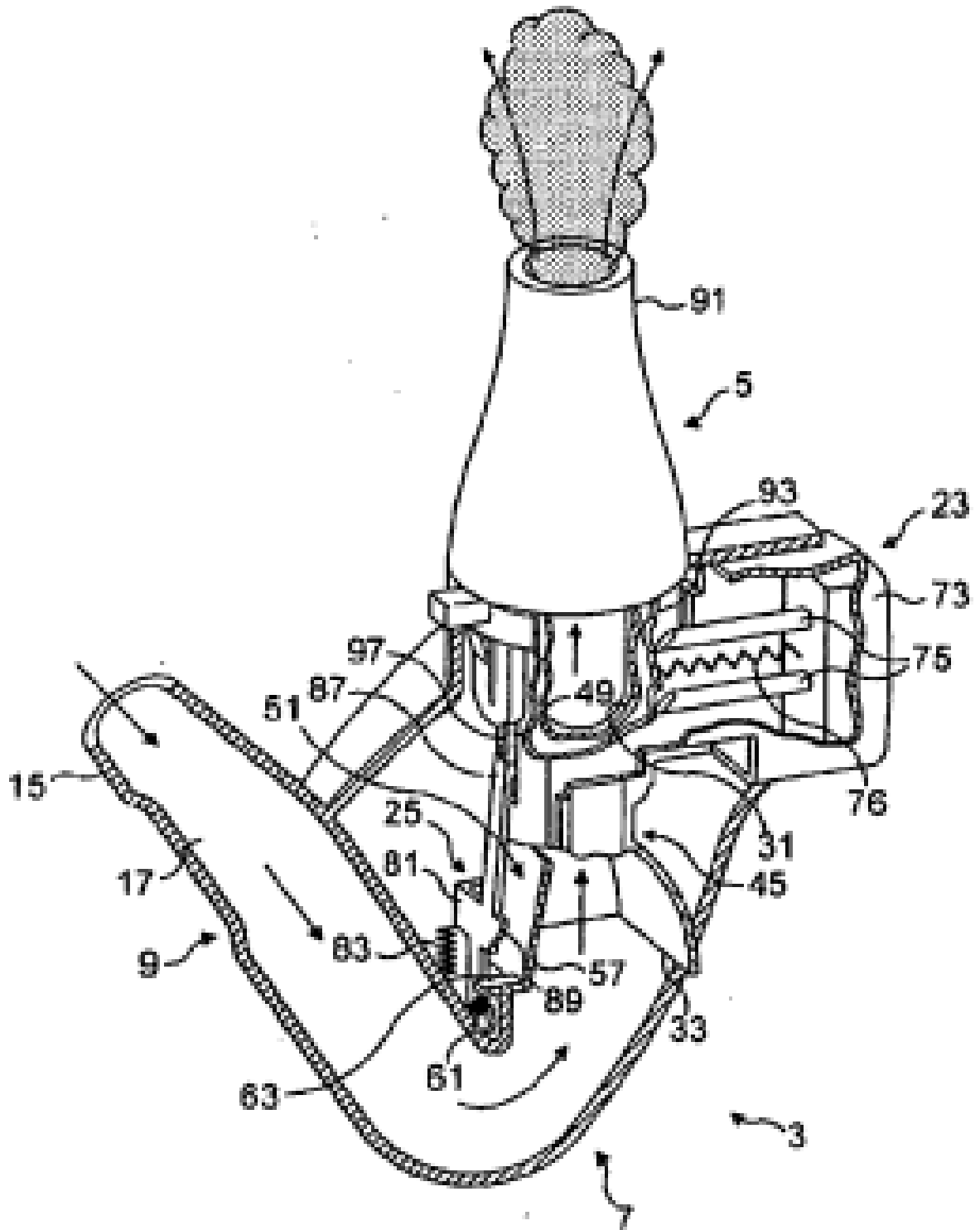


FIG. 6

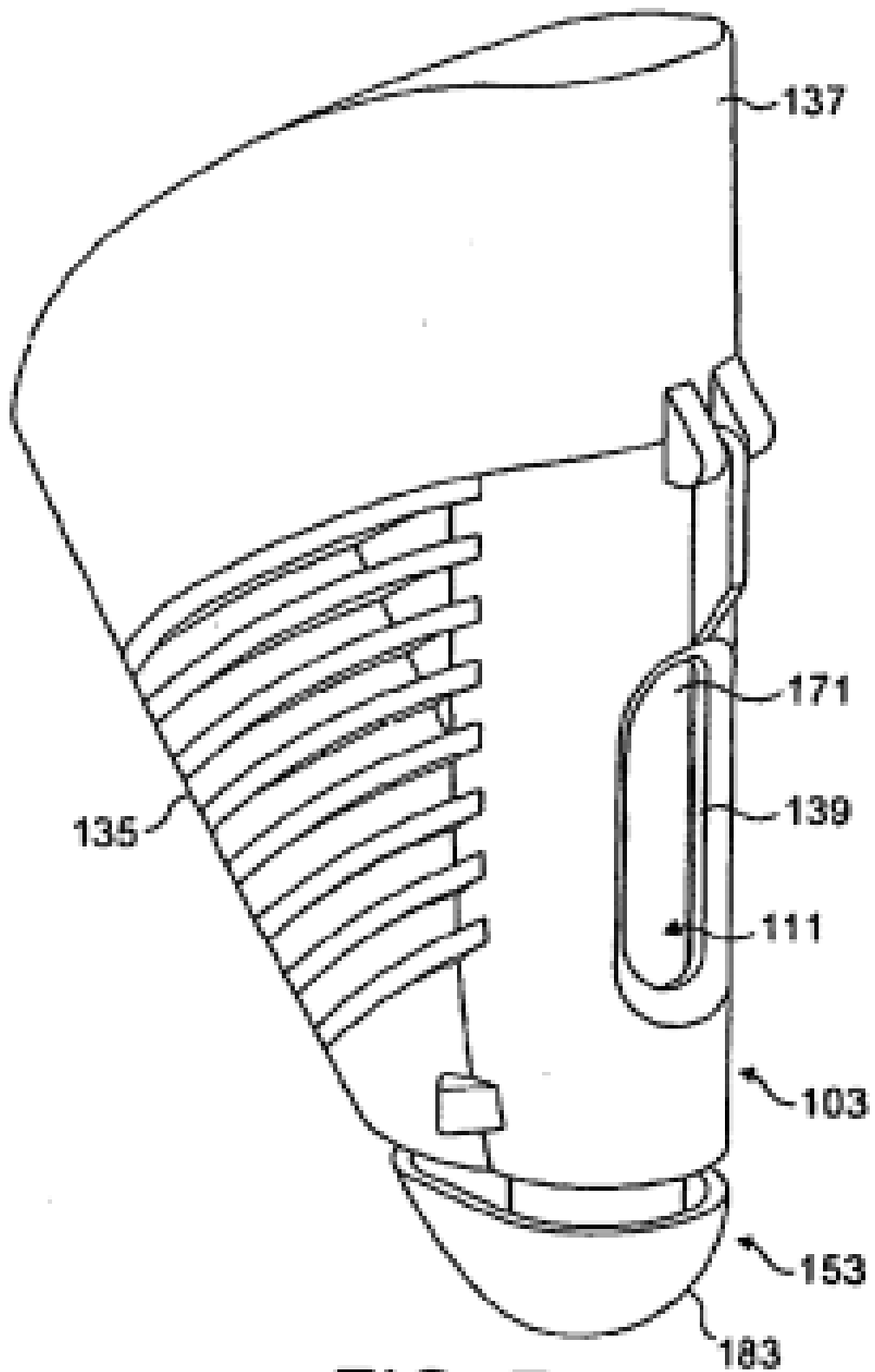


FIG. 7

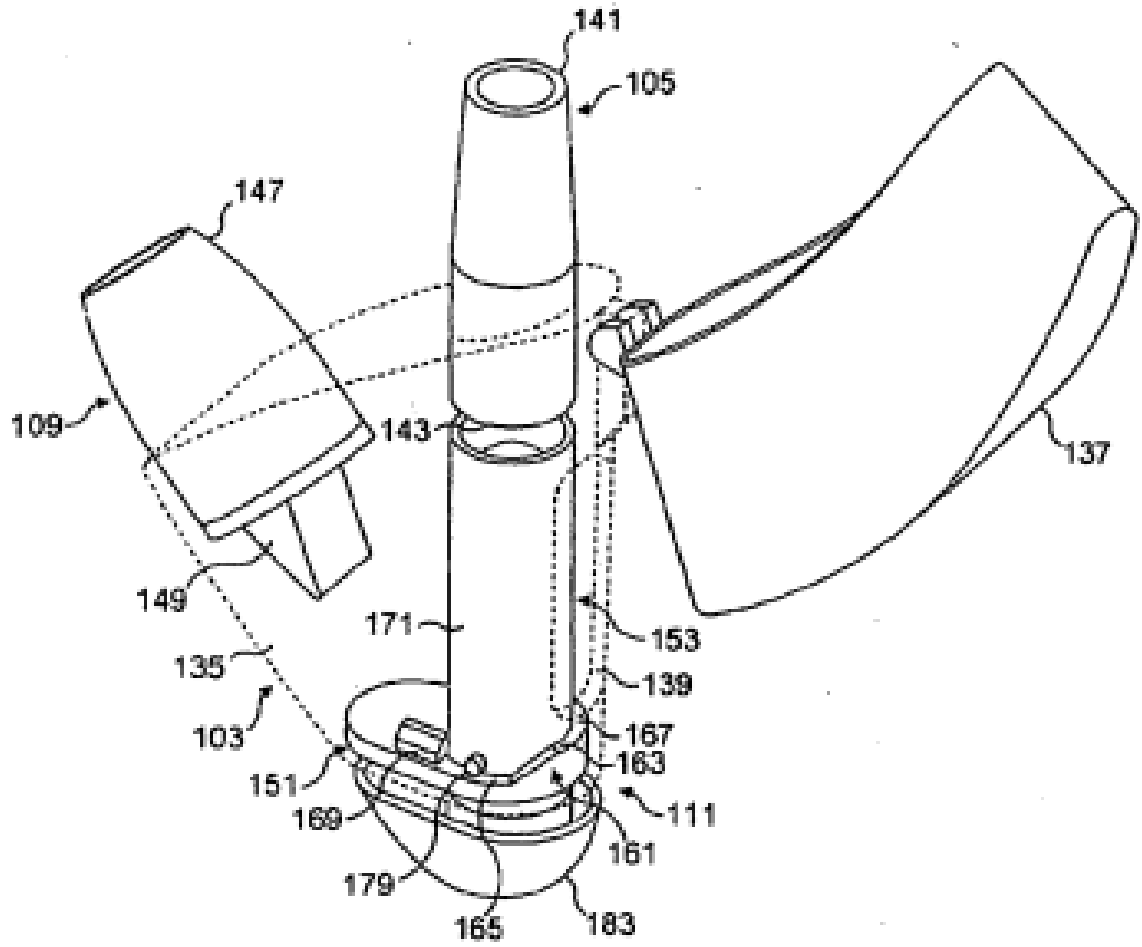


FIG. 8

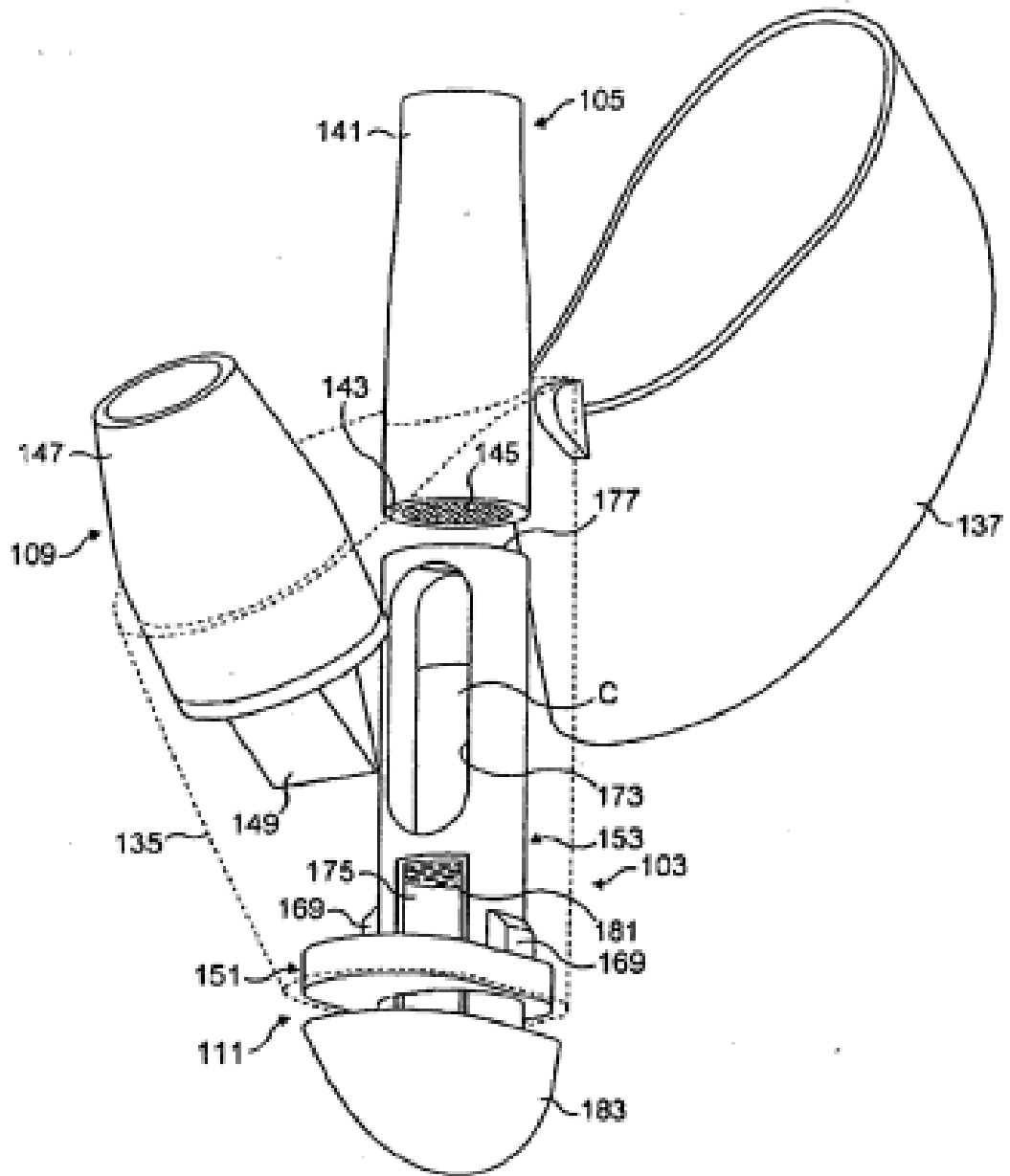
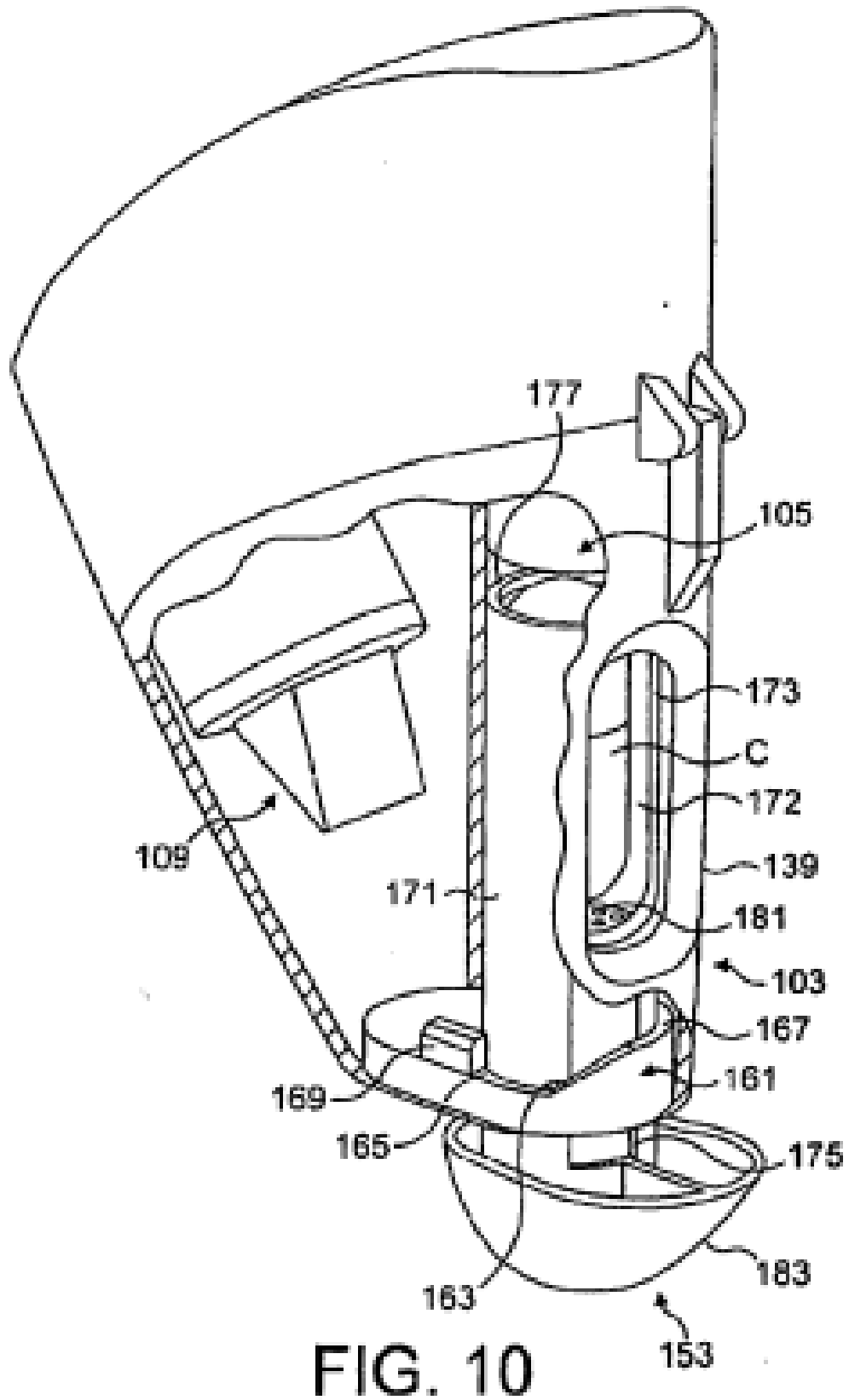


FIG. 9



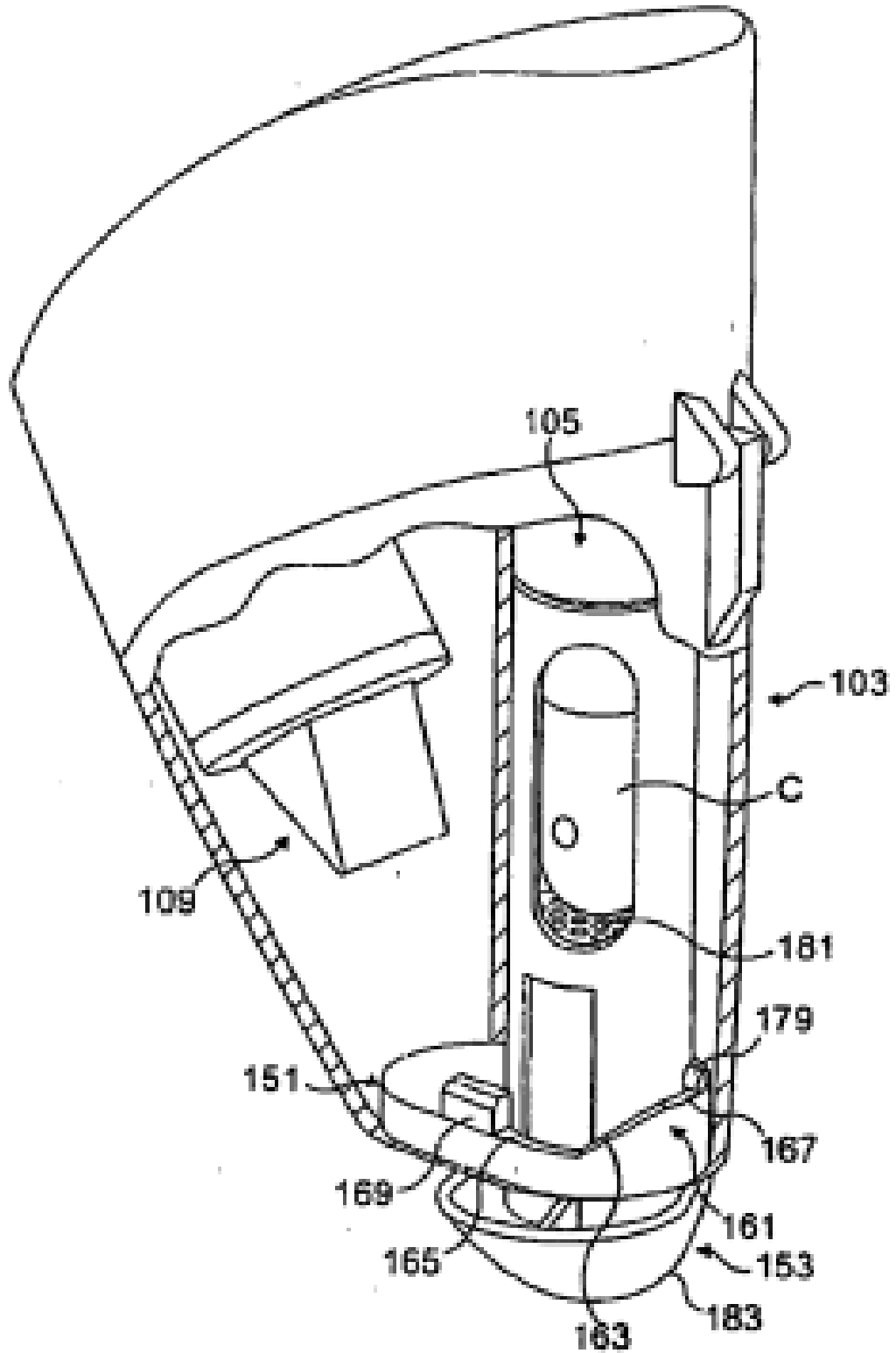


FIG. 11

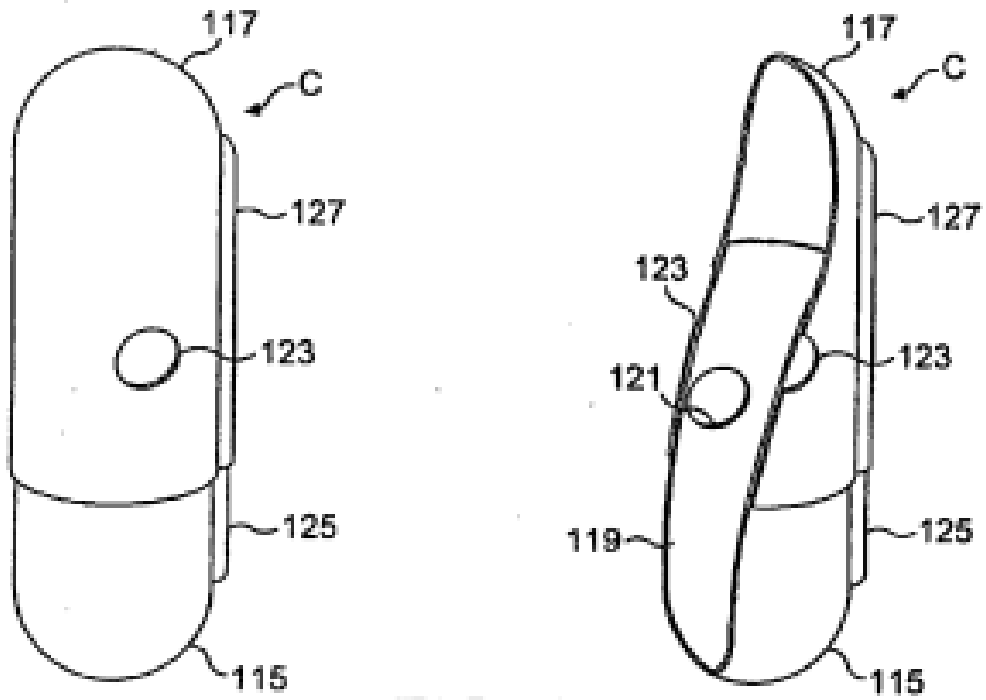


FIG. 12

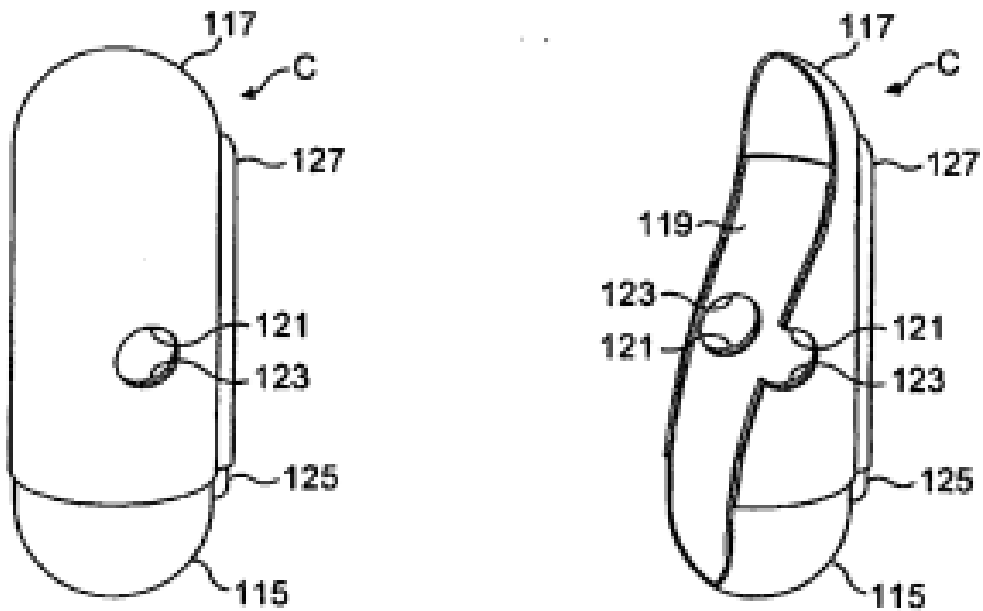


FIG. 13

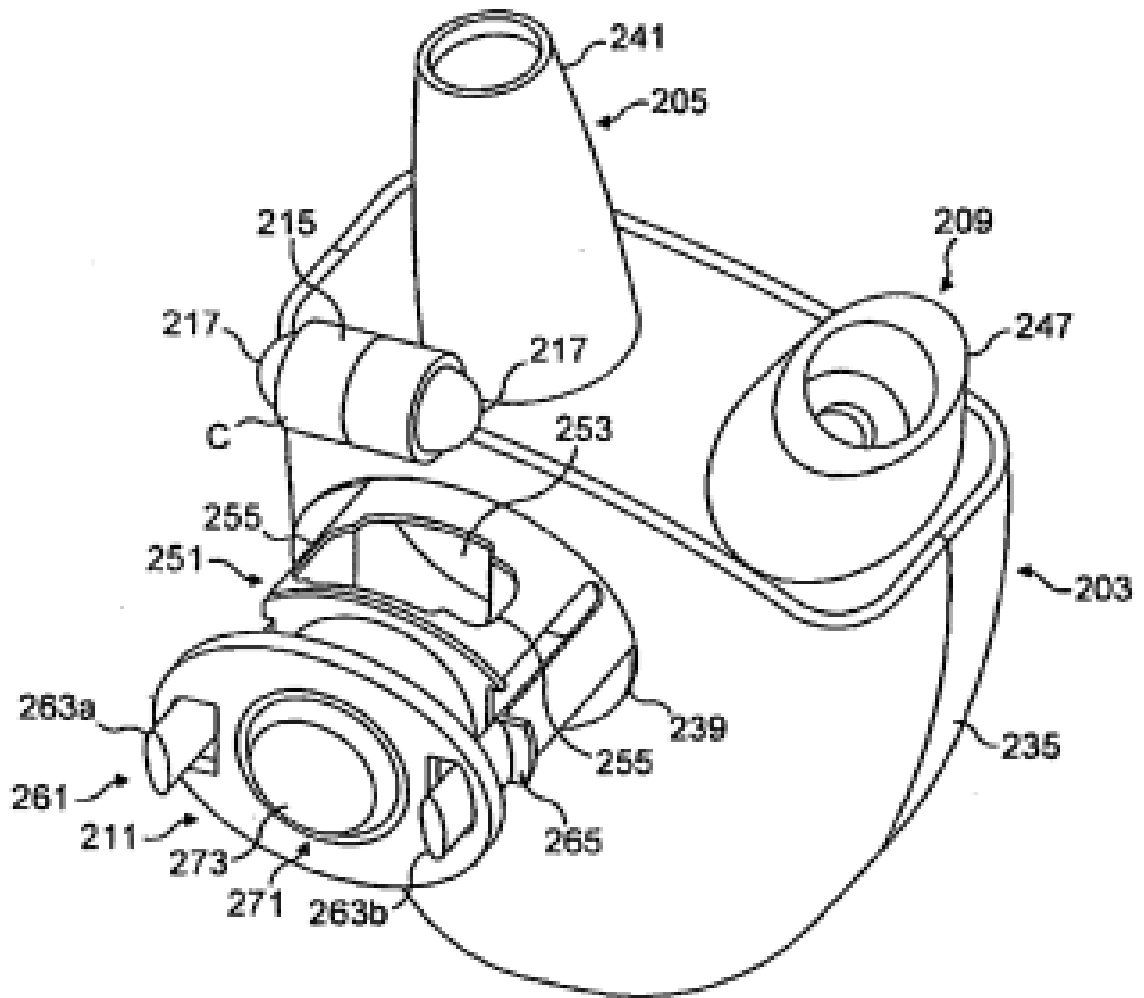


FIG. 14

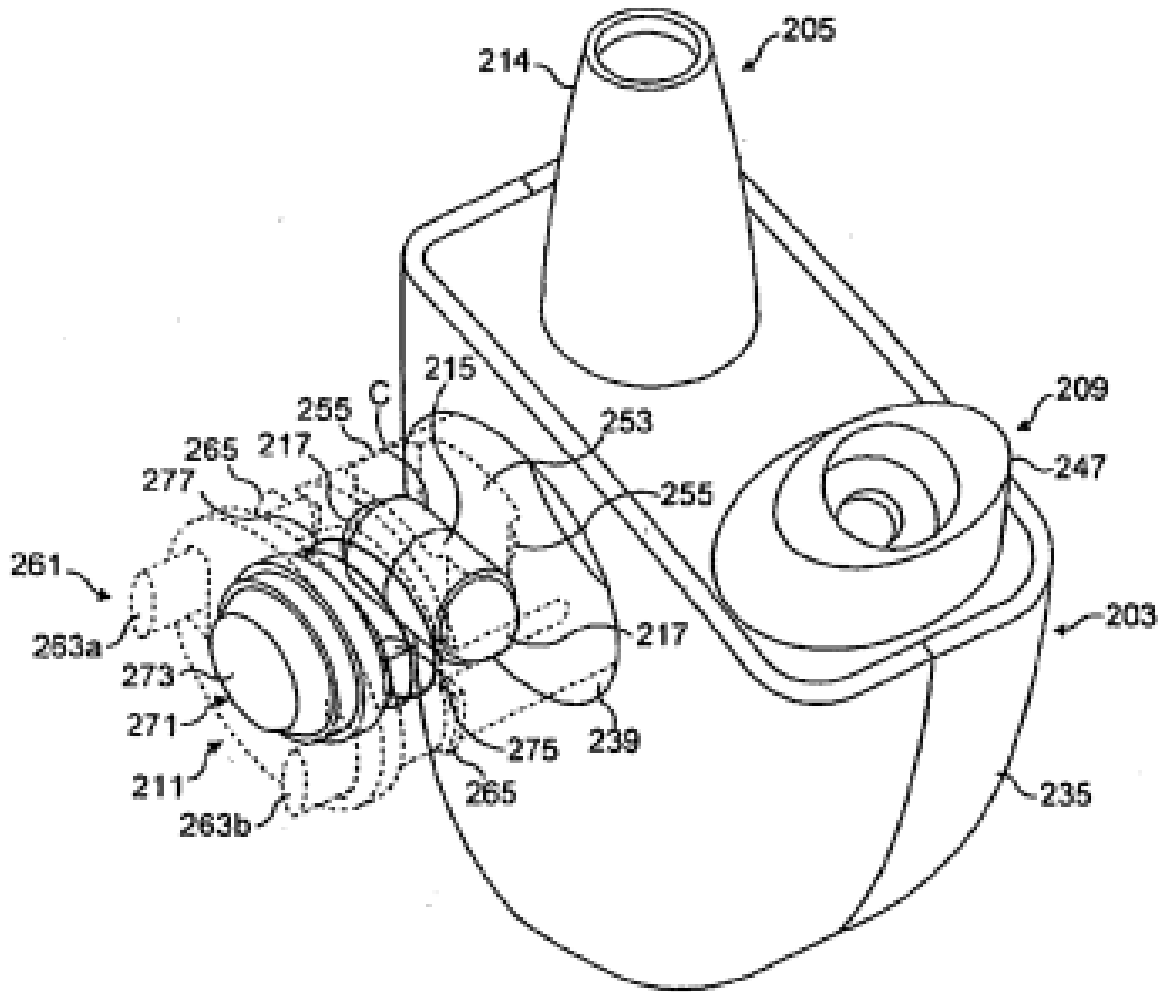


FIG. 15

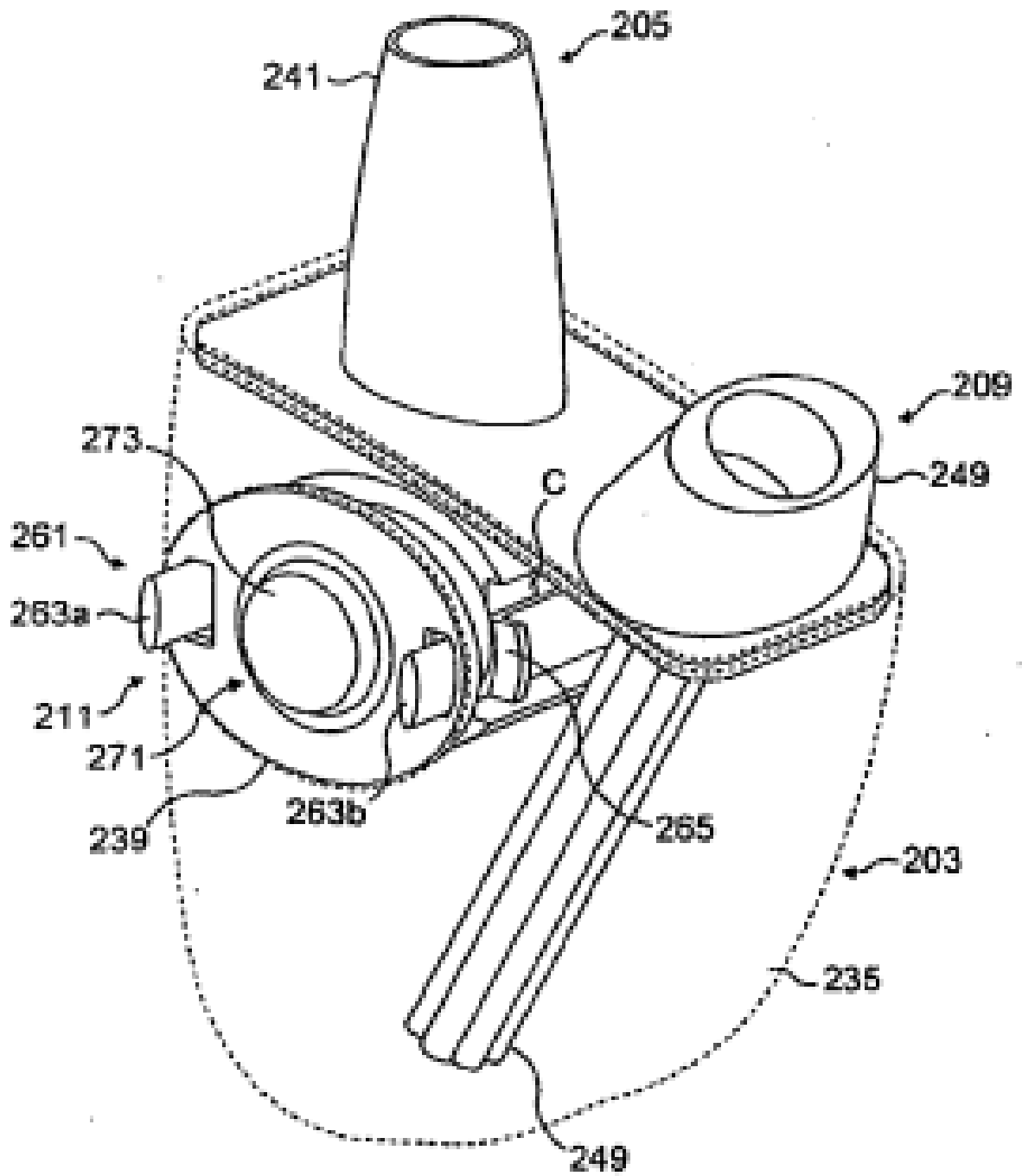


FIG. 16

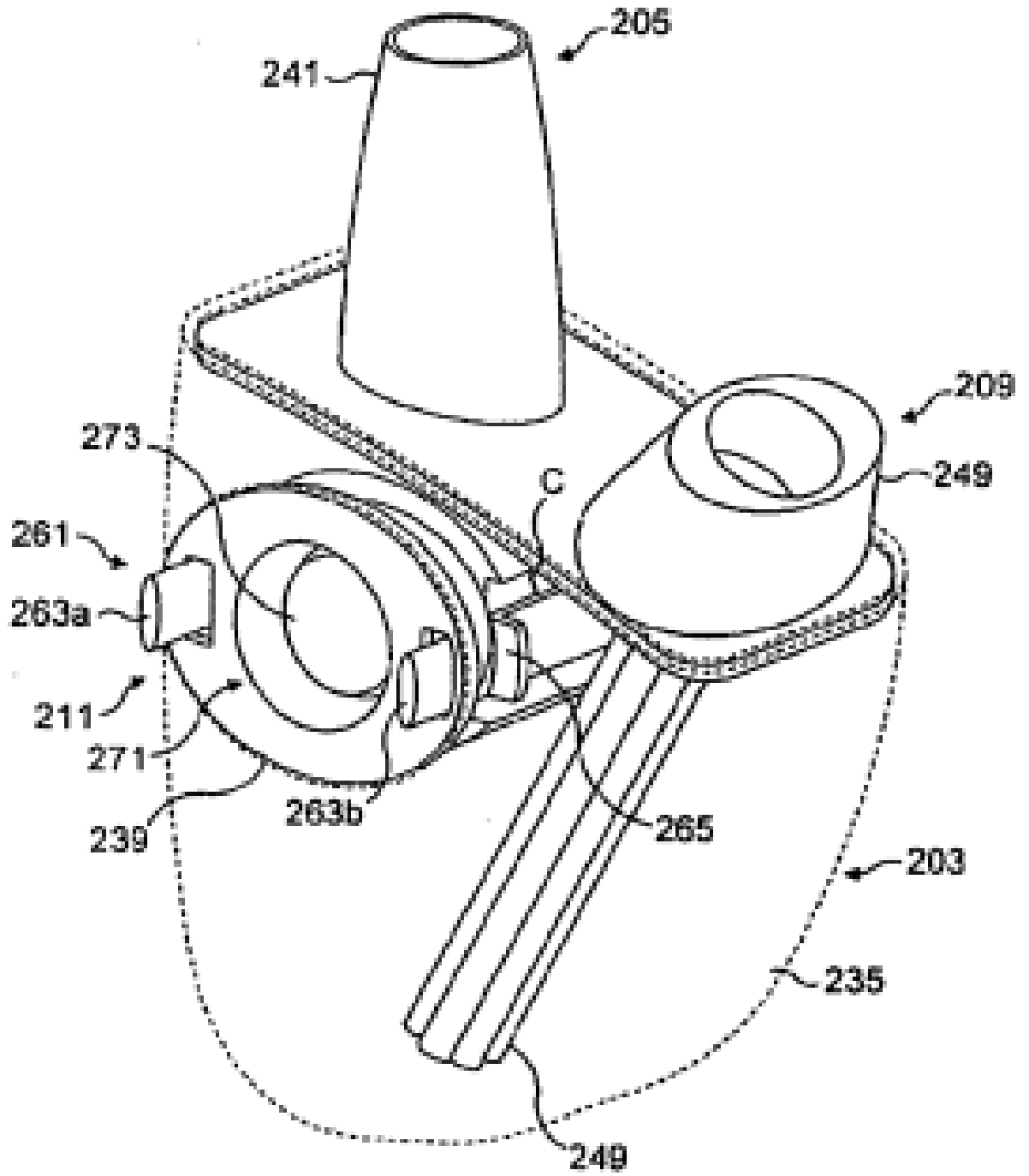


FIG. 17

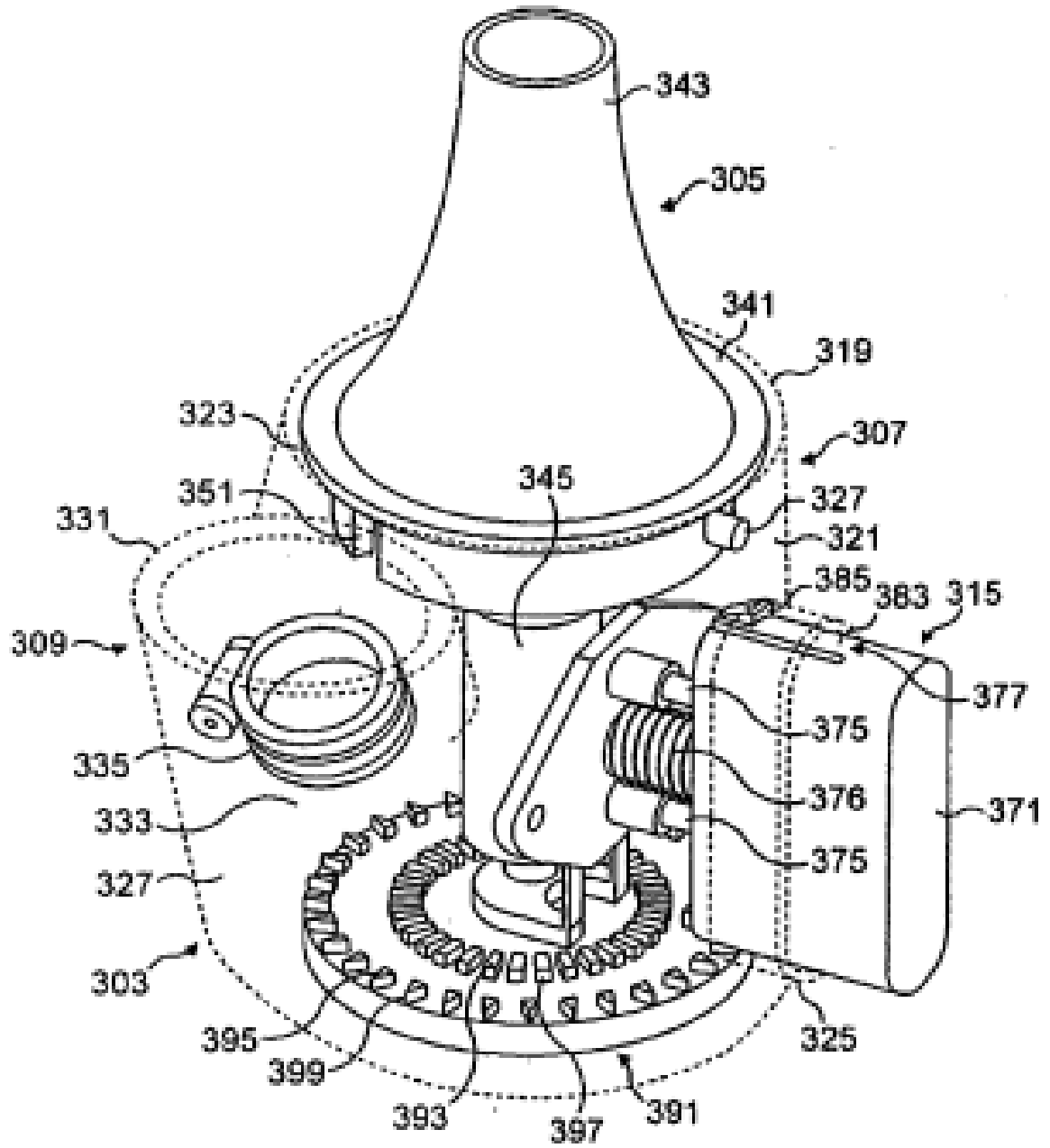


FIG. 18

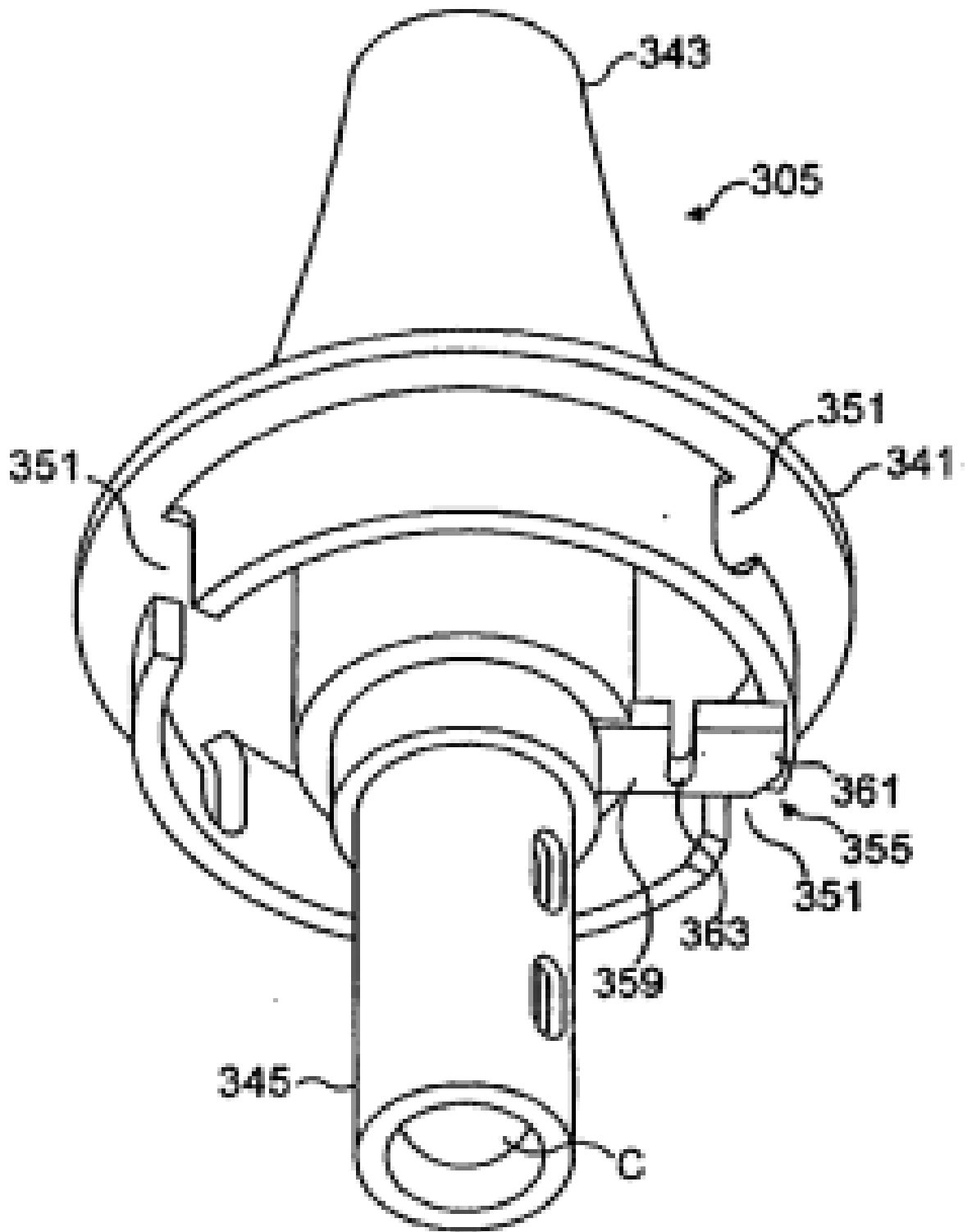


FIG. 19

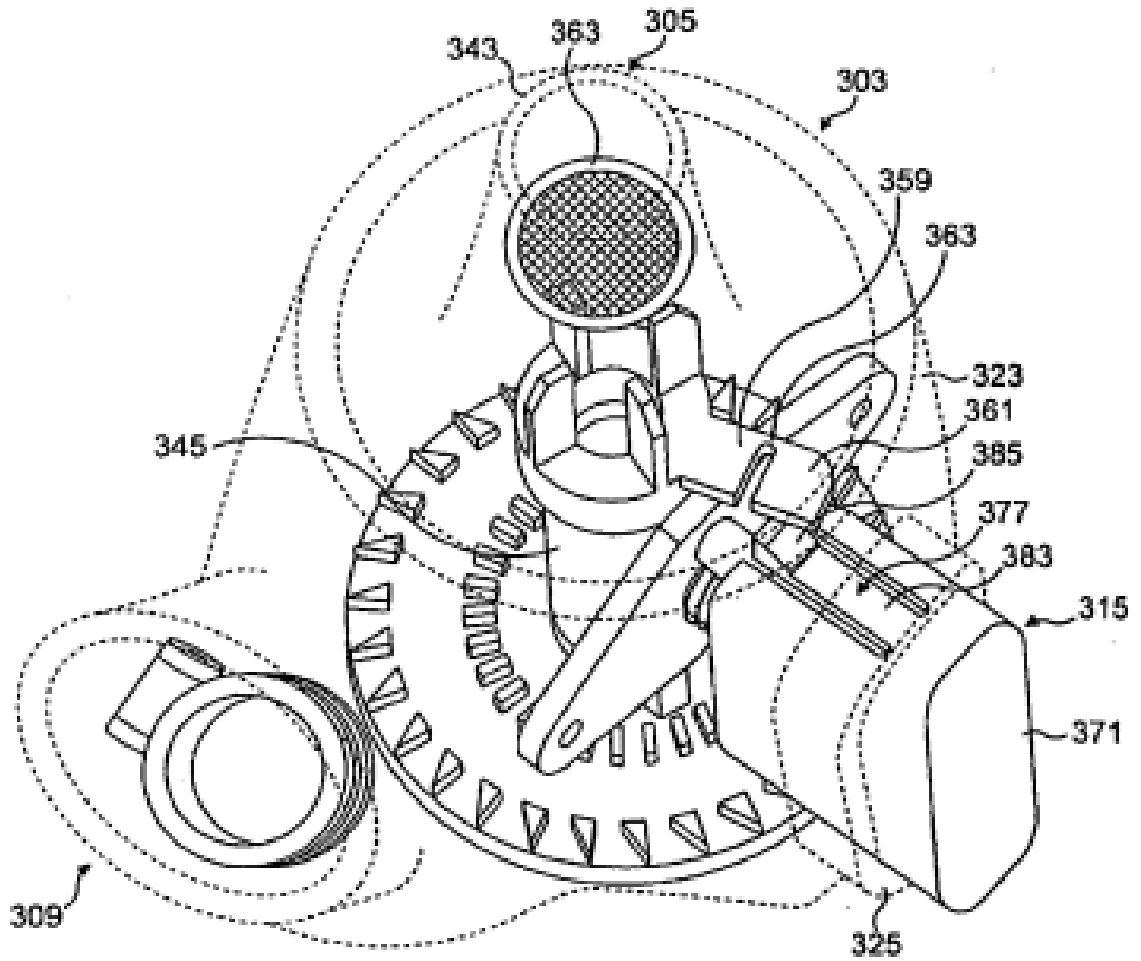


FIG. 20

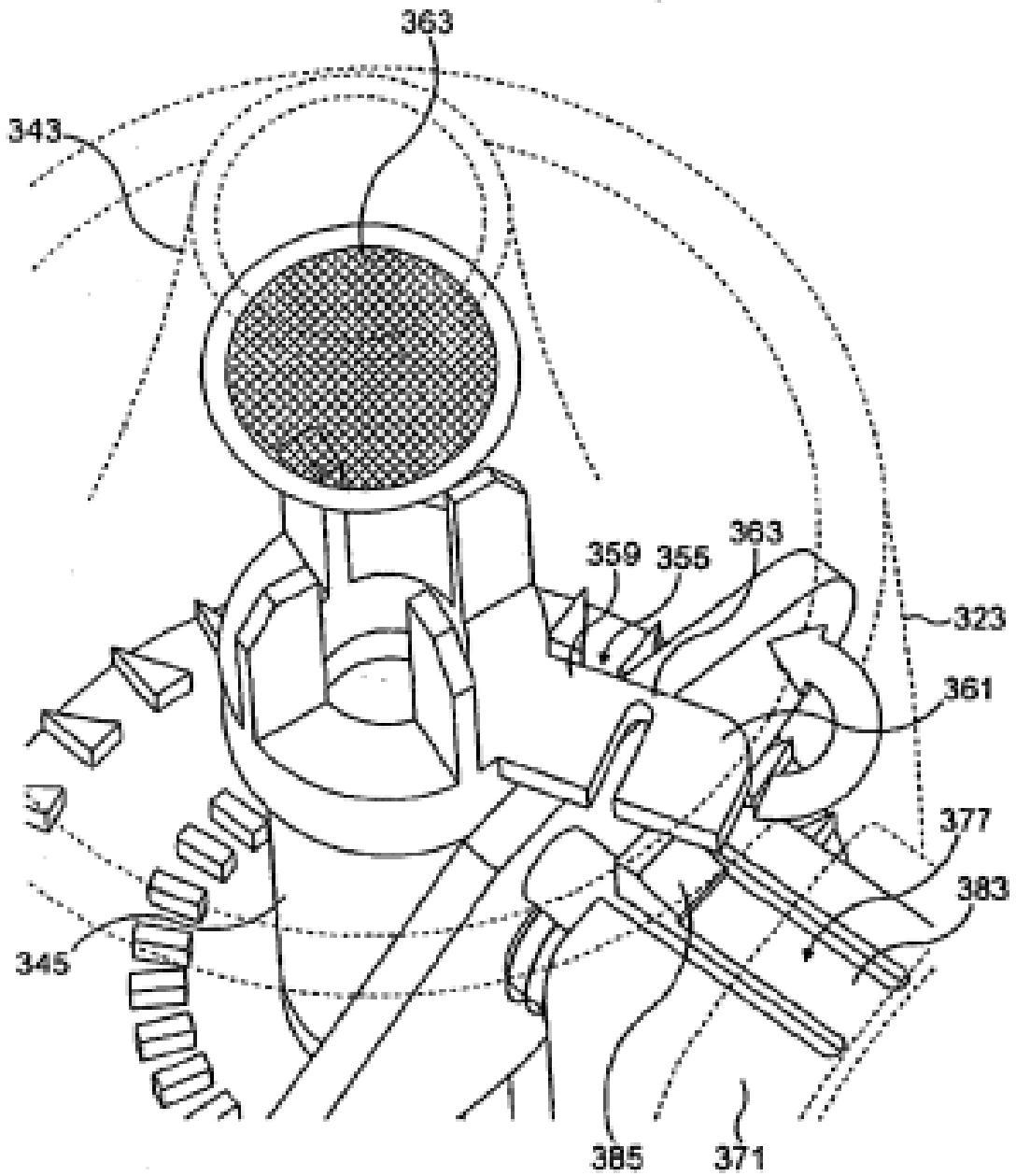


FIG. 21

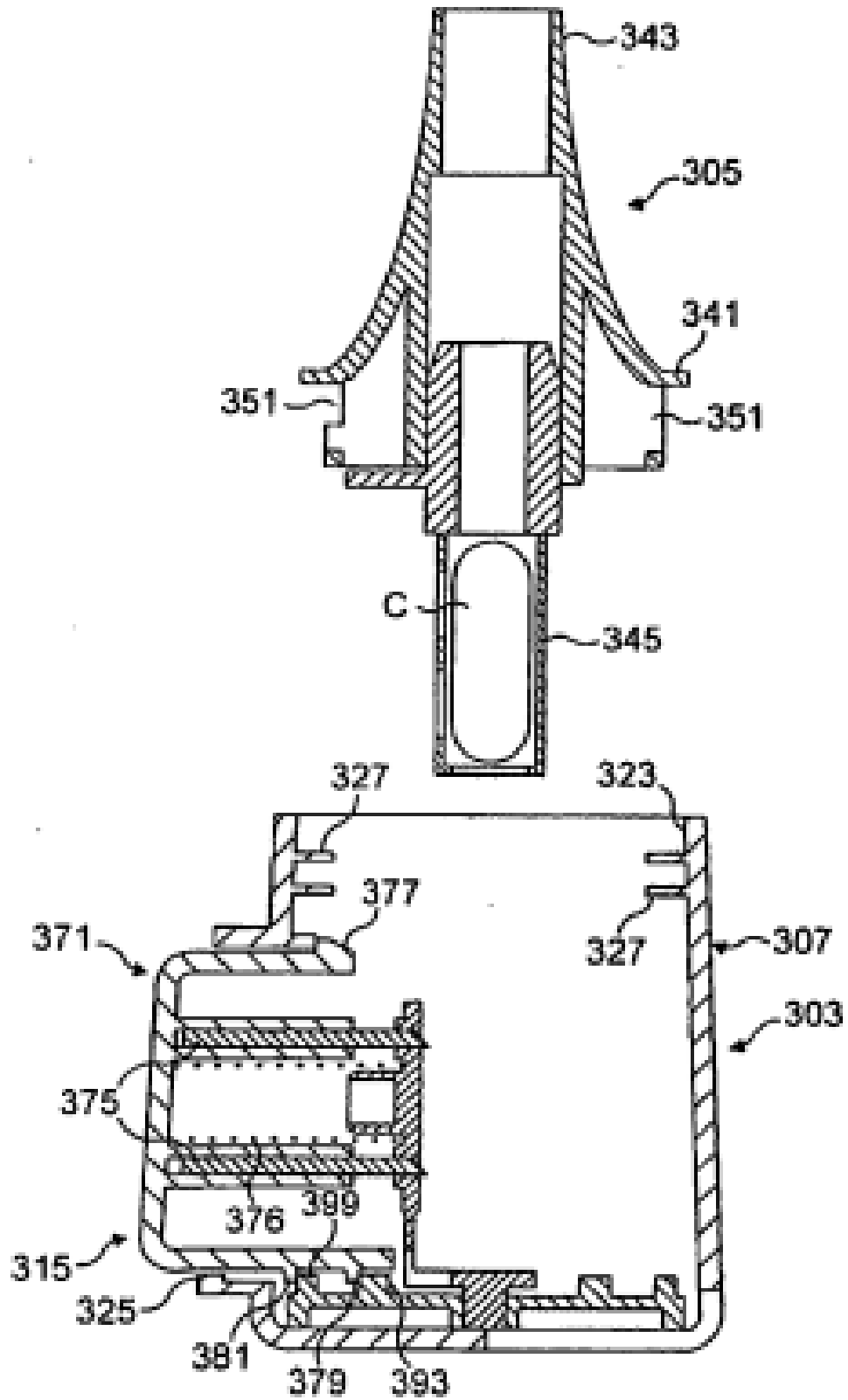


FIG. 22

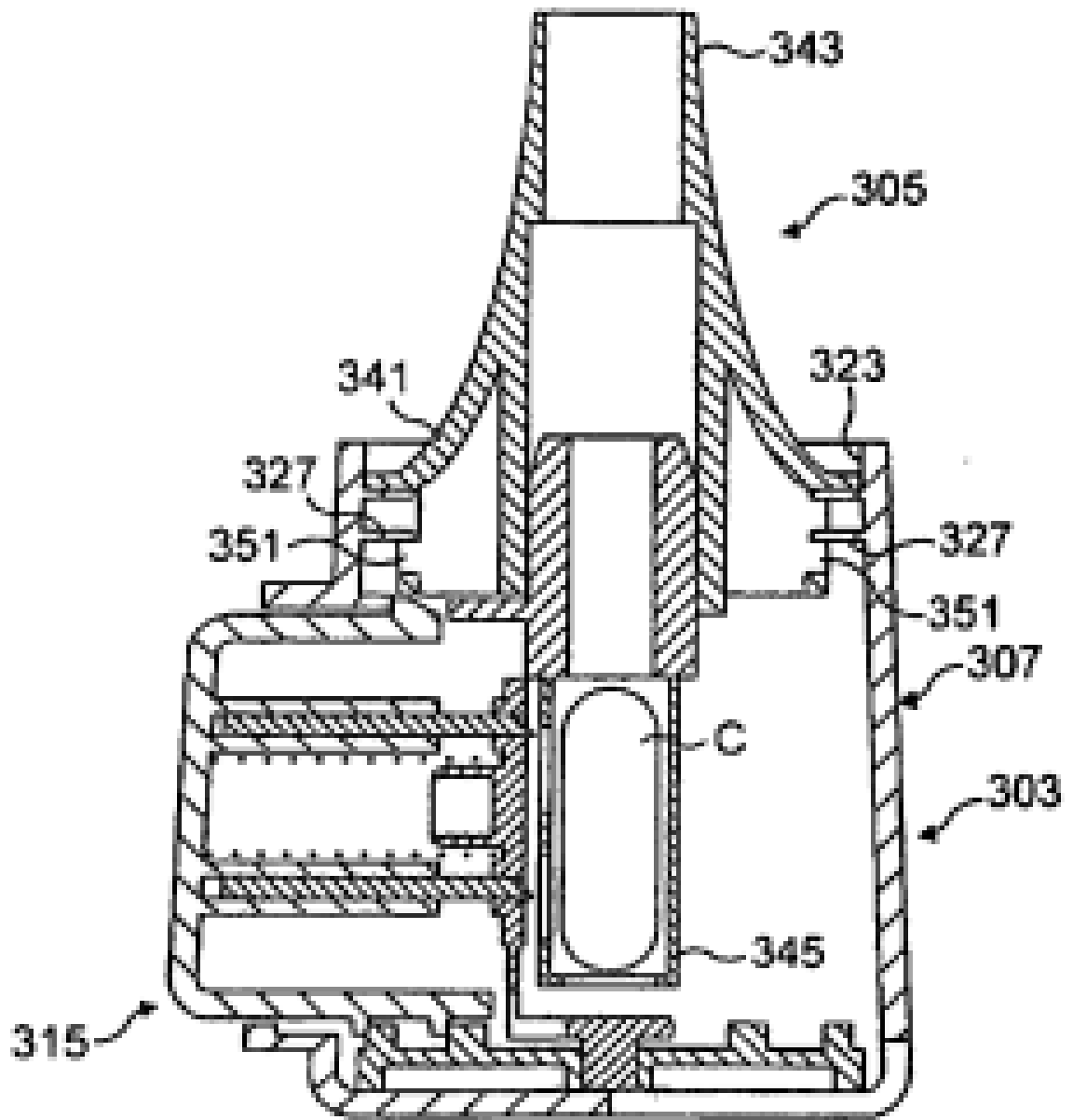


FIG. 23

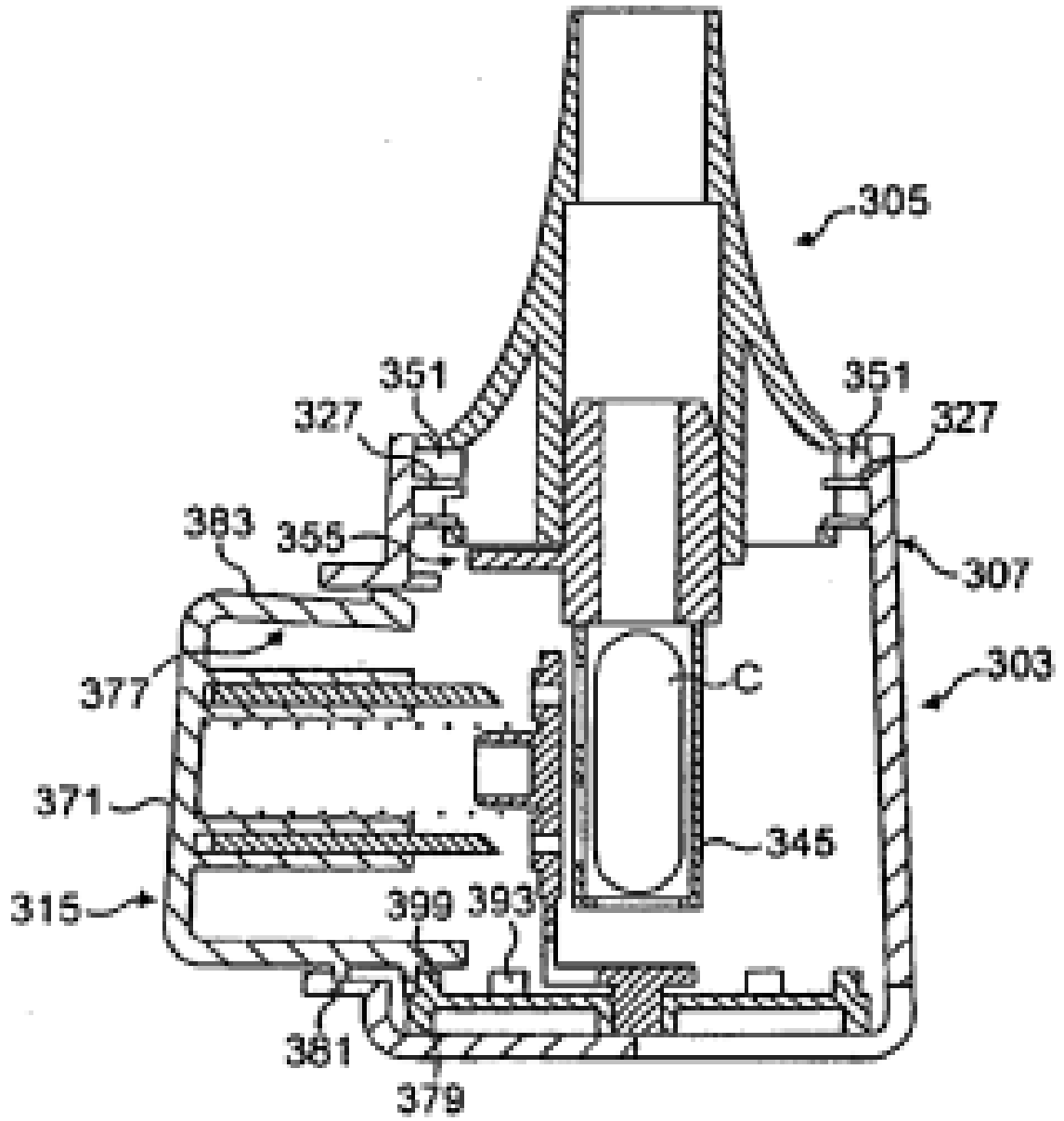


FIG. 24

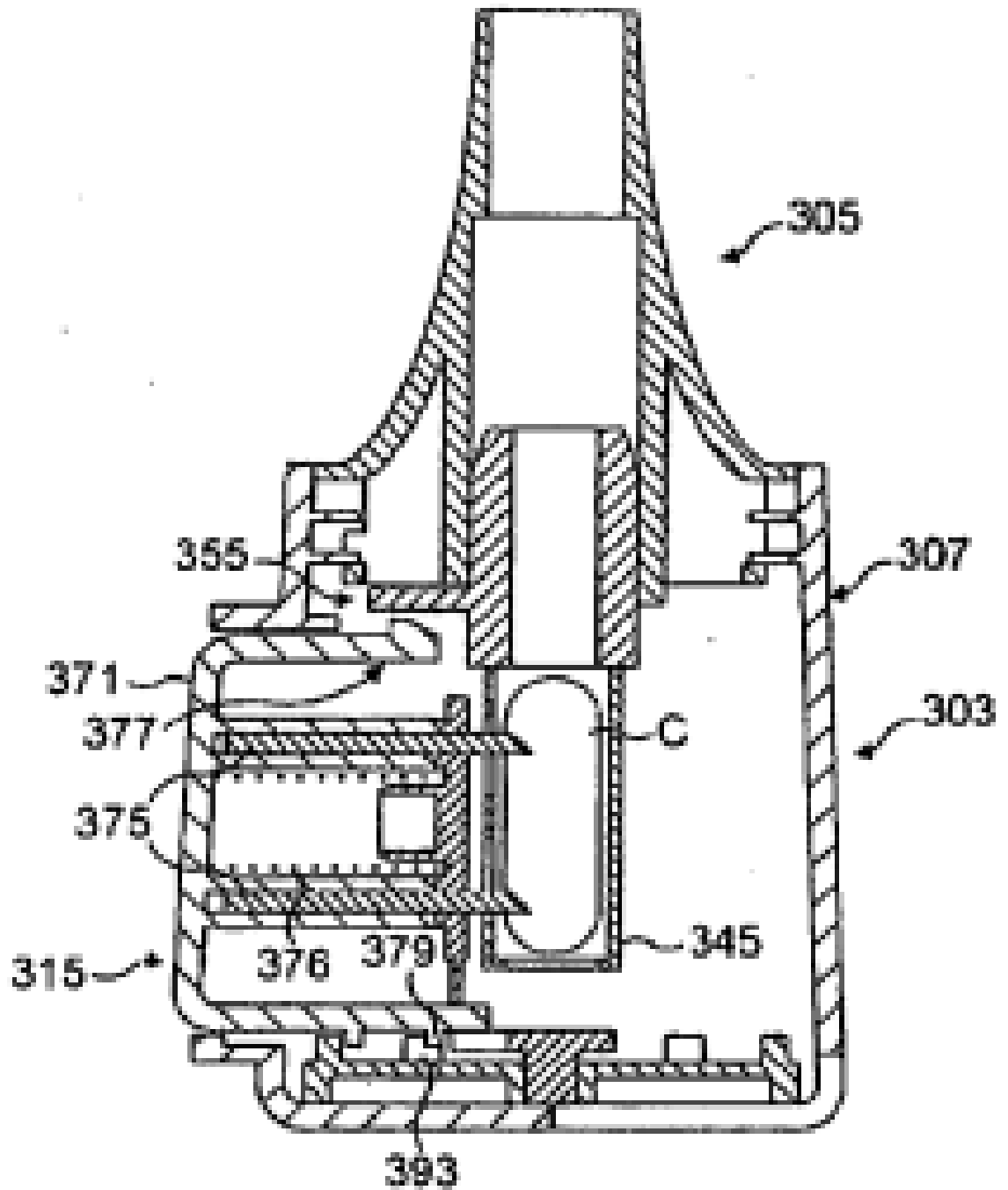


FIG. 25

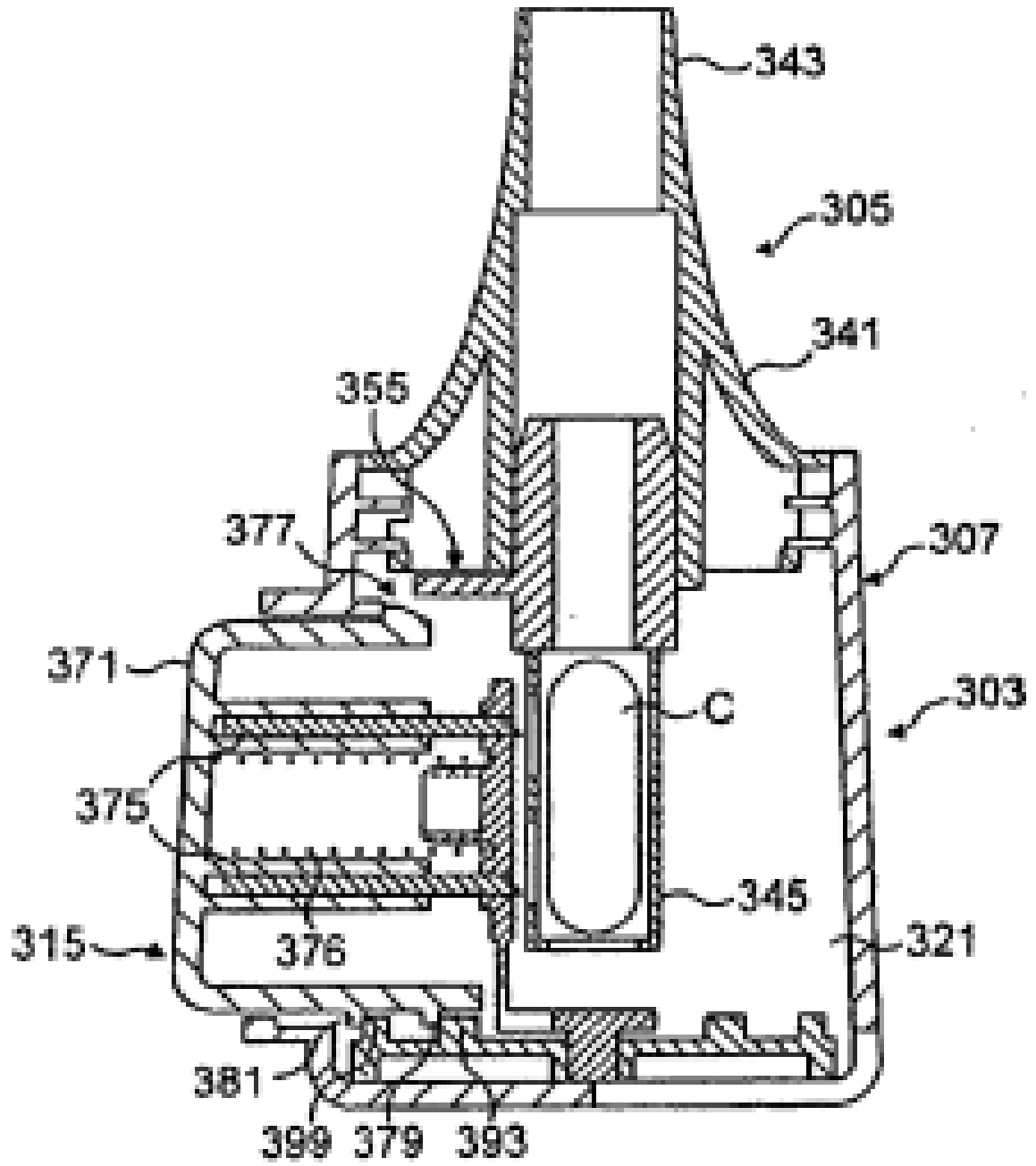


FIG. 26