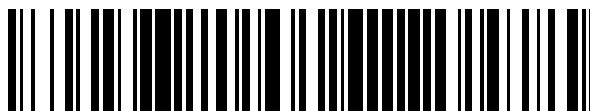


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 327**

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 04000919 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 1407795**

54 Título: **Dispositivo de administración nasal**

30 Prioridad:

**12.06.2001 GB 0114272**

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

**09.01.2017**

73 Titular/es:

**OPTINOSE AS (100.0%)**

**Postboks 288 Røa**

**0702 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**DJUPESLAND, PER GISLE, DR.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 596 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Dispositivo de administración nasal

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un dispositivo de administración nasal para la entrega de una sustancia, en particular, uno de un líquido, como una suspensión o solución, o un polvo que contiene un medicamento, especialmente sistémico o productos farmacéuticos tópicos, o una vacuna para la vía aérea nasal de un sujeto.

10 **[0002]** Haciendo referencia a la Figura 1, la vía nasal 1 comprende las dos cavidades respiratorias separadas por el septo nasal, cuya vía respiratoria 1 incluye numerosas vías, como la vía del seno paranasal 3 y las vías de las trompas 5, y las células olfativas, y está bordeado por la mucosa nasal. La vía aérea nasal 1 puede comunicar con la nasofaringe 7, la cavidad oral 9 y la vía aérea inferior 11, con la vía aérea nasal 1 en comunicación selectiva con la región anterior de la nasofaringe 7 y la cavidad oral 9 por apertura y cierre del velo orofaríngeo 13. El velo 13, que se refiere a menudo como el paladar blando, se ilustra en línea continua en la posición cerrada, como se ha conseguido proporcionando una cierta presión positiva en la cavidad oral 9, tal como se consigue en la exhalación a través de la cavidad oral 9, y en línea discontinua en la posición abierta.

20 **[0003]** Hay muchas condiciones nasales que requieren tratamiento. Una de estas condiciones es la inflamación nasal, rinitis específica, que puede ser alérgica o no alérgica ya que a menudo se asocia con la infección e impide la función nasal normal. A modo de ejemplo, la inflamación alérgica y la no alérgica de las vías respiratorias nasales pueden típicamente afectar entre 10 y 20% de la población, con la congestión nasal de los tejidos cretíles de la concha nasal, lagrimeo, la secreción de mucus acuoso, estornudos y picazón siendo los síntomas más comunes. Como se comprenderá, la congestión nasal impide la respiración nasal y promueve la respiración oral, que conduce a los ronquidos y la alteración del sueño. Otras condiciones nasales incluyen los pólipos nasales que surgen de los senos paranasales, adenoides hipertróficas, otitis media secretora, la sinusitis y la reducción de la olfacción.

30 **[0004]** En el tratamiento de ciertas condiciones nasales, la administración tópica de medicamentos es preferible especialmente donde la mucosa nasal es la vía patológica primera, tales como en el tratamiento o el alivio de la congestión nasal. Los medicamentos que comúnmente se presentan por vía tópica incluyen descongestionantes, antihistamínicos, cromoglicatos, esteroides y antibióticos. En la actualidad, entre los productos farmacéuticos antiinflamatorios conocidos, esteroides tópicos han demostrado tener un efecto en la congestión nasal. Descongestionantes tópicos también se han sugerido para su uso en el alivio de la congestión nasal. El tratamiento de las adenoides hipertróficas y los medios de otitis secretoras crónicas utilizando descongestionantes tópicos, esteroides y agentes anti-microbianos, aunque algo controvertido, también se ha propuesto. Además, la administración tópica de fármacos se ha utilizado para tratar o al menos aliviar los síntomas de la inflamación en la región anterior de la nasofaringe, los senos paranasales y los tubos auditivos.

40 **[0005]** Los medicamentos también pueden comunicarse sistémicamente a través de la vía nasal, la vía nasal diferenciando una buena ruta de administración para el suministro sistémico de productos farmacéuticos, tales como las hormonas, por ejemplo, la oxitocina y calcitonin, y analgésicos, tales como composiciones anti-migraña, como el flujo de sangre alto y la gran área superficial de la mucosa nasal ventajosamente proporciona una rápida absorción sistémica.

45 **[0006]** También se espera que el suministro nasal sea ventajoso para la administración de medicamentos que requieren un rápido inicio de acción, por ejemplo, analgésicos, anti-eméticos, insulina, antiepilépticos, sedantes hipnóticos y, y también otros productos farmacéuticos, por ejemplo, fármacos cardiovasculares. Se prevé que la administración nasal proporciona un inicio de acción rápido, a una velocidad similar a la inyección y a un ritmo mucho más rápido que la de la administración oral. De hecho, para el tratamiento de muchas condiciones agudas, la administración nasal es ventajosa sobre la administración oral, ya que la estasis gástrica puede retrasar aún más la aparición de la acción después de la administración oral.

55 **[0007]** También se espera que la administración nasal podría proporcionar una ruta de entrega eficaz para la administración de proteínas y péptidos como la producida por técnicas tecnológicas modernas de biotecnología. Para este tipo de sustancias, el metabolismo en los intestinos y el primer paso de efectos en el hígado representan obstáculos significativos para la entrega fiable y económicamente eficiente.

60 **[0008]** Por otra parte, se espera que la administración nasal utilizando la técnica de administración nasal de la presente invención resultará eficaz en el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas comunes, tales como el Alzheimer, el Parkinson, enfermedades psiquiátricas y las infecciones intracerebrales, cuando no es posible utilizar las técnicas existentes. La técnica de suministro nasal de la presente invención permite la entrega a la región olfativa, cuya región se encuentra en la región superior de las cavidades nasales y representa la única región donde es posible eludir la barrera hematoencefálica (BBB) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el cerebro.

65 **[0009]** Además, se espera que la administración nasal técnica de la presente invención permitirá la entrega eficaz de la vacuna.

**[0010]** Aparte de la entrega de medicamentos, la irrigación de la mucosa nasal con líquidos, en soluciones salinas particulares, se practica comúnmente para eliminar partículas y secreciones, así como para mejorar la actividad mucociliar de la mucosa nasal. Estas soluciones pueden ser utilizadas en combinación con los productos farmacéuticos activos.

**[0011]** Para cualquier tipo de administración de fármacos, dosificación precisa y responsable es esencial, pero es de especial importancia en relación con la administración de fármacos potentes que tienen una estrecha ventana terapéutica, fármacos con efectos adversos potencialmente graves y fármacos para el tratamiento de enfermedades graves y potencialmente mortales. Para algunas condiciones, es esencial para individualizar la dosis a la situación particular, por ejemplo, en el caso de diabetes mellitus. Para diabetes, y, de hecho, para muchas otras condiciones, la dosificación del producto farmacéutico se basa preferentemente en mediciones reales en tiempo real. Actualmente, muestras de sangre se utilizan con más frecuencia, pero el análisis de las moléculas en la respiración de exhalación de los sujetos se ha propuesto como alternativa a los análisis de sangre para varias condiciones. Análisis del aliento se utiliza actualmente para el diagnóstico de afecciones tales como infecciones de pylori Helicobacter que causan úlceras gástricas.

**[0012]** WO-A-00/51672 describe un dispositivo de suministro para suministrar una sustancia, en particular un medicamento, en un flujo bidireccional a través de las cavidades nasales, esto es, un flujo de aire que pasa en una fosa nasal, alrededor del margen posterior del tabique nasal y en la dirección opuesta de la otra fosa nasal. Este flujo de aire bi-direccional actúa ventajosamente para estimular los nervios sensoriales de la mucosa nasal, por lo tanto el tema acondicionado para la entrega y que proporciona una situación de entrega más cómoda.

**[0013]** Es un objetivo de la presente invención proporcionar dispositivos de administración nasal mejorados para permitir la entrega mejorada de una sustancia a una cavidad nasal de sujeto.

**[0014]** En un aspecto, la presente invención proporciona el dispositivo de aplicación nasal de la reivindicación 1.

**[0015]** Cuando en lo siguiente, la palabra invención se usa y/o se presentan características como optativas, esto debe ser interpretado de una manera tal que se solicita la protección de la invención como se reivindica.

**[0016]** Las realizaciones preferidas de la presente invención se describirán ahora en lo que sigue a modo de ejemplo solamente con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 ilustra esquemáticamente la anatomía del tracto respiratorio superior de un sujeto humano;

La Figura 2 ilustra esquemáticamente un dispositivo de entrega nasal de acuerdo con una primera realización de la presente invención;

Figura 3 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 2 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para la operación;

Figura 4 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 2 durante el accionamiento;

Figura 5 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 2 después del accionamiento;

La Figura 6 ilustra esquemáticamente un dispositivo de suministro nasal de acuerdo con una segunda realización de la presente invención;

La Figura 7 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 6 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para la operación;

Figura 8 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 6 durante el accionamiento;

La Figura 9 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 6 después del accionamiento;

La Figura 10 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la tercera realización de la presente invención;

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

La Figura 12 ilustra esquemáticamente un dispositivo de suministro de la Figura 10 durante el accionamiento;

La Figura 13 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 10 después del accionamiento;

La Figura 14 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la cuarta realización de la presente invención;

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

La Figura 16 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 14 durante el accionamiento;

10 La Figura 17 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la quinta realización de la presente invención;

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

15 La Figura 19 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 17 durante el accionamiento;

La Figura 20 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la sexta realización de la presente invención;

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

La Figura 22 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 20 durante el accionamiento;

25 La Figura 23 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la séptima realización de la presente invención;

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

30 La Figura 25 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 23 durante el accionamiento;

La Figura 26 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 23 después del accionamiento;

35 La Figura 27 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con una octava realización de la presente invención;

La Figura 28 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 27 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para su funcionamiento;

40 La Figura 29 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 27 durante el accionamiento;

La Figura 30 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 27 después del accionamiento;

45 La Figura 31 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la novena realización de la presente invención;

La Figura 32 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 31 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para su funcionamiento;

50 La Figura 33 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 31 durante el accionamiento;

La Figura 34 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 31 después del accionamiento;

55 La Figura 35 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con la décima realización de la presente invención, ilustrada en la configuración no operativa;

La Figura 36 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 35, donde la unidad de accionamiento está preparada para su accionamiento;

60 La Figura 37 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 35 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para su funcionamiento;

65 La Figura 38 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 35 durante el accionamiento, dondel sujeto ha comenzado exhalando y el dispositivo de suministro está en el punto de accionamiento;



La Figura 39 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 35 durante el accionamiento;

La Figura 40 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con una undécima realización de la presente invención, ilustrada en la configuración inoperante;

La Figura 41 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 40, donde la unidad de accionamiento está preparada para su accionamiento;

La Figura 42 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 40 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para su funcionamiento;

La Figura 43 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 40 dondel sujeto ha comenzado la exhalación y el dispositivo de suministro es en el punto de accionamiento;

La Figura 44 ilustra esquemáticamente el dispositivo de entrega de la Figura 40, donde la unidad de accionamiento ha sido accionada, la unidad de accionamiento después de haberse iniciado el accionamiento de la unidad de suministro de gas y de estar en el punto de accionamiento de inicio de la unidad de suministro de sustancia;

La Figura 45 ilustra esquemáticamente la entrega dispositi- vo de la Figura 40 durante el accionamiento completo;

La Figura 46 ilustra esquemáticamente un dispositivo de administración nasal de acuerdo con una duodécima realización de la presente invención, ilustrada en la configuración no operativa;

La Figura 47 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 46, donde la unidad de accionamiento está preparada para su accionamiento;

La Figura 48 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 46 insertado en una cavidad nasal de un sujeto para su funcionamiento;

La Figura 49 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 46, dondel sujeto ha comenzado la exhalación y el dispositivo de suministro es en el punto de accionamiento;

La Figura 50 ilustra esquemáticamente el dispositivo de entrega de la Figura 46, donde la unidad de accionamiento ha sido accionado, habiéndose iniciado la unidad de accionamiento después el accionamiento de la unidad de suministro de gas y de estar en el punto de accionamiento de inicio de la unidad de suministro de sustancia; y

La Figura 51 ilustra esquemáticamente el dispositivo de suministro de la Figura 46 durante la actuación completa.

Las Figuras 2 a 5 ilustran un dispositivo de administración nasal accionado por aliento de exhalación de acuerdo con una primera realización de la presente invención.

**[0017]** El dispositivo de administración comprende una carcasa 15, una pieza de nariz 17 para el montaje en una cavidad nasal de un sujeto, y una boquilla 19 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de entrega.

**[0018]** La pieza de nariz 17 comprende un miembro de guía 20, en esta realización un elemento tronco-cónico, por la orientación de la pieza de nariz 17 en una cavidad nasal del sujeto, y una unidad de salida 21 para la entrega de sustancia en la vía aérea nasal del tema. En esta realización, la pieza de nariz-17 es una unidad reemplazable.

**[0019]** En esta forma de realización la unidad de salida 21 comprende un canal de suministro 23 que está en comunicación de fluido con la boquilla 19 de tal manera que un flujo de aire se suministra en y a través de la vía aérea nasal del sujeto en ex inhalación por el sujeto a través de la boquilla 19, y una boquilla 25 para la entrega de sustancia a la vía aérea nasal del sujeto. En esta realización, la boquilla 25 se dispone en el canal de suministro 23 coaxialmente con el mismo. En esta realización, la boquilla 25 está configurado para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, para la entrega de un líquido, la boquilla 25 podría ser configurada para suministrar un chorro de líquido tal como una columna de líquido.

**[0020]** En esta forma de realización la unidad de salida 21 está acoplada de forma móvil a la carcasa 15, aquí como proporcionada por un acoplamiento flexible, tal como para permitir el posicionamiento de la unidad de salida 21 en la cavidad nasal del sujeto, tal como se describe en más detalle a continuación.

**[0021]** En una realización alternativa la unidad de salida 21 podría ser fijada a la carcasa 15, y la boquilla 19 en su lugar acoplándose de forma móvil a la carcasa 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.

**[0022]** En esta forma de realización, al menos la punta del canal de suministro 23 comprende una sección tubular de una forma flexible, preferiblemente elástico, material. En una realización preferida el material es un material de plástico semi-blando, tal como caucho de silicona.

**[0023]** En esta forma de realización, al menos la punta del canal de suministro 23 tiene una sección cónica que se estrecha en el extremo distal del mismo. El canal de suministro 23, en que tiene una forma cónica que se estrecha, la cual actúa, en la inserción, para ampliar la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida del canal de distribución 23 tiene una sección elíptica, de preferencia una sección ovalada.

**[0024]** En una realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 21 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, en la cavidad nasal del sujeto.

**[0025]** La pieza de nariz 17 comprende además al menos un miembro de manguito expansible 27 para la expansión en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, al menos un miembro de manguito 27 comprende un miembro inflable.

**[0026]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 está en comunicación de fluido con el canal de suministro 23, por lo que el flujo de aire generado por el sujeto en ex inhalación a través de la boquilla 19 actúa para inflar el al menos un manguito miembro 27. En una realización alternativa del dispositivo de suministro puede incluir una unidad de bomba separada para inflar el al menos un miembro de manguito 27 subsiguiente para montaje de la pieza de nariz 17, y en una forma de realización preferida posterior a, preferiblemente en respuesta a la, exhalación a través de la boquilla 19.

**[0027]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 es un miembro inflable que se infla en la exhalación por el sujeto. En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 27 puede ser inflado en la pieza de nariz 17 está situado en la posición correcta.

**[0028]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 comprende un elemento de balón flexible que se infla por la generación de una presión en el canal de suministro 23, con el al menos un miembro de manguito 27 se desinfla en la liberación de la presión de la entrega canal 23. En la realización alternativa, donde 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 ser desinflado por la evacuación de gas del mismo utilizando la misma unidad de la bomba.

**[0029]** En una realización, el al menos un miembro de manguito 27 podría comprender un elemento de balón elástico que se infla por la generación de una presión en el canal de suministro 23, con el al menos un miembro de manguito 27 que vuelve a la configuración original, liberación desinflada de la presión del canal de suministro 23.

**[0030]** 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 de sellado de encapsulación, que puede ser comprimida, en esta realización por evacuación, para adoptar una configuración compacta para permitir la inserción en una cavidad nasal del sujeto y se infla, en esta realización por romper el vacío, para permitir la introducción de un gas en la estructura porosa del elemento de esponja. En una forma de realización, un miembro de manguito 27 podría estar en comunicación selectiva de fluido con la atmósfera. En otra forma de realización, un miembro de manguito 27 podría estar en comunicación fluida selectiva con el canal de suministro 23, por lo que la presión desarrollada en el canal de suministro 23 podría ayudar en la inflación del miembro de manguito 27. En la forma de realización alternativa que incluye una unidad de bomba por separado, la unidad de bomba se podría emplear para ayudar a inflar un miembro de manguito 27 y en desinflar el miembro de manguito 27 por la evacuación de gas del mismo. En una realización la inflación podría ser activada en la exhalación por el sujeto. En otra realización, la inflación podría ser disparada en la pieza de nariz 17 situada en la posición correcta en la cavidad nasal del sujeto.

**[0031]** El al menos un miembro de manguito 27 está dispuesto en una superficie exterior de la unidad de salida 21, tal como, en expansión, para acoplarse a la pared interna de la cavidad nasal del sujeto. El al menos un miembro de manguito 27, al ser expansible, permite la expansión de la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto, el sellado de la pieza de 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.

**[0032]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 27 comprende un único miembro de manguito anular 27 que se encuentra sobre la unidad de salida 21 tal como para proporcionar un precinto entre el canal de suministro 23 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

**[0033]** En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 27 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 27, que en conjunto proporcionan un precinto entre el canal de suministro 23 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

**[0034]** El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 29 para la entrega de dosis medidas de una sustancia, en esta realización un bote de aerosol para la entrega de volúmenes medidos de un propulsante, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contiene medicamento, ya sea como una suspensión o solución, que está conectado de manera fluida a la boquilla 25 para entregar sustancia de la pieza de nariz 17, en esta realización como una pulverización de aerosol.

**[0035]** En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 29 es una unidad de dosis múltiples para administrar una pluralidad de dosis medidas de la sustancia. En otra realización, la unidad de suministro de sustancia 29 puede ser una unidad de dosis única para la entrega de una sola dosis medida de sustancia.

**[0036]** La unidad de suministro de sustancia 29 se puede cebar con carácter previo, en esta realización mediante la carga de un elemento elástico, e incluye un mecanismo de liberación accionado por la respiración 31 que, cuando se activa, libera el elemento elástico y actúa en la unidad de suministro de sustancia 29 para entregar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 25.

**[0037]** En esta realización, el mecanismo de disparo 31 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 29 en la generación de un caudal predeterminado a través del canal de suministro 23.

**[0038]** En otra realización, el mecanismo de disparo 31 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de suministro de sustancia 29 en la generación de una presión predeterminada dentro del canal de distribución 23.

**[0039]** En una realización adicional, el mecanismo de disparo 31 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de suministro de sustancia 29 en la generación de cualquiera de una de una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de suministro 23 o una presión predeterminada dentro del canal de distribución 23.

**[0040]** En una realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 29 podría comprender una bomba de transporte mecánico, en particular una bomba de suministro de líquido o una bomba de suministro de polvo, que proporciona dosis medidas de una sustancia en el accionamiento del mismo.

**[0041]** En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 29 puede comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis medidas de una sustancia, como un polvo seco, en el accionamiento del mismo.

**[0042]** En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 29 podría comprender un nebulizador que suministra dosis medidas de una sustancia, como un pulverizador de aerosol, en el accionamiento del mismo.

**[0043]** El funcionamiento del dispositivo de suministro ahora se describirá con referencia a las Figuras 3 a 5 de los dibujos adjuntos.

**[0044]** Haciendo referencia a la Figura 3, la pieza de nariz 17 primero se inserta en una de las cavidades nasales de un sujeto hasta que el miembro de guía 20 se apoya en las fosas nasales de la fosa nasal, en cuyo punto el extremo distal de la unidad de salida 21 se extiende alrededor de 2 cm en la cavidad nasal del sujeto, y la boquilla 19 se agarra en los labios del sujeto. **[0045]** El sujeto entonces comienza a exhalar a través de la boquilla 19, cuya exhalación actúa para cerrar el velo orofaríngeo del sujeto y conducir un flujo de aire a través del canal de suministro 23 de la unidad de salida 21, con el flujo de aire que pasa en la cavidad nasal, alrededor del margen posterior del tabique nasal y fuera de la otra cavidad nasal, consiguiendo de esta manera un flujo de aire bidireccional a través de la vía aérea nasal del sujeto. La exhalación a través de la boquilla 19 actúa para desarrollar una presión en el canal de suministro 23, que actúa a presión para inflar 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 para expandir la válvula nasal en la cavidad nasal, sellar el canal de suministro 23 a la pared interna de la cavidad nasal, y la posición de la unidad de salida 21 en relación a la cavidad nasal del sujeto. Como se observará en la Figura 4, la unidad de salida 21 se ve obligada a adoptar la posición requerida por el al menos un miembro de manguito 27, en esta forma de realización acomodada por la flexión de la unidad de salida 21.

**[0046]** En esta realización, cuando la velocidad de flujo desarrollada a través del canal de suministro 23 alcanza un valor preestablecido, el mecanismo de liberación 31 se activa para accionar la unidad de suministro de sustancia 29 para suministrar una dosis medida de una sustancia para la boquilla 25 y en la cavidad nasal del sujeto. En la realización alternativa del mecanismo de liberación 31 podría ser activada en la generación de una presión predeterminada en el canal de suministro 23.

**[0047]** Tras exhalación, la presión en el canal de suministro 23 se disminuye y el al menos un manguito 27 se desinfla, como se ilustra en la Figura 5, en cuyo punto la boquilla 19 se libera y la pieza de nariz 17 se extrae de la cavidad nasal del sujeto.

**[0048]** En una realización, en la que el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo se puede descartar.

**[0049]** En otra realización, en la que el dispositivo de suministro es un dispositivo multi-dosis, el dispositivo está listo para su uso posterior tras el cebado de la unidad de suministro de sustancias 29. En una realización preferida, la pieza de nariz 17 es reubicable, la pieza de nariz 17 puede ser sustituida por una nueva pieza de nariz 17.

**[0050]** Las Figuras 6-9 ilustran un dispositivo de aplicación nasal de exhalación accionada por respiración de acuerdo con una segunda forma de realización de la presente invención.

**[0051]** El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de suministro de la primera realización descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, sólo las diferencias se describirán en detalle, con signos de referencia iguales designando partes iguales.

**[0052]** El dispositivo de administración de esta realización difiere del de la primera realización antes descrita en que comprende además una unidad de suministro de gas accionable por respiración de exhalación oral 33 para la entrega de un flujo de gas a través del canal de suministro 23 de la unidad de salida 21 en respuesta al ex inhalación por un sujeto, y en que la boquilla 19 está en comunicación de fluido con la unidad de suministro de gas 33 y no el canal de suministro 23 de la unidad de salida 21, mediante el cual un flujo de gas se entrega al canal de suministro 23 de la unidad de salida 21, y por lo tanto la vía aérea nasal del sujeto, en respuesta a la exhalación a través de la boquilla 19.

**[0053]** El funcionamiento del dispositivo de suministro es el mismo que para la primera realización descrita anteriormente, con un flujo de gas que se entrega al canal de suministro 23 de la unidad de salida 21 en respuesta a la exhalación a través de la boquilla 19.

**[0054]** Las Figuras 10 a 13 ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con la tercera realización de la presente invención.

**[0055]** El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de suministro de la primera realización descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, sólo las diferencias se describirán en detalle, con signos de referencia iguales designando partes iguales.

**[0056]** El dispositivo de administración de esta realización difiere de la de la primera realización antes descrita solamente en que la pieza de nariz 17 comprende una pluralidad de, en esta realización dos miembros de manguito inflables 27a 27b. Esta disposición de los miembros de manguito 27a, 27b permite que los miembros de manguito más lejanos 27b tengan un tamaño reducido, y por lo tanto facilita la inserción de la unidad de salida 21 a través de la válvula nasal estrecha en la cavidad nasal del sujeto.

**[0057]** El funcionamiento del dispositivo de entrega es el mismo que para la primera realización descrita anteriormente.

**[0058]** Las Figuras 14 a 16 ilustran dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con la cuarta realización de la presente invención.

**[0059]** El dispositivo de administración comprende una carcasa 35, una pieza de nariz 37 para el montaje en una cavidad nasal de un sujeto, y una boquilla 39 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de entrega.

**[0060]** La pieza de nariz 37 comprende un miembro de guía 40, en esta realización un elemento tronco-cónico, para la orientación de la pieza de nariz 37 en la cavidad nasal del sujeto, y una salida de la unidad 41 para la entrega de sustancia en la vía aérea nasal del sujeto. En esta realización, la pieza de nariz 37 es una unidad reemplazable.

**[0061]** En esta forma de realización la unidad de salida 41 comprende un canal de suministro 43 que está en comunicación de fluido con la boquilla 39 de tal manera que un flujo de aire se suministra a través de la vía aérea nasal del sujeto en exhalación por el sujeto a través de la boquilla 39, y una boquilla 45 para la entrega de sustancia en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, la boquilla 45 se dispone en el canal de suministro 43 coaxialmente con el mismo. En esta realización, la boquilla 45 está configurada para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, para la entrega de un líquido, la boquilla 45 podría ser configurada para suministrar un chorro de líquido tal como una columna de líquido.

**[0062]** En esta forma de realización, al menos la punta del canal de suministro 43 comprende una sección tubular de una solución flexible, preferiblemente resistente, material. En una realización preferida el material es un material de plástico semi-blando, tal como caucho de silicona.

**[0063]** En esta forma de realización, al menos la punta del canal de suministro 43 tiene una sección cónica que se estrecha en el extremo distal del mismo. El canal de suministro 43, al tener una forma cónica de estrechamiento,

actúa, en la inserción, para ampliar la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida el canal de distribución 43 tiene una sección elíptica, preferiblemente una sección ovalada.

**[0064]** 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, en la cavidad nasal del sujeto.

**[0065]** La pieza de nariz 37 comprende además al menos un miembro de manguito 47 para el montaje en la cavidad nasal del sujeto. En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 es un elemento resistente que es deformable para permitir la inserción en la cavidad nasal del sujeto y, en la inserción, la expansión para adoptar la posición requerida en la cavidad nasal, en cuya posición la unidad de salida 41 está colocada correctamente. Cuando se posiciona así, el al menos un miembro de manguito 47 permite 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 elemento de relleno de gel, tal como un miembro de silicona llena.

**[0066]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 está configurado de tal manera 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 se puede configurar para dirigir la unidad de salida 41 en cualquier región del meato inferior y la región inferior del meato medio, en el que la sustancia puede ser dirigida, en particular, a la concha nasal inferior y el adenoides y las trompas ostia en la región superior de la epifaringe.

**[0067]** Regiones en la vía aérea nasal adyacente al meato inferior y la región inferior del meato medio representa las regiones en la vía aérea nasal que proporcionan el camino de menor resistencia al flujo a través del mismo. Con los sistemas de pulverización nasal existentes, la entrega es tal que la sustancia suministrada fluye a lo largo del suelo de la cavidad nasal, con el resultado de que la sustancia no llega a los adenoides o la ostia de las trompas.

**[0068]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 incluye al menos un lóbulo 54, aquí un solo lóbulo 54, que está configurado de tal manera que se extienda en, y por lo tanto obstruye, una zona superior de la cavidad nasal del sujeto, el al menos un lóbulo 54 que actúa para forzar el flujo suministrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato inferior y la región inferior del meato medio. El logro de este camino de flujo, aliado con una optimización de la distribución del tamaño de partícula, se establece que una fracción mucho más grande de la sustancia se puede enviar a los sitios en el meato inferior y la región inferior del meato medio. **[0069]** En esta realización, el al menos un miembro de manguito 47 comprende un único miembro de manguito anular 47 que está dispuesto sobre la unidad de salida 41.

**[0070]** En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 47 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 47 que están dispuestos sobre la unidad de salida 41.

**[0071]** El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 49 para la entrega de dosis medida de una sustancia, en esta realización un bote de aerosol para la entrega de volúmenes medidos de un propulsante, preferiblemente un (HFA) propelente hidrofluoroalcano o similares, conteniendo un medicamento, o bien como suspensión o solución, que está conectado de manera fluida a la boquilla 45 para entregar sustancia de la pieza de nariz 37, en esta realización como una pulverización de aerosol.

**[0072]** En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 49 es una unidad de dosis múltiples para administrar una pluralidad de dosis medidas de la sustancia. En otra realización, la unidad de suministro de sustancia 49 puede ser una unidad de dosis única para la administración de una sola dosis medida de sustancia.

**[0073]** La unidad de suministro de sustancia 49 se puede cebar con carácter previo, en esta realización mediante la carga de un elemento resistente, e incluye un mecanismo de liberación accionado por la respiración 51 que, cuando se activa, libera el elemento resistente y acciona la unidad de suministro de sustancia 49 para entregar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 45.

**[0074]** En esta realización, el mecanismo de disparo 51 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 49 en la generación de un caudal predeterminado a través del canal de suministro 43.

**[0075]** En otra realización, el mecanismo de disparo 51 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de suministro de sustancia 49 en la generación de una presión predeterminada dentro del canal de distribución 43.

**[0076]** En una realización adicional, el mecanismo de disparo 51 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de suministro de sustancia 49 en la generación de cualquiera de una velocidad de flujo predeterminada a

través del canal de suministro 43 o una presión predeterminada dentro del canal de distribución 43.

**[0077]** En una realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 49 podría comprender una bomba de transporte mecánico, en particular una bomba de suministro de líquido o una bomba de suministro de polvo, que proporciona dosis medidas de una sustancia en el accionamiento de la misma.

**[0078]** En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 49 puede comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis medidas de una sustancia, como un polvo seco, en el accionamiento del mismo.

**[0079]** En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 49 podría comprender un nebulizador que suministra dosis medidas de una sustancia, como un pulverizador de aerosol, en el accionamiento del mismo.

**[0080]** El funcionamiento del dispositivo de suministro ahora se describirán a continuación con referencia a las Figuras 15 y 16 de los dibujos adjuntos.

**[0081]** Haciendo referencia a la Figura 15, la pieza de nariz 37 se inserta primero en una cavidad nasal de un sujeto hasta que el miembro de guía 40 se apoya en las fosas nasales de la fosa nasal, en cuyo punto el extremo distal de la unidad de salida 41 se extiende alrededor de 2 cm en la cavidad nasal del sujeto, y la boquilla 39 es sujeta en los labios del sujeto.

**[0082]** El sujeto entonces comienza a exhalar a través de la boquilla 39, cuya exhalación actúa para cerrar el velo orofaríngeo del sujeto y conducir un flujo de aire a través del canal de suministro 43 de la unidad de salida 41, con el flujo de aire que pasa en la cavidad nasal, alrededor del margen posterior del tabique nasal y fuera de la otra cavidad nasal, consiguiendo de esta manera un flujo de aire bidireccional a través de la vía aérea nasal del sujeto.

**[0083]** En esta forma de realización, cuando la velocidad de flujo desarrollado a través del canal de suministro 43 alcanza un valor preestablecido, el mecanismo de liberación 51 se activa para accionar la unidad de suministro de sustancia 49 para suministrar una dosis medida de una sustancia para la boquilla 45 y en la cavidad nasal del sujeto. En la realización alternativa, el mecanismo de liberación 51 podría ser activado en la generación de una presión predeterminada en el canal de suministro 43.

**[0084]** Tras la exhalación, la boquilla 39 se desbloquea y la boquilla 37 se retira de la cavidad nasal del sujeto.

**[0085]** En una realización, en el que el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo se puede descartar.

**[0086]** En otra realización, en el dispositivo de suministro es un dispositivo multi-dosis, el dispositivo está listo para uso posterior tras el cebado de la unidad de suministro de sustancias 49. En una realización preferida, en la pieza de nariz 37 es reubicable, la pieza de nariz 37 puede ser sustituida por una nueva pieza de nariz 37.

**[0087]** Las Figuras 17 a 19 ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con la quinta realización de la presente invención.

**[0088]** El dispositivo de administración de esta realización es muy similar al dispositivo de suministro de la cuarta realización descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar la duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán las diferencias en detalle, con signos de referencia iguales que designan partes similares.

**[0089]** El dispositivo de administración de esta realización difiere del de la cuarta realización antes descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 41 y el al menos un miembro de manguito 47.

**[0090]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 47 está configurado de tal manera 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 se puede configurar para dirigir la unidad de salida 41 en cualquier región del meato medio y la región inferior del meato superior, con lo cual la sustancia puede ser dirigida, en particular, en la concha nasal media, el infundíbulo del seno y los orificios de los senos paranasales.

**[0091]** El meato medio es la región de la cavidad nasal situada debajo y lateral a la concha nasal media, con el infundíbulo del seno y del orificio sinusal, representando los sitios de las principales patologías en muchas enfermedades muy comunes; tales como sinusitis crónica, el cual afecta alrededor de 10 a 15% de la población y no tiene un tratamiento FDA aprobado, y la poliposis nasal. El único tratamiento conocido de estas condiciones es la aplicación de gotas durante un procedimiento riguroso y complejo que implica la extensión del cuello grave y la llamada posición "Meca". Como se apreciará, sin embargo, debido al procedimiento complicado y a menudo doloroso, el cumplimiento es muy pobre. Sistemas de pulverización nasales existentes son ineficaces en el suministro de la sustancia a esta región de la cavidad nasal.

**[0092]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 47 incluye lóbulos superior e inferior 54a, 54b que están configurados para extenderse dentro, y por lo tanto obstaculizar, los respectivos de las regiones superior e inferior de la cavidad nasal del sujeto, lóbulos 54a, 54b actúa para forzar un flujo suministrado para 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 de tamaño de partícula, se establece que una fracción mucho más grande de la sustancia puede ser entregada a los sitios en el meato medio y la región inferior del meato medio.

**[0093]** El funcionamiento del dispositivo de entrega es el mismo que para la cuarta realización descrita anteriormente.

**[0094]** Las Figuras 20 a 22 ilustran dispositivos de aplicación nasal accionados por respiración de exhalación de acuerdo con la sexta realización de la presente invención.

**[0095]** El dispositivo de administración de esta forma de realización es muy similar al dispositivo de suministro de la cuarta realización descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar la duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán las diferencias en detalle, con signos de referencia iguales designando partes similares.

**[0096]** El dispositivo de administración de esta forma de realización difiere de la de la cuarta realización antes descrita solamente en la configuración de la unidad de salida 41 y el al menos un miembro de manguito 47.

**[0097]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 47 está configurado de tal manera 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 se puede configurar para dirigir la unidad de salida 41 en cualquier región del meato superior, y, en particular, prevé la orientación de la concha nasal superior y la región olfativa.

**[0098]** La región olfativa se encuentra en la región superior de la cavidad nasal y típicamente tiene un área de superficie de aproximadamente 4 a 6 cm<sup>2</sup>. La región olfativa representa la única región en la que es posible eludir la barrera sangre-cerebro (BBB) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro. Dicha entrega es necesaria para permitir un tratamiento eficaz de las enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, enfermedades psiquiátricas y las infecciones intracerebrales.

**[0099]** La región olfativa se alcanza a través de pasajes estrechos en forma de ranura y la entrega de sustancia a esta región no es posible mediante el uso de los sistemas de entrega nasal existentes.

**[0100]** En los sistemas de pulverización nasal existentes, sustancialmente todas las partículas son demasiado grandes para pasar a través de los pasajes en comunicación con la región olfativa. En efecto, este tipo de sistemas de pulverización están diseñados específicamente para proporcionar partículas que tienen un diámetro medio de más de 10 µm con el fin de cumplir con los requisitos de la FDA que requieren que la fracción máxima de partículas que tenga un diámetro de menos de 10 µm sea 5 % de la fracción total. La razón de este requisito es que, cuando el velo no esté cerrado, como sería el caso en el que un sujeto inhala por la nariz según lo prescrito por suministro, partículas que tienen un diámetro de menos de 10 µm podrían escapar de la cavidad nasal y ser inhaladas en los pulmones.

**[0101]** Además, en los sistemas de pulverización nasal existentes, las características de flujo de partículas suministradas en la cavidad nasal no son adecuadas para permitir el suministro a través de los pasajes que comunican con la región olfativa.

**[0102]** Por otra parte, la acción de la inhalación por un sujeto durante el suministro hace que las partículas se puedan extraer en las regiones inferiores y medias de la cavidad nasal, donde la resistencia al flujo es la más baja, con sólo una fracción mínima, en su caso, de las partículas a ser entregadas a la región olfativa.

**[0103]** En esta forma de realización, asegurando el cierre del velo en la entrega y optimizando tanto la distribución del tamaño de partícula de manera que incluya una mayor fracción de partículas más pequeñas, por lo general tiene un tamaño de partícula inferior a 10, µm, y las condiciones de entrega aerodinámicas, el dispositivo de suministro prevé la entrega efectiva de la sustancia a la región olfativa. Tal régimen de entrega no ha sido previamente conocido, y ha sido reconocido por el presente solicitante como medio para proporcionar una mejora en el dispositivo de suministro mejorado y método de suministro.

**[0104]** En esta forma de realización, el al menos un lóbulo 54 del al menos un miembro del manguito 47 está configurado tal que se extienden en, y por lo tanto obstruyen, una región inferior de la cavidad nasal del sujeto, el al menos un lóbulo 54 que actúa para forzar un flujo suministrado 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 de tamaño de partícula, establece que una fracción mucho más grande de la sustancia se pueda enviar a los sitios en el meato superior y, en particular, a la región olfativa.

**[0105]** El funcionamiento del dispositivo de suministro es el mismo que para la cuarta realización descrita anteriormente.

**[0106]** Las Figuras 23 a 26 ilustran dispositivos de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con una forma de realización séptima de la presente invención.

**[0107]** El dispositivo de administración comprende una carcasa 55, una pieza de nariz 57 para el montaje en una cavidad nasal de un sujeto, y una boquilla 59 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de suministro.

**[0108]** La pieza de nariz 57 comprende un miembro de guía 60, en esta forma de realización un elemento tronco-cónico, para la orientación de la pieza de nariz 57 en una cavidad nasal del sujeto, y una unidad de salida 61 para el suministro de sustancia en la vía aérea nasal del sujeto. En esta forma de realización, la pieza de nariz-57 es una unidad reemplazable.

**[0109]** En esta forma de realización la unidad de salida 61 comprende un canal de suministro 63 que está en comunicación de fluido con la boquilla 59 de tal manera que un flujo de aire se suministra a través de la vía aérea nasal del sujeto en exhalación por el sujeto a través de la boquilla 59, y una boquilla 65 para el suministro de sustancia a la vía aérea nasal del sujeto. En esta forma de realización, la boquilla 65 se dispone en el canal de suministro 63 coaxialmente con el mismo. En esta forma de realización, la boquilla 65 está configurada para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, para el suministro de un líquido, la boquilla 65 podría ser configurada para suministrar un chorro de líquido tal como una columna de líquido.

**[0110]** En esta forma de realización la unidad de salida 61 está acoplada de forma móvil a la carcasa 55, aquí proporcionada por un acoplamiento flexible, para permitir el posicionamiento de la unidad de salida 61 en la cavidad nasal del sujeto, tal como se describe en más detalle a continuación.

**[0111]** En una realización alternativa la unidad de salida 61 podría ser fijada a la carcasa 55, y la boquilla 59 en lugar de forma móvil acoplada a la carcasa 55, aquí como se porcionada por un acoplamiento flexible, tal como para permitir el posicionamiento de la unidad de salida 61 en la cavidad nasal del sujeto.

**[0112]** En esta forma de realización, al menos la punta del canal de suministro 63 comprende una sección tubular de un material flexible, preferiblemente resistente. En una realización preferida el material es un material de plástico semi-blando, tal como caucho de silicona.

**[0113]** En esta forma de realización, al menos la punta del canal de suministro 63 tiene una sección cónica que se estrecha en el extremo distal del mismo. El canal de suministro 63, al tener una forma cónica de estrechamiento, actúa, en la inserción, para ampliar la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el canal de distribución 63 tiene una sección elíptica, preferiblemente una sección ovalada.

**[0114]** 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, en la cavidad nasal del sujeto.

**[0115]** La pieza de nariz 57 comprende además al menos un miembro de manguito expansible 67 para la expansión en la cavidad nasal del sujeto. En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un miembro inflable.

**[0116]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 está en comunicación de fluido con el canal de suministro 63, por lo que el flujo de aire generado por el sujeto en exhalación a través de la boquilla 59 actúa para inflar el al menos un miembro de manguito 67. En una realización alternativa, el dispositivo de suministro puede incluir una unidad de bomba separada para inflar el al menos un miembro de manguito 67 posterior a la colocación de la pieza de nariz 57, y en una realización preferida posterior a, preferiblemente en respuesta a, exhalación a través de la boquilla 59.

**[0117]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 es un miembro inflable que se infla en la exhalación por el sujeto. En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 67 puede ser inflado en la pieza de nariz 57 está situado en la posición correcta.

**[0118]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un elemento de balón flexible que se infla por la generación de una presión en el canal de suministro 63, con el al menos un miembro de manguito 67 se desinfla en la liberación de la presión del canal de suministro 63. En la realización alternativa, donde 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 ser desinflado por la evacuación de gas de la misma utilizando la misma unidad de la bomba.



**[0119]** En una realización, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender un elemento de balón resistente que se infla por la generación de una presión en el canal de suministro 63, con el al menos un miembro de manguito 67 que vuelve a la configuración original, desinflado en la liberación de la presión del canal de suministro 63.

**[0120]** 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 de precinto de encapsulación, que puede ser comprimido, en esta forma de realización por evacuación, para adoptar una configuración compacta para permitir la inserción en una cavidad nasal del sujeto y se infla, en esta forma de realización mediante la ruptura del vacío, para permitir la introducción de un gas en la estructura porosa del elemento de esponja. En un miembro de realización tal miembro de manguito 67 podría estar en comunicación selectiva de fluido con la atmósfera. En otra realización, tal miembro de manguito 67 podría estar en comunicación fluida selectiva con el canal de suministro 63, por lo que la presión desarrollada en el canal de suministro 63 podría ayudar en la inflación del miembro de manguito 67. En la forma de realización alternativa que incluye una unidad de bomba por separado, la unidad de bomba se podría emplear para ayudar a inflar un miembro de tal miembro de manguito 67 y en desinflar el miembro de manguito 67 por la evacuación de gas del mismo. En una realización, la inflación podría activarse en la exhalación por el sujeto. En otra realización, la inflación podría dispararse en la pieza de nariz 57, situándose en la posición correcta en la cavidad nasal del sujeto.

**[0121]** El al menos un miembro de manguito 67 está dispuesto a una superficie exterior de la unidad de salida 61, tal como, en expansión, para acoplarse a la pared interna de la cavidad nasal del sujeto. El al menos un miembro de manguito 67, al ser expansible, permite la expansión de la válvula nasal estrecha de la cavidad nasal del sujeto, el precinto de la pieza de 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.

**[0122]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un único miembro de manguito anular 67, que se sitúa sobre la unidad de salida 61 para proporcionar un precinto entre el canal de suministro 63 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infle.

**[0123]** En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 67, que en conjunto proporcionan un precinto entre el canal de suministro 63 y la pared interior de la cavidad nasal del sujeto cuando se infla.

**[0124]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 está configurado de tal manera que, cuando se inserta en la cavidad nasal, la unidad de salida 61 se dirige a una región inferior de la cavidad nasal del sujeto. En realizaciones preferidas, el al menos un miembro de manguito 67 se puede configurar para dirigir la unidad de salida 61 en cualquier región del meato inferior y la región inferior del meato medio, en el que la sustancia puede ser dirigido, en particular, en la concha nasal inferior y el adenoides y las trompas ostia en la región superior de la epifaringe.

**[0125]** Regiones en la vía aérea nasal adyacente al meato inferior y la región inferior del meato medio representa las regiones en la vía aérea nasal que proporcionan el camino de menor resistencia al flujo a través del mismo. Con los sistemas de pulverización nasal existentes, el suministro es tal que la sustancia suministrada fluye a lo largo del suelo de la cavidad nasal, con el resultado de que la sustancia no llega a los adenoides o la ostia de las trompas.

**[0126]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 incluye al menos un lóbulo 74, aquí un solo lóbulo 74, que está configurado de tal manera que se extienda en, y por lo tanto obstruye, una zona superior de la cavidad nasal del sujeto, el al menos un lóbulo 74 que actúa para forzar el flujo suministrado a seguir una trayectoria de flujo definida por el meato inferior y la región inferior del meato medio. El logro de una trayectoria de flujo, junto con una optimización de la distribución del tamaño de partícula, se establece que una fracción más grande de la sustancia se puede suministrar a los sitios en el meato inferior y la región inferior del meato medio.

**[0127]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 comprende un único miembro de manguito anular 67 que está dispuesto sobre la unidad de salida 61.

**[0128]** En una realización alternativa, el al menos un miembro de manguito 67 podría comprender una pluralidad de miembros de manguito 67 que están dispuestos sobre la unidad de salida 61.

**[0129]** El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 69 para el suministro de dosis medidas de una sustancia, en esta forma de realización un bote de aerosol para el suministro de volúmenes medidos de un propulsante, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, conteniendo medicamento, o bien como una suspensión o solución, que está conectada de manera fluida a la boquilla 65 para suministrar sustancia de la pieza de nariz 57, en esta forma de realización como una pulverización de aerosol.

**[0130]** En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 69 es una unidad de dosis múltiples para

administrar una pluralidad de dosis medidas de la sustancia. En otra realización, la unidad de suministro de sustancia 69 puede ser una unidad de dosis única para el suministro de una sola dosis medida de sustancia.

**[0131]** La unidad de suministro de sustancia 69 se puede cebar con carácter previo, en esta forma de realización mediante la carga de un elemento resistente, e incluye un mecanismo de liberación accionado por la respiración 71 que, cuando se activa, libera el elemento resistente y acciona la unidad de suministro de sustancia 69 para suministrar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 65.

**[0132]** En esta forma de realización, el mecanismo de disparo 71 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 69 en la generación de un caudal predeterminado a través del canal de suministro 63.

**[0133]** En otra realización, el mecanismo de disparo 71 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de suministro de sustancia 69 en la generación de una presión predeterminada dentro del canal de distribución 63.

**[0134]** En una realización adicional, el mecanismo de disparo 71 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de suministro de sustancia 69 en la generación de cualquiera de una velocidad de flujo predeterminada a través del canal de suministro 63 o una presión predeterminada dentro del canal de distribución 63.

**[0135]** En una realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 69 podría comprender una bomba de transporte mecánico, en particular una bomba de suministro de líquido o una bomba de suministro de polvo, que proporciona dosis medidas de una sustancia en el accionamiento del mismo.

**[0136]** En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 69 podría comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis medidas de una sustancia, como un polvo seco, en el accionamiento del mismo.

**[0137]** En otra realización alternativa, la unidad de suministro de sustancia 69 podría comprender un nebulizador que suministra dosis medidas de una sustancia, como un pulverizador de aerosol, en el accionamiento del mismo.

**[0138]** El funcionamiento del dispositivo de suministro ahora se describirá con referencia a las Figuras 24 a 26 de los dibujos adjuntos.

**[0139]** Haciendo referencia a la Figura 24, la pieza de nariz 57 primero se inserta en una de las cavidades nasales de un sujeto hasta que el miembro de guía 60 se apoya en las fosas nasales de la fosa nasal, en cuyo punto el extremo distal de la unidad de salida 61 se extiende alrededor de 2 cm en la cavidad nasal del sujeto, y la boquilla 59 es agarrada en los labios del sujeto.

**[0140]** El sujeto entonces comienza a exhalar a través de la boquilla 59, cuya exhalación actúa para cerrar el velo orofaríngeo del sujeto y conducir un flujo de aire a través del canal de suministro 63 de la unidad de salida 61, con el flujo de aire que pasa por la cavidad nasal, alrededor del margen posterior del tabique nasal y fuera de la otra cavidad nasal, consiguiendo de esta manera un flujo de aire bidireccional a través de la vía aérea nasal del sujeto. La exhalación a través de la boquilla 59 actúa para desarrollar una presión en el canal de suministro 63, que actúa la presión para inflar 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 para expandir la válvula nasal en la cavidad nasal, precintan el canal de distribución 63 a la pared interna de la cavidad nasal, y la posición de la unidad de salida 61 en relación a la cavidad nasal del sujeto. Como se observará en la Figura 25, la unidad de salida 61 se ve obligada a adoptar la posición requerida por el al menos un miembro de manguito 67, en esta forma de realización como acomodada por la flexión de la unidad de salida 61.

**[0141]** En esta forma de realización, cuando la velocidad de flujo desarrollada a través del canal de suministro 63 alcanza un valor preestablecido, el mecanismo de liberación 71 se activa para accionar la unidad de suministro de sustancia 69 para suministrar una dosis medida de una sustancia para la boquilla 65 y en la cavidad nasal del sujeto. En la realización alternativa, el mecanismo de liberación 71 podría ser activado en la generación de una presión predeterminada en el canal de suministro 63.

**[0142]** Después de la exhalación, la presión en el canal de suministro 63 se disminuye y el al menos un miembro de manguito 67 se desinfla, como se ilustra en la Figura 26, momento en que la boquilla 59 se libera y la pieza de nariz 57 se extrae de la cavidad nasal del sujeto.

**[0143]** En una realización, donde el dispositivo de administración es un dispositivo de dosis única, el dispositivo se puede descartar.

**[0144]** En otra realización, en la que el dispositivo de suministro es un dispositivo multi-dosis, el dispositivo está listo para su uso posterior tras el cebado de la unidad de suministro de sustancias 69. En una realización preferida, en la pieza de nariz 57 es reubicable, la pieza de nariz 57 puede ser sustituida por una nueva pieza de nariz 57.

**[0145]** Las Figuras 27 a 30 ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con una octava realización de la presente invención.

**[0146]** El dispositivo de administración de esta forma de realización es muy similar al dispositivo de suministro de la forma de realización séptima descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar la duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán las diferencias en detalle, con signos de referencia similares designando partes similares.

**[0147]** El dispositivo de administración de esta forma de realización difiere de la de la séptima realización descrita anteriormente sólo en la configuración de la unidad de salida 61 y el al menos un miembro de manguito 67.

**[0148]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 está configurado de tal manera 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 se puede configurar para dirigir la unidad de salida 61 en cualquier región del meato medio y la región inferior del meato superior, con lo cual la sustancia puede ser dirigido, en particular, en la concha nasal media, el infundíbulo del seno y los orificios de los senos paranasales.

**[0149]** El meato medio es la región de la cavidad nasal situada debajo y lateral a la concha nasal media, con el infundíbulo del seno y el orificio sinusal representa los sitios de las principales patologías en muchas enfermedades muy comunes, tales como sinusitis crónica, que afectan alrededor de 10 a 15% de la población y ningún tratamiento ha sido aprobado por la FDA, y la poliposis nasal. El único tratamiento conocido de estas condiciones es la aplicación de gotas durante un procedimiento riguroso y complejo que implica la extensión del cuello grave y la llamada posición "Meca". Como se apreciará, sin embargo, debido al procedimiento complicado y a menudo doloroso, el cumplimiento es muy pobre. Sistemas de pulverización nasales existentes son ineficaces en la sustancia de suministro a esta región de la cavidad nasal.

**[0150]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 incluye lóbulos superior e inferior 74a, 74b los cuales están configurados para que se extiendan en, y por lo tanto obstaculizan, los respectivos de las regiones superior e inferior de la cavidad nasal del sujeto, los lóbulos 74a, 74b actúan para forzar un flujo suministrado a seguir una trayectoria de flujo definido por el meato medio y la región inferior del meato superior. El logro de una trayectoria de flujo, junto con una optimización de la distribución de tamaño de partícula, se establece que una fracción mucho más grande de la sustancia puede ser suministrada a sitios en el meato medio y la región inferior del meato medio.

**[0151]** El funcionamiento del dispositivo de suministro es el mismo que para la séptima realización descrita anteriormente.

**[0152]** Las Figuras 31 a 34 ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con la novena realización de la presente invención.

**[0153]** El dispositivo de administración de esta forma de realización es muy similar al dispositivo de suministro de la forma de realización séptima descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar la duplicación innecesaria de la descripción, solamente se describirán las diferencias en detalle, con signos de referencia similares designando partes similares.

**[0154]** El dispositivo de administración de esta forma de realización difiere de la séptima realización descrita anteriormente sólo en la configuración de la unidad de salida 61 y el al menos un miembro de manguito 67.

**[0155]** En esta forma de realización, el al menos un miembro de manguito 67 está configurado de tal manera que, cuando se inserta en la cavidad nasal del sujeto, la unidad de salida 61 se dirige a una región superior de la cavidad nasal del sujeto. En una realización preferida, el al menos un miembro de manguito 67 se puede configurar para dirigir la unidad de salida 61 en cualquier región del meato superior, y, en particular, permiten la orientación de la concha nasal superior y la región olfativa.

**[0156]** La región olfativa se encuentra en la región superior de la cavidad nasal y típicamente tiene un área de superficie de aproximadamente 4 a 6 cm<sup>2</sup>. La región olfativa representa la única región en la que es posible eludir la barrera sangre-cerebro (BBB) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro. Dicho suministro es necesario para permitir un tratamiento eficaz de las enfermedades neurológicas, tal como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, enfermedades psiquiátricas y las infecciones intracerebrales.

**[0157]** La región olfativa se alcanza a través de pasajes estrechos en forma de ranura y el suministro de sustancia a esta región no es posible mediante el uso de los sistemas de suministro nasal existentes.

**[0158]** En los sistemas de pulverización nasal existentes, sustancialmente todas las partículas son demasiado

grandes para pasar a través de los pasajes en comunicación con la región olfativa. En efecto, este tipo de sistemas de pulverización están diseñados específicamente para proporcionar partículas que tienen un diámetro medio mayor que 10  $\mu\text{m}$  con el fin de cumplir con los requisitos de la FDA que requieren que la fracción máxima de partículas que tengan un diámetro medio de menos de 10  $\mu\text{m}$  sea 5% de la fracción total. La razón para este requisito es que, cuando el velo no esté cerrado, como sería el caso en el que un sujeto inhala por la nariz como se prescribe para el suministro, partículas que tienen un diámetro medio de menos de 10  $\mu\text{m}$  podrían escapar de la cavidad nasal y estar inhalado en los pulmones.

**[0159]** Además, en los sistemas de pulverización nasal existentes, la velocidad de flujo de partículas suministradas en la cavidad nasal es demasiado grande para permitir el suministro a través de los pasajes que comunican con la región olfativa.

**[0160]** Además, la inhalación por un sujeto durante el suministro hace que las partículas que se puedan extraer en las regiones inferiores y medias de la cavidad nasal, donde la resistencia de flujo es la más baja, con sólo una fracción mínima, en su caso, de las partículas a ser suministradas a la región olfativa.

**[0161]** En esta forma de realización, asegurando el cierre del velo en el suministro y la optimización la distribución del tamaño de partícula de manera que incluya una mayor fracción de partículas más pequeñas, teniendo por lo general un tamaño de partícula inferior a 10  $\mu\text{m}$ , y las condiciones de suministro aerodinámicas, el dispositivo de suministro prevé el suministro efectivo de la sustancia a la región olfativa. Tal régimen de suministro no ha sido previamente conocido, y ha sido reconocido por el presente solicitante que proporciona un dispositivo de suministro mejorado y método de suministro.

**[0162]** En esta forma de realización, el al menos un lóbulo 74 del al menos un miembro del manguito 67 está configurado tal que se extienden en, y por lo tanto obstruyen, una región inferior de la cavidad nasal del sujeto, el al menos un lóbulo 74 que actúa para obligar un flujo suministrado 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 de tamaño de partícula, establece que una fracción mucho más grande de la sustancia se pueda enviar a los sitios en el meato superior y, en particular, a la región olfativa.

**[0163]** El funcionamiento del dispositivo de suministro es el mismo que para la séptima realización descrita anteriormente.

**[0164]** Las Figuras 35 a 39 ilustran el dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con la décima realización de la presente invención.

**[0165]** El dispositivo de administración comprende una carcasa 75, una pieza de nariz 77 para el montaje en una cavidad nasal de un sujeto, y una boquilla 79 a través de la cual el sujeto exhala para accionar el dispositivo de suministro.

**[0166]** La pieza de nariz 77 comprende un miembro de manguito 80, en esta forma de realización un elemento tronco-cónico, mediante el posicionamiento de la pieza de nariz 77 en la cavidad nasal del sujeto y proporciona un recinto estanco a los fluidos, y una unidad de salida 81 para el suministro de la sustancia en la vía aérea nasal del sujeto.

**[0167]** En esta forma de realización la unidad de salida 81 comprende una boquilla 82 desde la que la sustancia se suministra en la cavidad nasal del sujeto, y un canal de suministro 83 a través del cual un flujo de gas, separado de la respiración de exhalación del sujeto, se suministró para interactuar con la sustancia liberada de la boquilla 82. Esta configuración, en la interacción con la sustancia y la alteración de las características de la sustancia suministrada, ventajosamente permite el suministro mejorado de la sustancia.

**[0168]** En esta forma de realización, la boquilla 82 está configurada para proporcionar una pulverización de aerosol. En una forma de realización alternativa, para el suministro de un líquido, la boquilla 82 podría ser configurada para suministrar un chorro de líquido tal como una columna de líquido.

**[0169]** En esta forma de realización, la boquilla 82 está dispuesta en el canal de suministro 83 coaxialmente con el mismo. En esta forma de realización, el canal de suministro 83 es un canal anular que rodea la boquilla 82 tal como para definir un flujo de gas anular que interactúa con la sustancia liberada de la boquilla 82.

**[0170]** El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de sustancia 85 que está conectada de manera fluida a la boquilla 82 para suministrar una dosis medida de una sustancia en el accionamiento del mismo. En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 85 comprende una bomba mecánica para suministrar una dosis medida de una sustancia en el accionamiento del mismo.

**[0171]** El dispositivo de administración comprende además una unidad de suministro de gas 87 que está conectada de forma fluida con el canal de suministro 83 para suministrar a su través un flujo de gas. La unidad de suministro de

gas 87 comprende un cilindro 89, un pistón 91 que está dispuesto de forma móvil dentro del cilindro 87 y define una cámara 93 delantera de la misma que contiene un gas, con un volumen de gas contenido, típicamente alrededor de 5 ml, expulsándose de la cámara 93 en accionamiento de la unidad de suministro de gas 87.

5 **[0172]** El dispositivo de administración comprende además una unidad de accionamiento 95 que es accionable para accionar la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87.

10 **[0173]** La unidad de accionamiento 95 comprende un elemento de accionamiento 97, en esta forma de realización un bloque, que está acoplada, aquí comúnmente acoplada, para el cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85 y el pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87 y móvil 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 las posiciones no accionadas y una segunda posición de accionamiento (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 son avanzadas a las posiciones de accionamiento, y un elemento de inclinación de retorno 99, en esta forma de  
15 realización un elemento resistente, particularmente un resorte de compresión, para el retorno del miembro de accionamiento 97 a la posición de reposo.

20 **[0174]** La unidad de accionamiento 95 comprende además un elemento de inclinación de carga 101, en esta forma de realización un elemento resistente, en particular un resorte de compresión, para inclinar el miembro de accionamiento 97 en una dirección de accionamiento cuando está en la posición de reposo, y un miembro de carga 103, en esta forma de realización una palanca, para la carga del elemento de inclinación de carga 101, tal como para inclinar el miembro de accionamiento 97 cuando se está en la posición de reposo con una fuerza de accionamiento. El miembro de carga 103 es movable entre una primera posición, no operativa (como se ilustra en la Figura 35) en la que el elemento de inclinación de carga 101 no se carga de ese modo, y una segunda posición  
25 operativa (como se ilustra en las Figuras 36 a 38) en la que el elemento de inclinación de carga 101, cuando se restringe, carga el miembro impulsor 97 con la fuerza de accionamiento.

30 **[0175]** El dispositivo de administración comprende además un mecanismo de disparo 105 que está configurado normalmente para bloquear el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 en la posición de reposo y libera el mismo en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 79, cuyo miembro impulsor 97, cuando esté cargado por el elemento de inclinación de carga 101, una vez liberado, actúa comúnmente para accionar la unidad de suministro de sustancias 85 y la unidad de suministro de gas 87.

35 **[0176]** En esta forma de realización, el mecanismo de disparo 105 está configurado para provocar el accionamiento de la unidad de accionamiento 95 en la generación de un caudal predeterminado a través de la boquilla 79.

**[0177]** En otra realización, el mecanismo de disparo 105 se puede configurar para producir la actuación de la unidad de accionamiento 95 en la generación de una presión predeterminada dentro de la boquilla 79.

40 **[0178]** En esta forma de realización, el mecanismo de disparo 105 comprende un montaje de unión 107 que incluye elementos primer y segundo de enlace 109, 111, y un elemento de inclinación de enlace 112, en esta forma de realización un elemento resistente, particularmente un resorte de tensión, para inclinar el montaje de unión 107 a una configuración de bloqueo (como se ilustra en las Figuras 35 a 37) en el que el conjunto de articulación 107 actúa para bloquear el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 en la posición de reposo y evitar el  
45 movimiento de la misma cuando se carga por el elemento de inclinación de carga 101.

**[0179]** Uno de los elementos de enlace 109 incluye un pivote 113 alrededor del cual el mismo gira, y los brazos primero y segundo 115, 117. Uno de los brazos 115 se extiende dentro de la boquilla 79 y, cuando el conjunto de articulación 107 está en la configuración de bloqueo, es inclinado 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 boquilla 79 está sustancialmente cerrada, el brazo 115 proporciona de esta manera una aleta que se actúa sobre la respiración de exhalación del sujeto.

50 **[0180]** El otro de los elementos de enlace 111 está acoplado de forma pivotante en un extremo al extremo distal del otro, segundo brazo 117 del primer elemento de enlace 109 y en el otro extremo al miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95; el segundo brazo 117 del primer elemento de enlace 109 posicionándose angularmente en relación con el primer brazo 115 del mismo tal que, cuando el conjunto de articulación 107 está en la configuración de bloqueo, el segundo brazo 117 del primer elemento de enlace 109 y el segundo elemento de enlace 111 forman un ángulo de menos de 180 grados en el lado opuesto al primer brazo 115 del primer elemento de enlace 109, por lo que el segundo brazo 117 del primer elemento de enlace 109 y el segundo elemento de enlace 111 están sobre centrados y apoyan el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 cuando se  
60 carga.

**[0181]** El funcionamiento del dispositivo de suministro ahora se describirá con referencia a las Figuras 36 a 39 de los dibujos adjuntos.

65 **[0182]** En un primer paso, como se ilustra en la Figura 36, el miembro de carga 103 se acciona para inclinar el

elemento de inclinación de carga 101 y cargar el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 con la fuerza de accionamiento.

**[0183]** Haciendo referencia a la Figura 37, la pieza de nariz 77 después se inserta primero en una cavidad nasal de un sujeto hasta que el miembro de manguito 80 se monta en los orificios nasales de la fosa nasal, en cuyo punto el extremo distal de la unidad de salida 81 se extiende alrededor de 2 cm en la cavidad nasal del sujeto, y la pieza de boca 79 es agarrada en los labios del sujeto.

**[0184]** El sujeto después comienza a exhalar a través de la boquilla 79, cuya exhalación actúa para cerrar el velo orofaríngeo del sujeto y conducir un flujo de aire sobre el primer brazo 115 del primer elemento de enlace 109 del montaje de unión 107 que se extiende en la boquilla 79.

**[0185]** Mientras que la velocidad de flujo desarrollada no es suficiente para accionar el mecanismo de disparo 105, el enlace ensamblaje de 107 del mecanismo de disparo 105 actúa para retener el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 en la posición bloqueada, por lo que la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87 no se accionan.

**[0186]** Cuando el caudal desarrollado alcanza un valor pre-determinado, como se ilustra en la Figura 38, la rotación del primer brazo 115 del primer elemento de enlace 109 gira el segundo brazo 117 del primer elemento de enlace 109 a una posición en la que el apoyo proporcionado junto con el segundo elemento de enlace 11 es inestable y colapsa.

**[0187]** Haciendo referencia a la Figura 39, este colapso del conjunto de enlace 107 permite que el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 se mueva por el elemento de carga 101 de desviación a la posición de accionamiento, que acciona el movimiento de la unidad de suministro de sustancia 85 para suministrar una dosis medida de una sustancia a través de la boquilla 82 y la unidad de suministro de gas 87 para suministrar un volumen medido de un gas a través del canal de suministro 83, cuyo flujo de gas interactúa con la sustancia suministrada a modificar las características de la sustancia suministrada, y por lo tanto permitir el suministro mejorado a la vía aérea nasal del sujeto.

**[0188]** Tras el accionamiento, la boquilla 79 se desbloquea y la pieza de nariz 77 se retira de la cavidad nasal del sujeto.

**[0189]** El miembro de carga 103 de la unidad de accionamiento 95 se devuelve a la posición de reposo, y el miembro de accionamiento 97 de la unidad de accionamiento 95 se devuelve 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 hace que el cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85 y el pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87 se devuelvan a las posiciones de reposo.

**[0190]** Tras el regreso del miembro de accionamiento 97 a la posición de reposo, el conjunto de articulación 107 de nuevo adopta la configuración de bloqueo, con el montaje de unión 107 que se mantiene en la configuración de bloqueo por el elemento de inclinación de enlace 113. En esta configuración, el dispositivo de suministro está listo para su uso posterior.

**[0191]** Las Figuras 40 a 45 ilustran el dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con una undécima realización de la presente invención.

**[0192]** El dispositivo de administración de esta forma de realización es muy similar al dispositivo de suministro de la décima realización descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, sólo las diferencias se describirán en detalle, con signos de referencia iguales designando partes similares.

**[0193]** El dispositivo de administración de esta forma de realización difiere de la décima realización descrita anteriormente sólo en la configuración de la unidad de accionamiento 95.

**[0194]** En esta forma de 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 sustancias 85 y la unidad de suministro de gas 87 en el mismo instante que en la décima realización descrita anteriormente, sino más bien está configurado de tal manera que el accionamiento de la unidad de suministro de gas 87 se inicia antes de la actuación de la unidad de suministro de sustancia 85, en la que un flujo de gas que interactúa se suministra desde el canal de suministro 83 de la unidad de salida 81 antes del suministro de sustancia a partir de la boquilla 82 y a continuación, durante el suministro de sustancia a partir de la boquilla 82 tal como para interactuar con la misma.

**[0195]** En esta forma de realización, el accionamiento retardado de la unidad de suministro de sustancia 85 se consigue mediante la configuración del miembro de accionamiento 97 como para separarse 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 avanzarse a una distancia predeterminada, correspondiente a un período de tiempo predeterminado, antes de actuación común de la unidad de suministro de sustancia 85 y la unidad de suministro de gas 87. En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 85 incluye un elemento de inclinación 119 para el retorno de la unidad de suministro de sustancias 85 a la posición de reposo tras actuación.

Con esta configuración, el intervalo entre actuación 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 ser controlada mediante la alteración de la separación entre el miembro de accionamiento 97 y el cuerpo de la unidad de suministro de sustancia 85.

**[0196]** El funcionamiento del dispositivo de suministro es el mismo que para la décima realización descrita anteriormente.

**[0197]** Las Figuras 46 a 51 ilustran dispositivo de aplicación nasal accionado por respiración de exhalación de acuerdo con una duodécima realización de la presente invención.

**[0198]** El dispositivo de administración de esta forma de realización es muy similar al dispositivo de suministro de la décima realización descrita anteriormente, y por lo tanto, con el fin de evitar una duplicación innecesaria de la descripción, sólo las diferencias se describirán en detalle, con signos de referencia iguales designando partes iguales.

**[0199]** El dispositivo de administración de esta forma de realización difiere de la de la décima realización descrita anteriormente sólo 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 suministro de gas 87.

**[0200]** En esta forma de realización la unidad de salida 81 incluye un segundo canal de suministro 120, aquí un canal anular que está dispuesto coaxialmente sobre el mismo de la boquilla 82, a través del cual se suministra un flujo de aire de una respiración de exhalación de un sujeto, tal como para arrastrar con la sustancia suministrada desde la boquilla 82. En esta forma de realización, el segundo canal de suministro 120 es conectado de forma fluida a la boquilla 79 aguas abajo del mecanismo de disparo, y la boquilla 79 incluye una válvula de liberación de presión que permite el desarrollo de un flujo por encima de la presión de liberación de la válvula de liberación de presión en un flujo, o al menos un flujo suficiente, no puede ser desarrollado a través de la vía aérea nasal del sujeto.

**[0201]** En esta forma de 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 en un solo extremo delantero del cual se extiende una aguja hueca 123 como una extensión de la boquilla 82. La unidad de suministro de sustancia 85 comprende además pistones primero y segundo 124, 125 que contienen un volumen de sustancia y están dispuestos de forma móvil dentro de la cámara 122.

**[0202]** Con esta configuración, el pistón delantero 125 es accionado delantero en la parte posterior, el pistón 124 siendo impulsado delantero, siendo la sustancia contenida entre los pistones 124, 125 sustancialmente incompresible. El pistón delantero 124 es un miembro perforable que está perforado por la aguja 123 de la boquilla 82 al ser accionado en el mismo, con la aguja 123 de la boquilla 82 en comunicación de fluido con la sustancia contenida entre los pistones 124, 125 en la punción del pistón delantero 125.

**[0203]** En esta forma de realización el pistón delantero 125 de la unidad de suministro de sustancia 85 está separada de la aguja 123 de la boquilla 82 en una distancia predeterminada de tal manera que el pistón 91 de la unidad de suministro de gas 87, que acciona el pistón trasero 125 de la unidad de suministro de sustancias 85, que se requiere para ser conducida a una distancia predeterminada antes de que el pistón delantero 125 de la unidad de suministro de sustancia 85 se perfora y la sustancia se administra a través de la boquilla 82. De esta manera, se inicia el accionamiento de la unidad de suministro de gas 87 antes de la actuación de la unidad de suministro de sustancia 85, mediante el cual un flujo de gas que interactúa se suministra desde el canal de suministro 83 de la unidad de salida 81 y antes del suministro de sustancia a partir de la boquilla 82 a continuación, durante el suministro de sustancia a partir de la boquilla 82 tal como para interactuar con el mismo. En esta forma de 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 se puede controlar mediante la alteración del espaciamiento entre el pistón delantero 125 de la unidad de suministro de sustancia 85 y la aguja 123 de la boquilla 82.

**[0204]** El funcionamiento del dispositivo de suministro es el mismo que para la décima realización descrita anteriormente.

**[0205]** Por último, se entenderá que la presente invención se ha descrito en sus realizaciones preferidas y puede modificarse de muchas maneras diferentes sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

**[0206]** En particular, se debe entender que características de cualquiera de las realizaciones se podrían incorporar en cualquier otra de las formas de realización. Por ejemplo, las formas de realización segunda y tercera podrían incorporar características de la primera forma de realización, en particular el al menos un miembro de manguito expandible 27 como en la primera forma de realización.

**[0207]** Además, en realizaciones en las que no se requiere un flujo de gas de arrastre a través de las vías aéreas nasales de los sujetos, las de las formas de realización se pueden modificar para incluir tal flujo de gas. Por ejemplo, la primera forma de realización descrita puede ser modificada de tal manera que la unidad de salida 21 incluye sólo la boquilla 25 y no hay un canal de suministro 23.

**[0208]** En las realizaciones descritas las boquillas están configuradas para ser agarradas en los labios de un sujeto. En realizaciones alternativas las boquillas podrían configurarse para ser agarradas por los dientes de un sujeto y precinto por los labios del sujeto. En formas de realización preferidas las boquillas podrían estar configuradas específicamente para tener una o ambas de una forma o geometría que permite a los dispositivos de suministro para ser agarradas repetidamente en la misma posición, permitiendo de este modo que las piezas de nariz respectivas se inserten de forma fiable en la misma posición en la cavidad nasal.

**[0209]** En realizaciones preferidas, los dispositivos de suministro están configurados para suministrar sustancia a través de una fosa nasal de un sujeto a una presión tal que fluya alrededor del margen posterior del tabique nasal y fuera de la otra fosa nasal del sujeto, consiguiendo de esta manera suministro bidireccional a través de las cavidades nasales, como se describe en el documento WO-A-00/51672. En realizaciones alternativas el dispositivo de suministro podría ser configurado para suministrar la sustancia a una presión reducida que no es suficiente para lograr el suministro bidireccional a través de las cavidades nasales. Tales realizaciones son todavía ventajosas en comparación con los dispositivos de administración conocidos en la prestación para el cierre de velum y siendo capaz de lograr la administración dirigida, particularmente cuando ciertas regiones de la cavidad nasal se obstruyan por los miembros del manguito.

**[0210]** Además, en otra modificación, los dispositivos de suministro podrían incluir dos piezas de nariz, en una realización configurada para el suministro simultáneo a cada una de las cavidades nasales. Tales realizaciones permitirían ventajosamente para la fijación de tres puntos de los dispositivos de administración a través de las piezas de nariz y las piezas de boca.



## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración nasal para el suministro de sustancia a la vía aérea nasal de un sujeto, **caracterizado por:**

una pieza de nariz (77) para su instalación en una ventana de la nariz del sujeto, la pieza de nariz (77) que incluye una salida de primer suministro (82) a través del cual la sustancia está en uso suministrado a la vía aérea nasal del sujeto, y al menos un segundo suministro de salida (83) a través del cual al menos un flujo de gas, independiente a un aliento de exhalación del sujeto, está en uso suministrado a la vía aérea nasal del sujeto;

una unidad de suministro para el suministro de sustancia a través de la primera salida de suministro (82) de la pieza de nariz (77); y

una unidad de suministro de gas (87) para suministrar un flujo de gas a través de la al menos una segunda salida de suministro (83) de la pieza de nariz (77), en la que la unidad de suministro de gas (87) comprende una unidad de bomba de gas para suministro de un flujo de gas, la unidad de bomba de gas que incluye una cámara (93) que contiene un miembro de pistón (91) que es móvil en la cámara (93) para suministrar un flujo de gas desde la cámara (93) a través de al menos una segunda salida de suministro de (83).

2. El dispositivo de administración de la reivindicación 1, en el que al menos una segunda salida de suministro (83) está dispuesta de tal manera que al menos un flujo de gas suministrado interactúa con la sustancia suministrada a través de la primera salida de suministro (82).

3. El dispositivo de administración de la reivindicación 2, en el que el al menos un flujo de gas liberado de al menos una segunda salida de suministro (83) es tal que puede guiar la sustancia suministrada a través de la primera salida de suministro (82).

4. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la al menos una segunda salida de suministro (83) comprende una salida sustancialmente anular.

5. El dispositivo de administración de la reivindicación 4, en la segunda salida de suministro anular (83) está dispuesta alrededor de la primera salida de suministro (82).

6. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además:

un mecanismo de accionamiento para el accionamiento de la unidad de suministro y la unidad de suministro de gas (87) en exhalación por el sujeto.

7. El dispositivo de administración de la reivindicación 6, en el que el mecanismo de accionamiento está configurado para iniciar el accionamiento de la unidad de suministro de gas (87) antes de la unidad de suministro, por el que un flujo de gas se suministra a través de al menos una segunda salida de suministro (83) antes de que la sustancia se suministre a través de la primera salida de suministro (82).

8. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la sustancia comprende un polvo.

9. El dispositivo de administración de la reivindicación 8, en el que la sustancia se suministra como un aerosol en polvo.

10. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la sustancia comprende un líquido.

11. El dispositivo de administración de la reivindicación 10, en el que el líquido es una de una solución o una suspensión.

12. El dispositivo de administración de la reivindicación 10 o 11, donde la sustancia se suministra como un aerosol líquido.

13. El dispositivo de administración de la reivindicación 10 o 11, donde la sustancia se suministra como un chorro de líquido.

14. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que una fracción importante de la distribución del tamaño de partícula está en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ .

15. El dispositivo de administración de la reivindicación 14, en el que una importante fracción de la distribución de tamaño de partícula está en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .
- 5 16. El dispositivo de administración de la reivindicación 15, en el que una importante fracción de la distribución de tamaño de partícula está en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ .
17. El dispositivo de administración de la reivindicación 16, en el que una importante fracción de la distribución de tamaño de partícula está en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ .
- 10 18. El dispositivo de administración de la reivindicación 17, en el que una importante fracción de la distribución de tamaño de partícula está en el intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ .
19. El dispositivo de administración de la reivindicación 18, en el que una importante fracción de la distribución de tamaño de partícula está en el intervalo de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ .
- 15 20. El dispositivo de administración de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la unidad de suministro incluye una unidad de bomba de sustancia para el suministro de un flujo de sustancia a la primera salida de suministro (82), la unidad de bomba de sustancia que incluye una cámara (122) que contiene la sustancia y un miembro de pistón (124) que es movable en la cámara (122) para suministrar un flujo de la sustancia desde la cámara (122) a través de la primera salida de suministro (82).
- 20 21. El dispositivo de administración de la reivindicación 20, en el que la unidad de suministro de gas (87) y la unidad de suministro se forman como una unidad integrada y accionable por una unidad de accionamiento común (95).
- 25 22. El dispositivo de administración de la reivindicación 21, en el que el miembro de pistón (91) de la unidad de suministro de gas (87) está configurado para conducir el elemento de pistón (124) de la unidad de suministro.
- 30 23. El dispositivo de administración de la reivindicación 21, en el que los elementos de pistón (91, 124) de la unidad de suministro de gas (87) y la unidad de suministro está formada integralmente.
24. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, que comprende además:  
35 una unidad de accionamiento (95) para accionar los elementos de pistón (91, 124) de la unidad de suministro de gas (87) y la unidad de suministro para suministrar flujos de gas y sustancia.
25. El dispositivo de administración de la reivindicación 24, en el que la unidad de accionamiento (95) está configurado para accionar miembros de pistón (91, 124) de la unidad de suministro de gas (87) y la unidad de suministro en una sola acción.
- 40 26. El dispositivo de administración de la reivindicación 25, en el que la unidad de accionamiento (95) está configurado tal como, en una sola acción, primero para conducir el miembro de pistón (91) de la unidad de suministro de gas (87) y posteriormente conducir a los elementos de pistón (91, 124) de la unidad de suministro de gas (87) y la unidad de suministro al unísono.
- 45 27. El dispositivo de administración de las reivindicaciones 1 a 26, en el que la unidad de suministro comprende una unidad de bomba de líquido para suministrar una sustancia líquida.
- 50 28. El dispositivo de administración de las reivindicaciones 1 a 26, en el que la unidad de suministro comprende una unidad de bomba de polvo para suministrar una sustancia en polvo.
29. El dispositivo de administración de las reivindicaciones 1 a 28, en el que la primera salida de suministro (82) comprende una salida de la boquilla para la generación de un aerosol.
- 55 30. El dispositivo de administración de la reivindicación 29, en el que el aerosol es un aerosol líquido.
31. El dispositivo de administración de la reivindicación 29, en el que el aerosol es un aerosol de polvo.
- 60 32. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que la primera salida de suministro (82) comprende una salida de la boquilla para generar un chorro.
33. El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la unidad de suministro comprende un nebulizador para suministrar un aerosol.
- 65

**34.** El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la unidad de suministro comprende un bote de aerosol para suministrar un aerosol.

**35.** El dispositivo de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, que comprende además:

una boquilla (79) a través de la cual el sujeto en uso exhala para causar cierre del velo orofaríngeo del sujeto.

**36.** El dispositivo de administración de la reivindicación 35, en el que la pieza de nariz (77) incluye al menos una tercera salida de suministro (120) que está conectada de manera fluida a la boquilla (79) y a través del cual un flujo de aire de una respiración de exhalación del sujeto está en uso suministrado, el flujo de aire suministrado se actúa para arrastrar la sustancia presentada a través de la primera salida de suministro (82).

**37.** El dispositivo de administración de la reivindicación 36, en el que al menos una tercera salida de suministro (120) comprende una salida anular sustancialmente dispuesta alrededor de la primera salida de suministro (82).

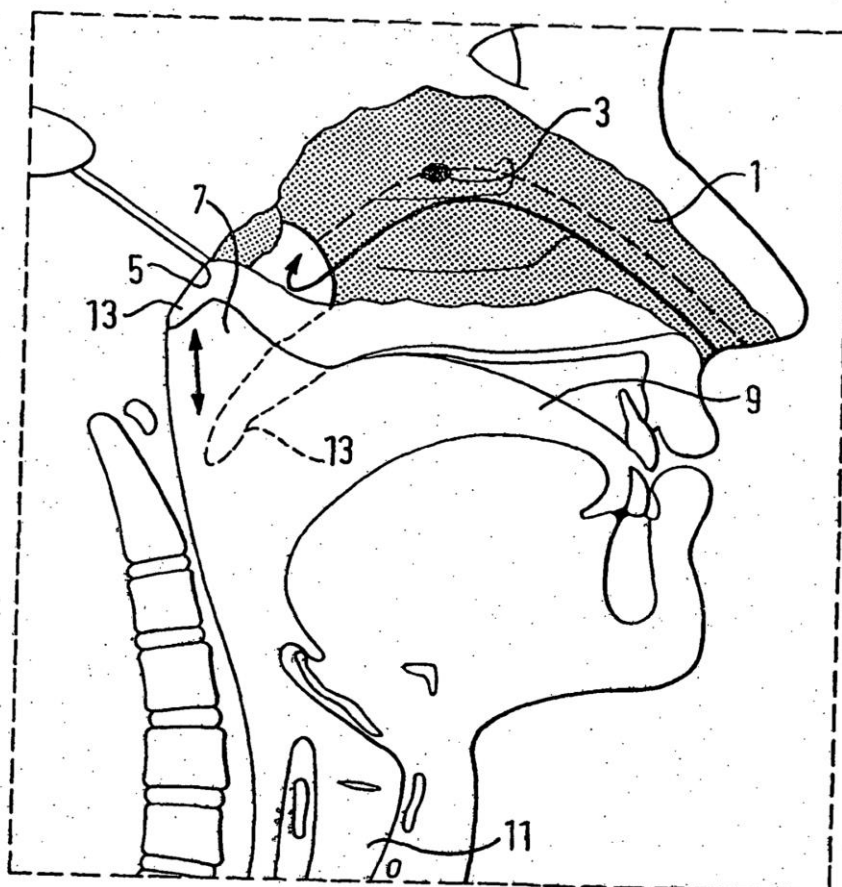
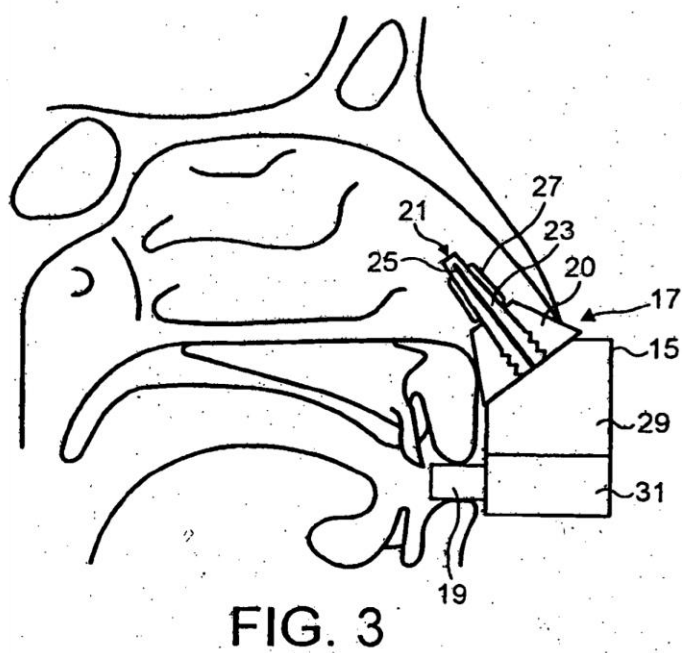
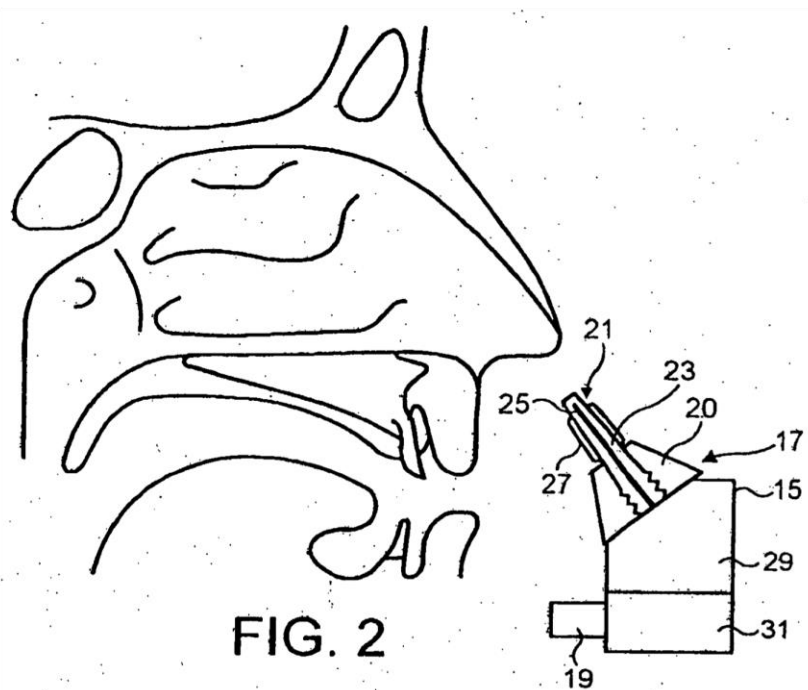
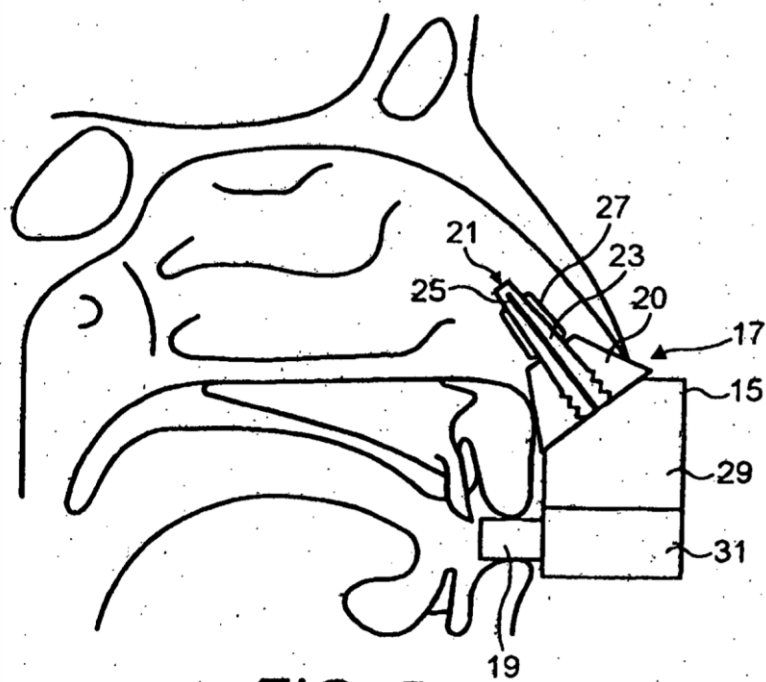
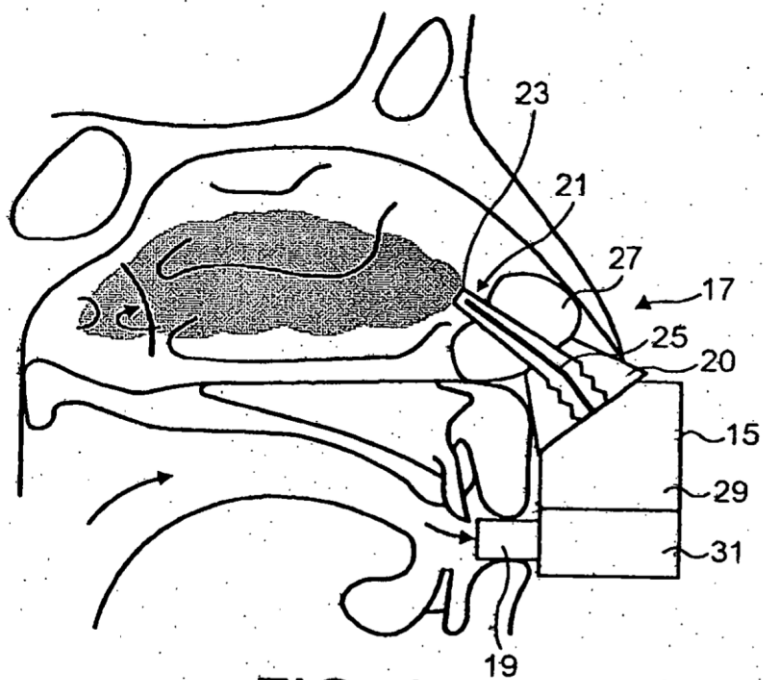
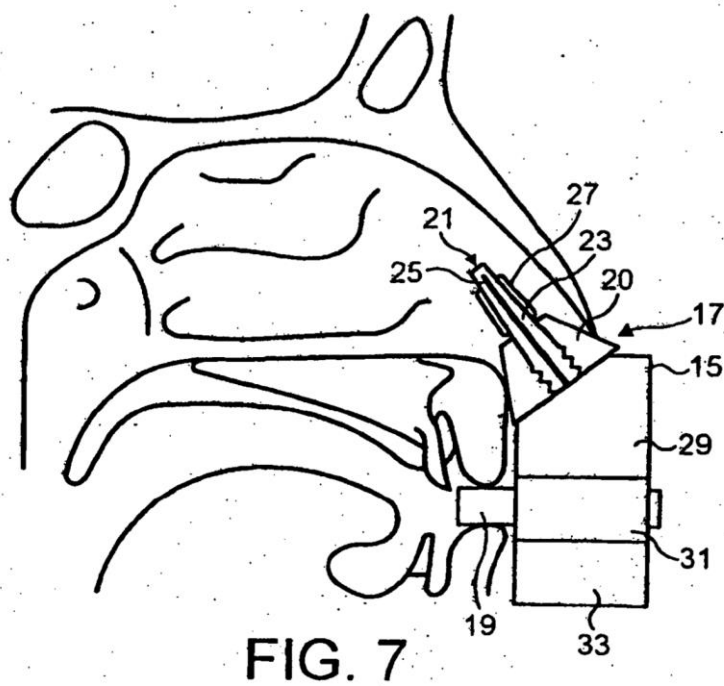
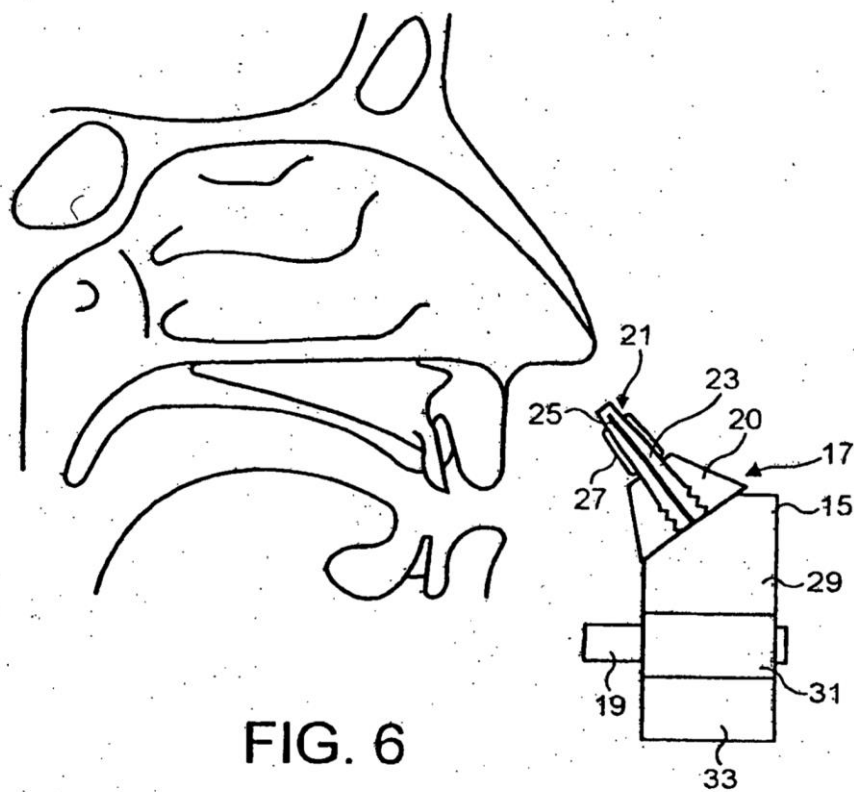


FIG. 1







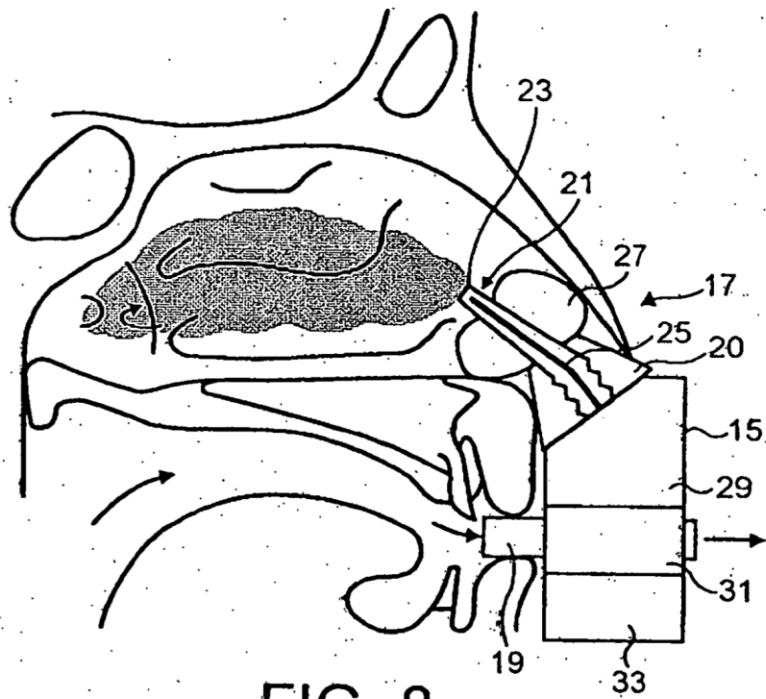


FIG. 8

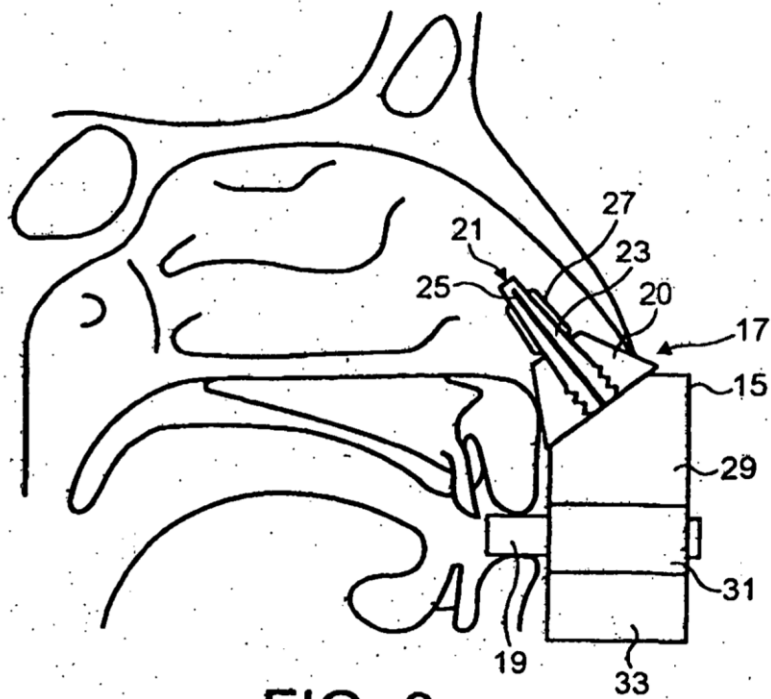


FIG. 9



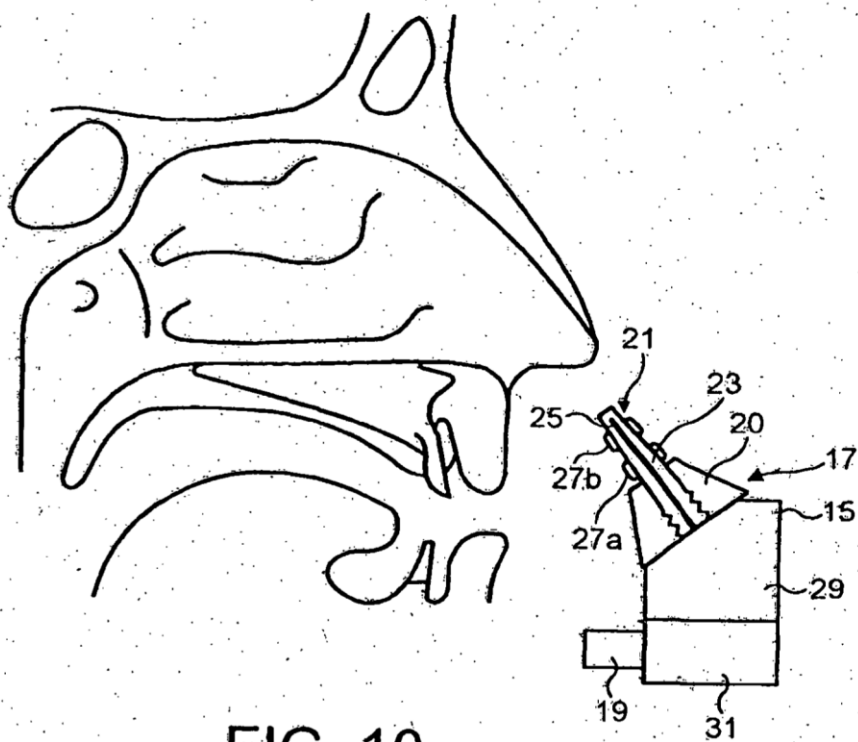


FIG. 10

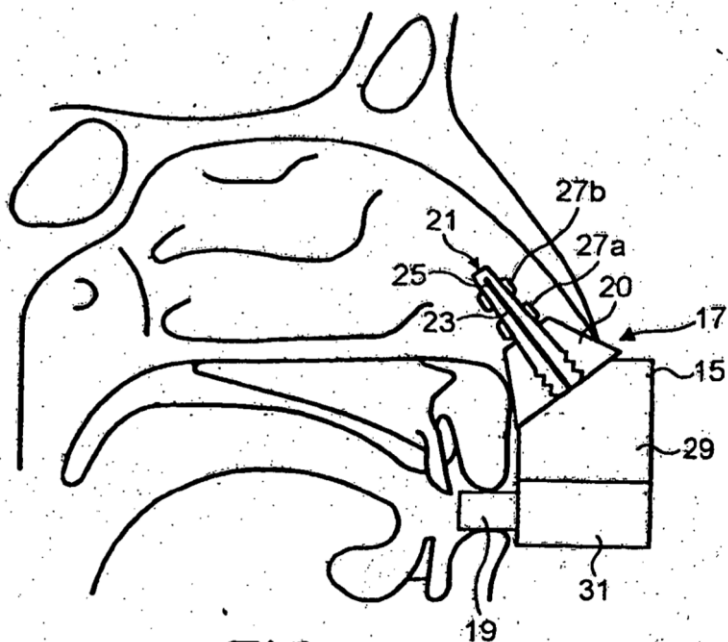


FIG. 11

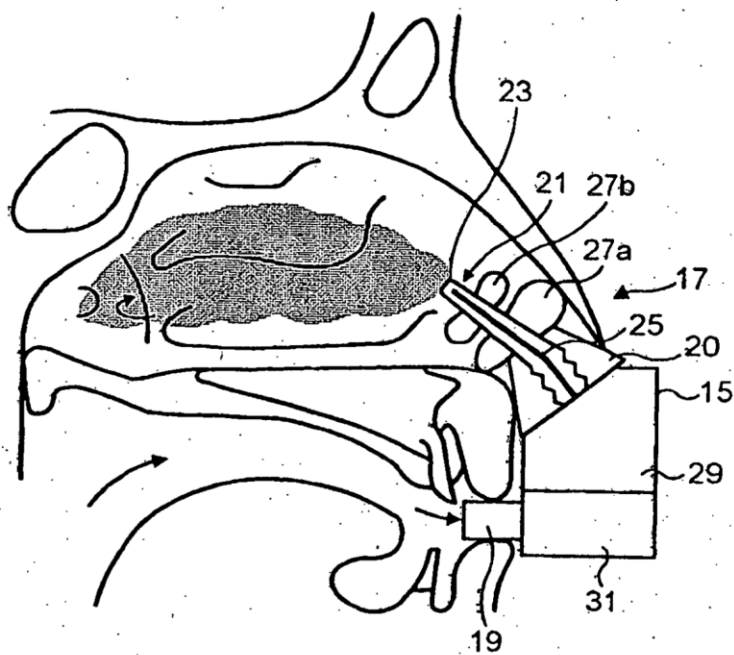


FIG. 12

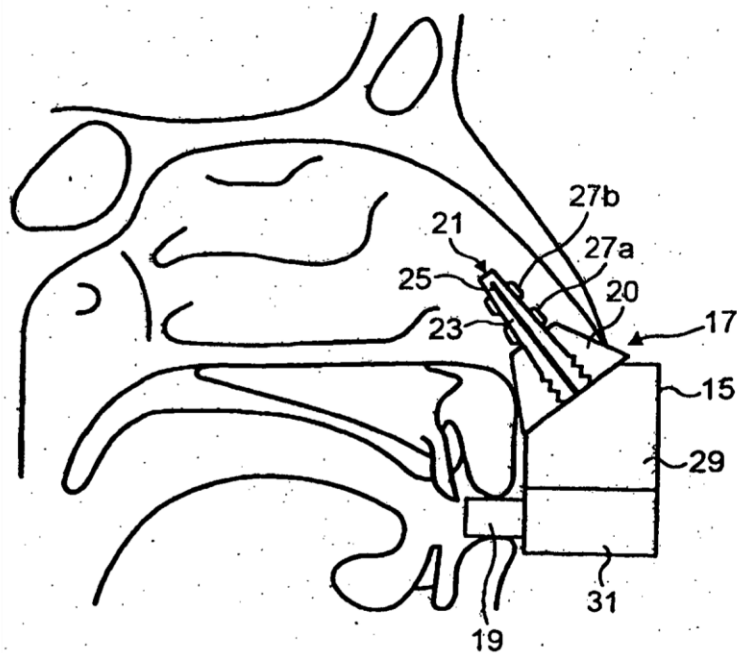


FIG. 13

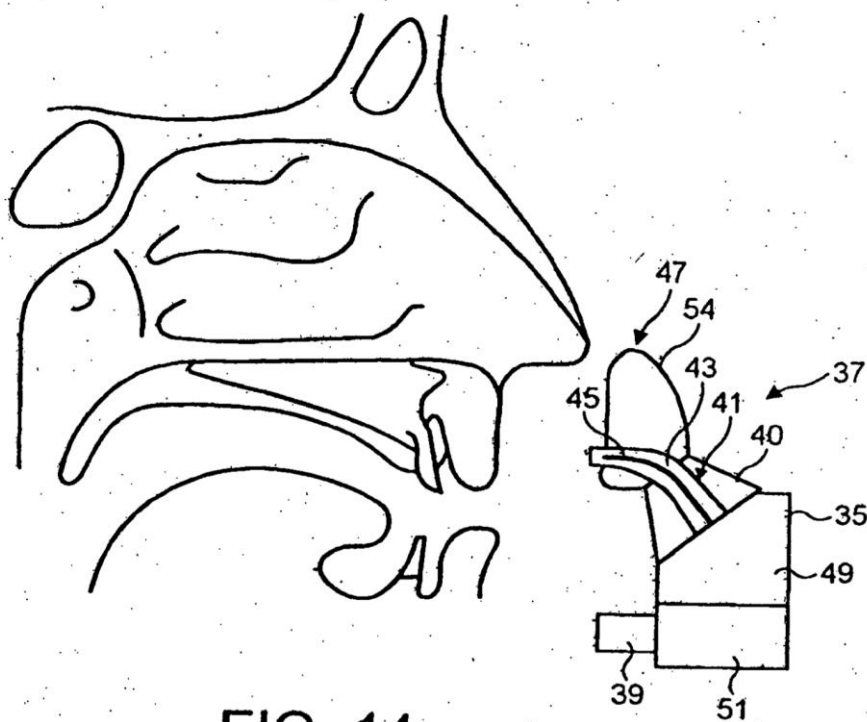


FIG. 14

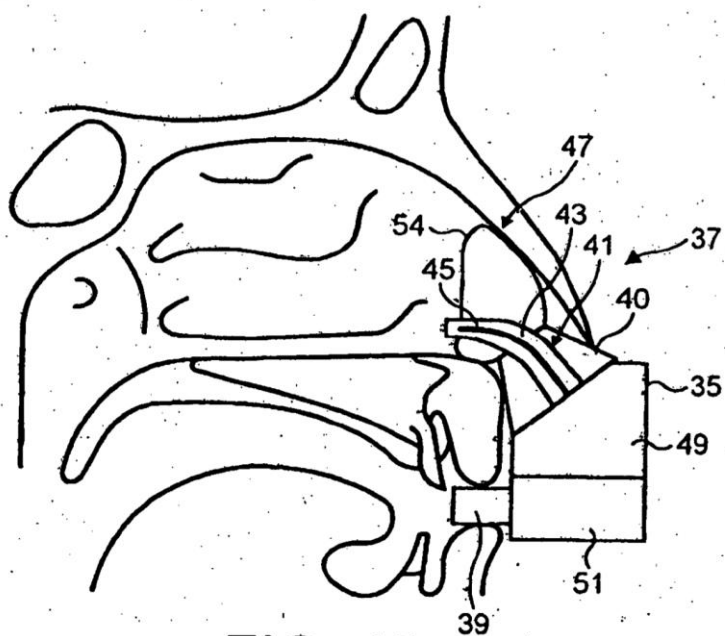
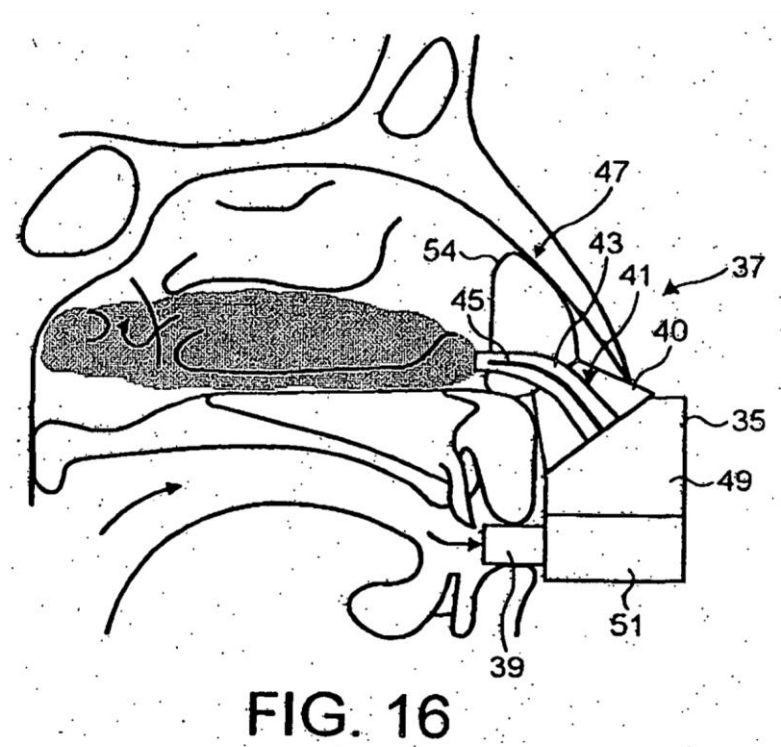


FIG. 15



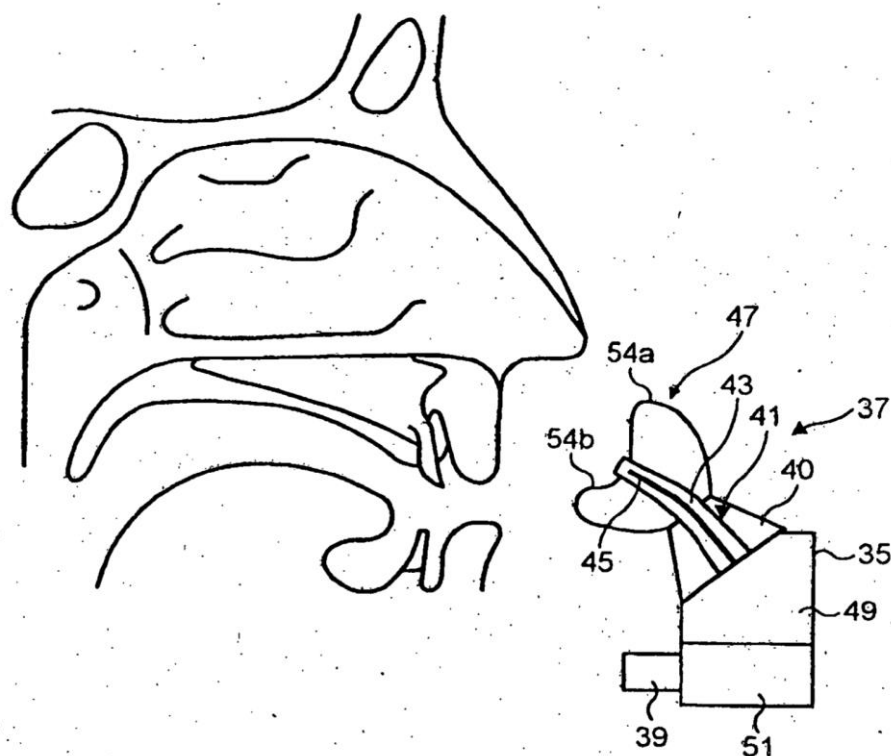


FIG. 17

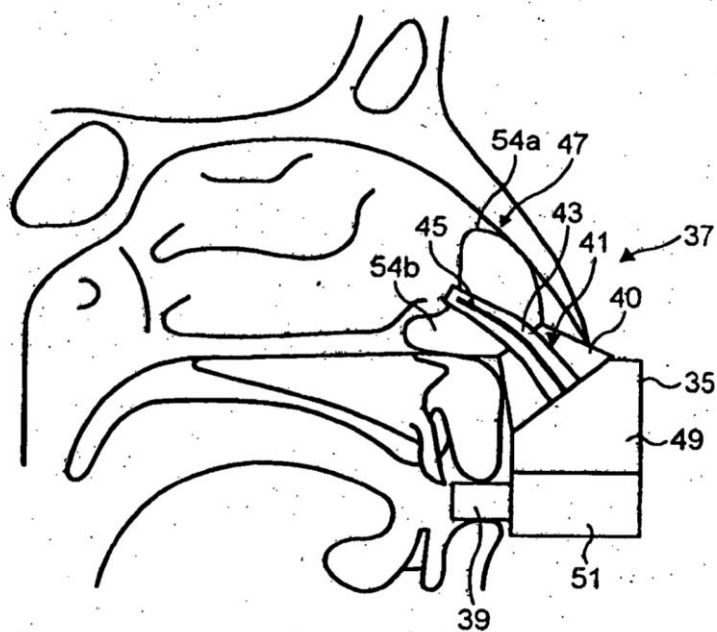
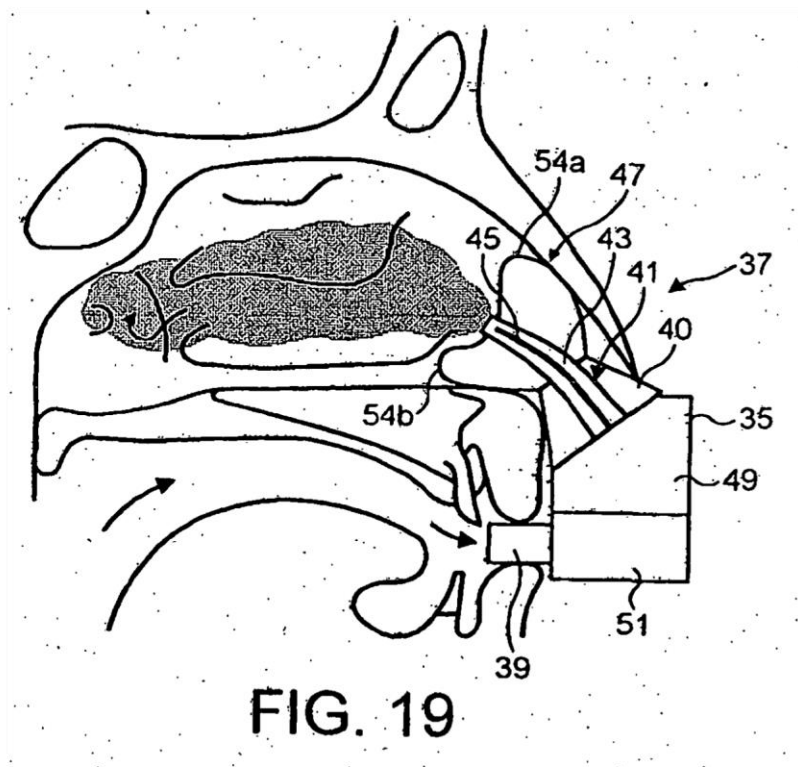


FIG. 18



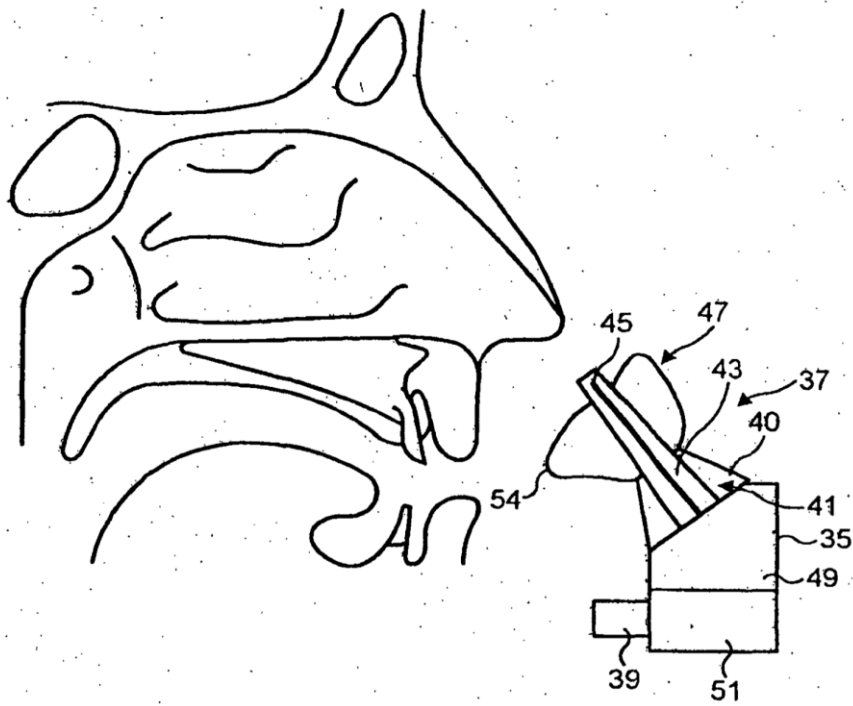


FIG. 20

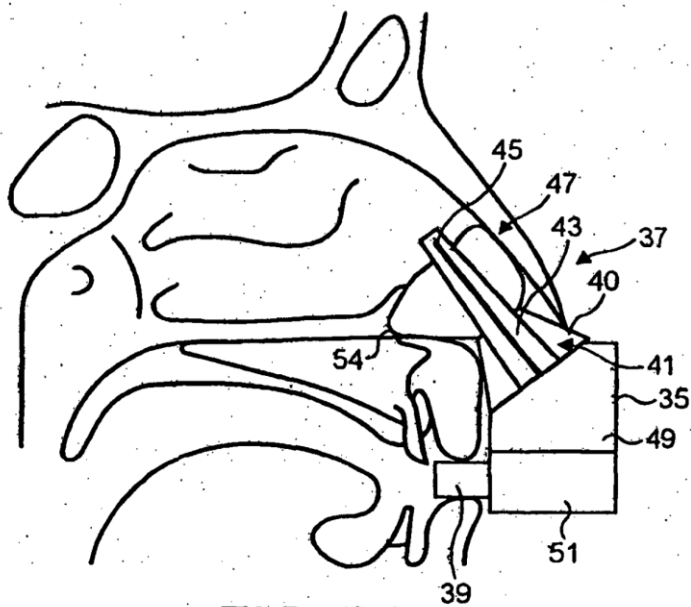
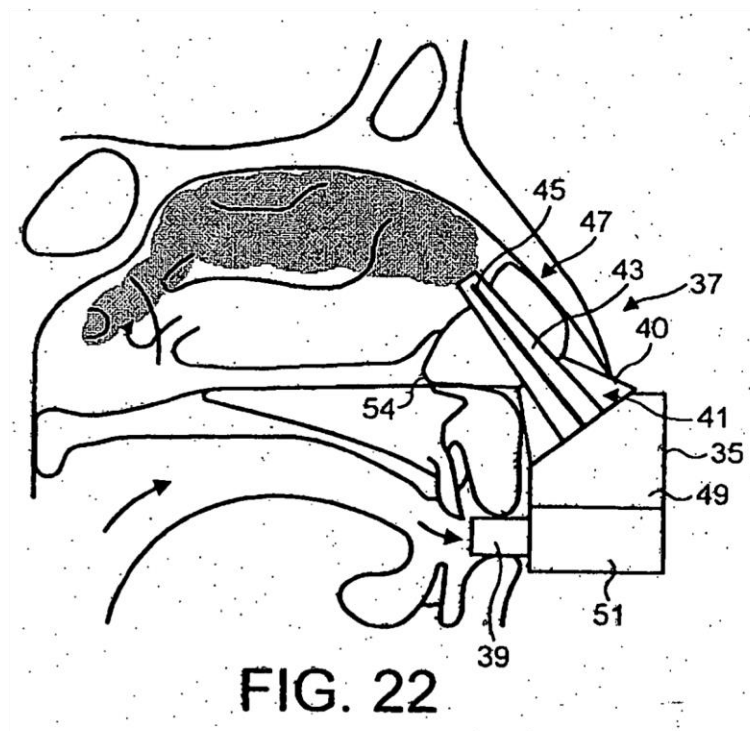
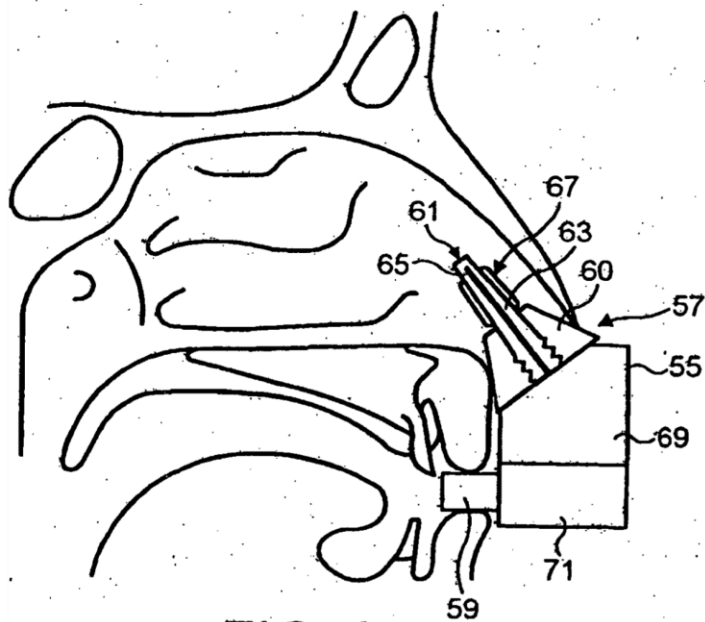
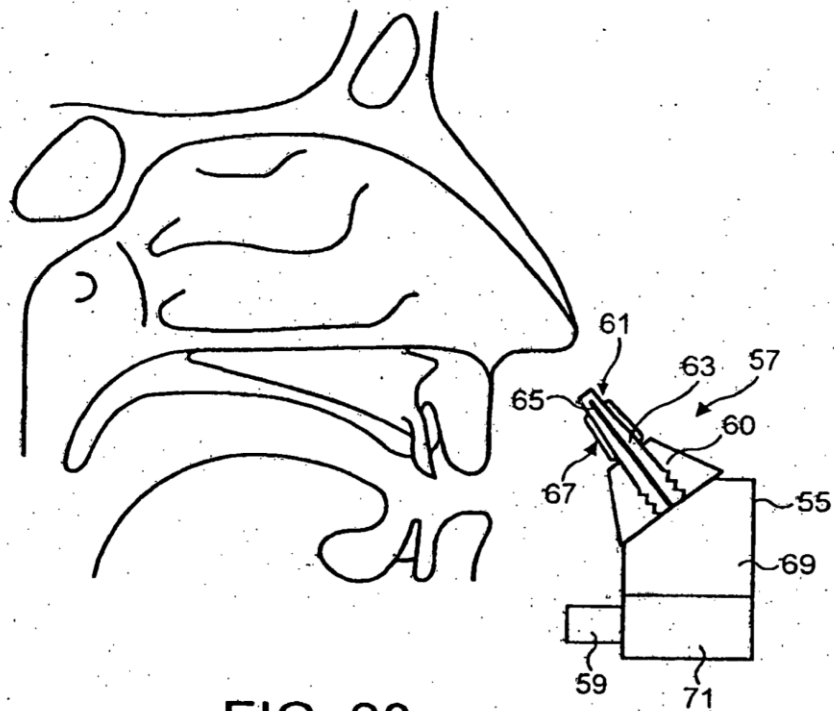


FIG. 21







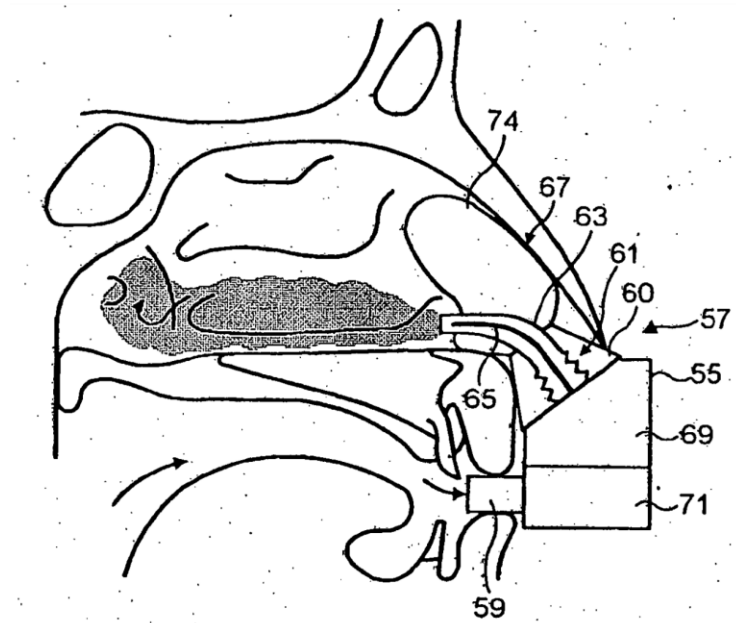


FIG. 25

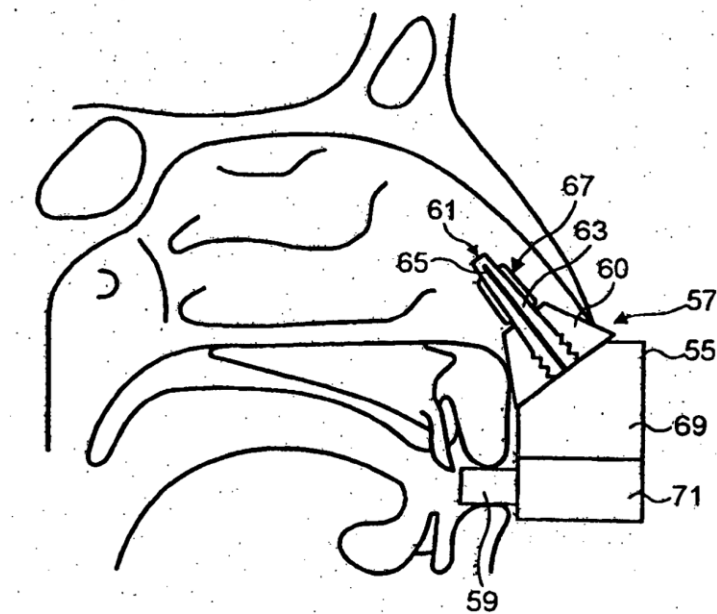
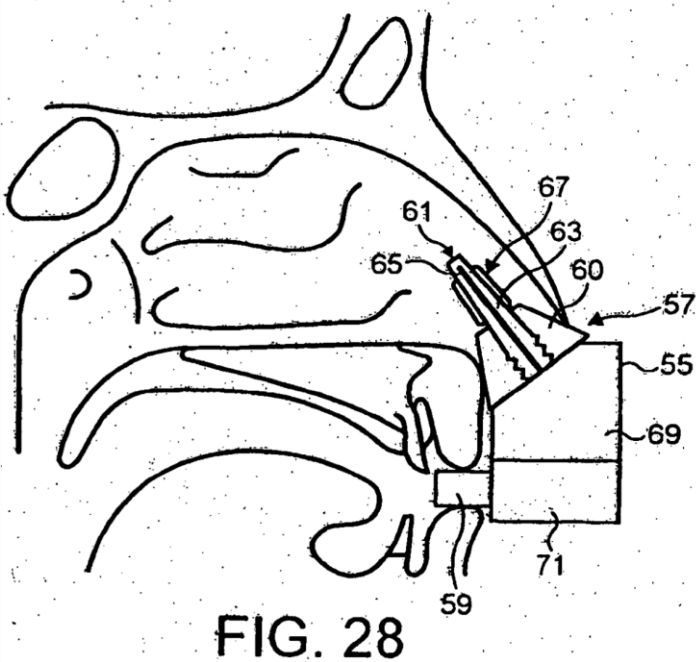
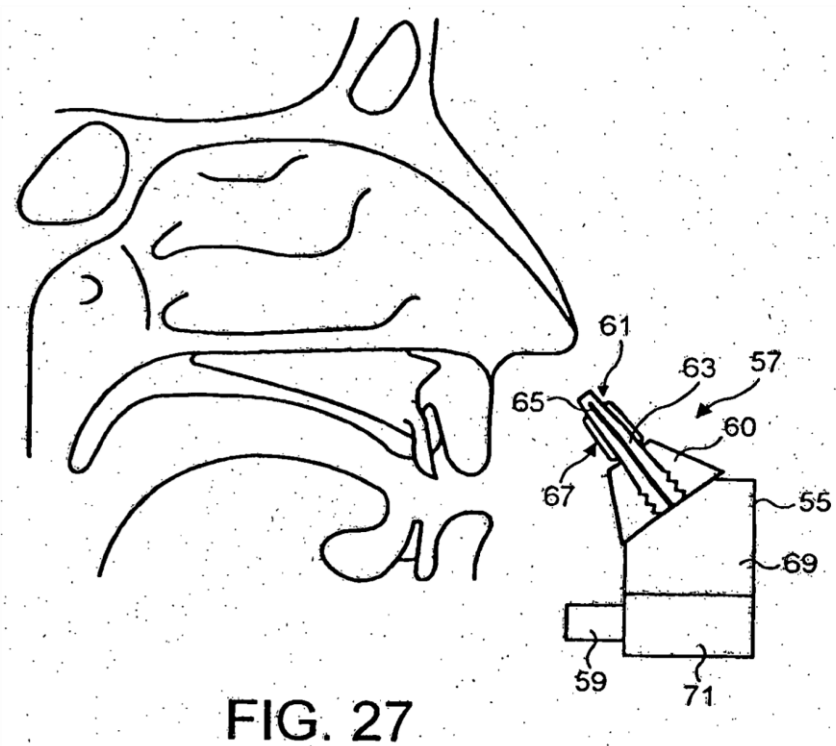
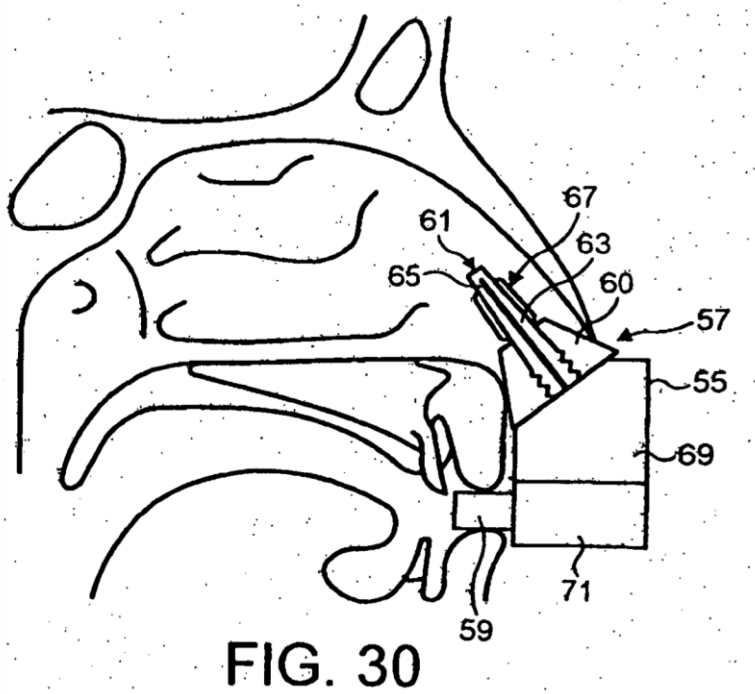
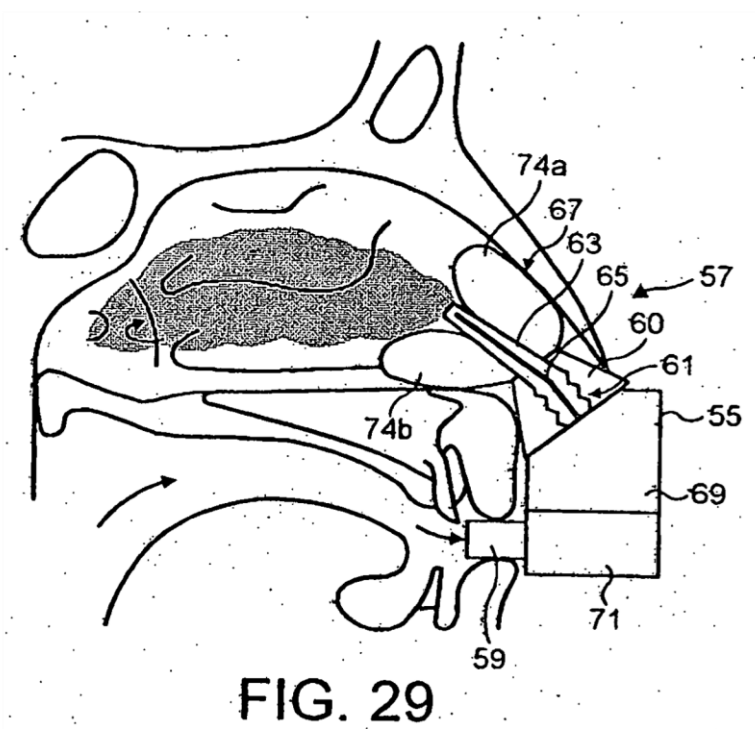


FIG. 26





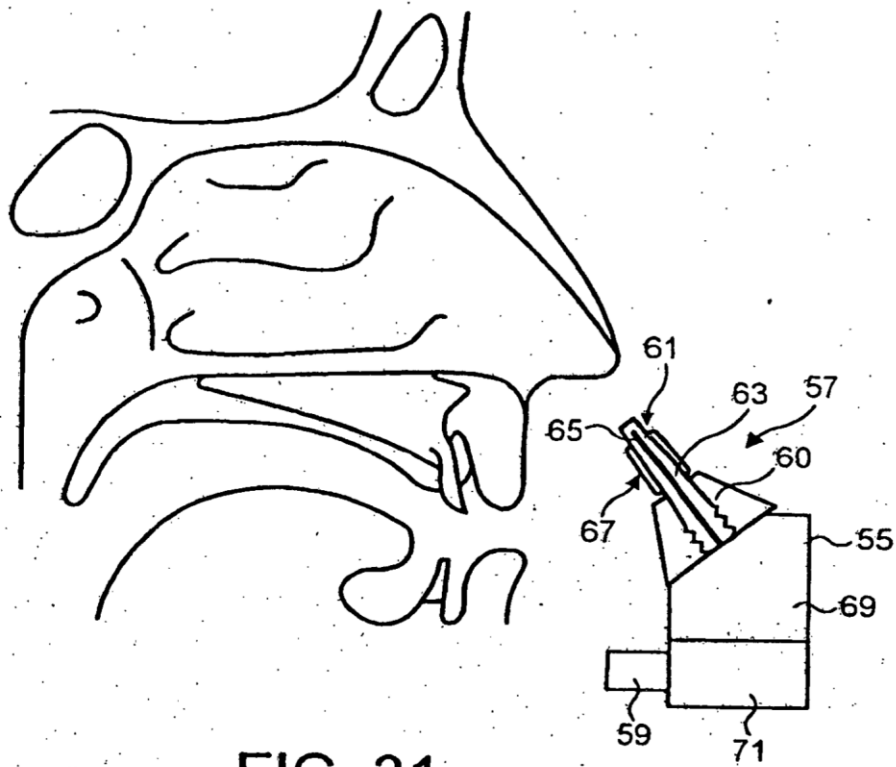


FIG. 31

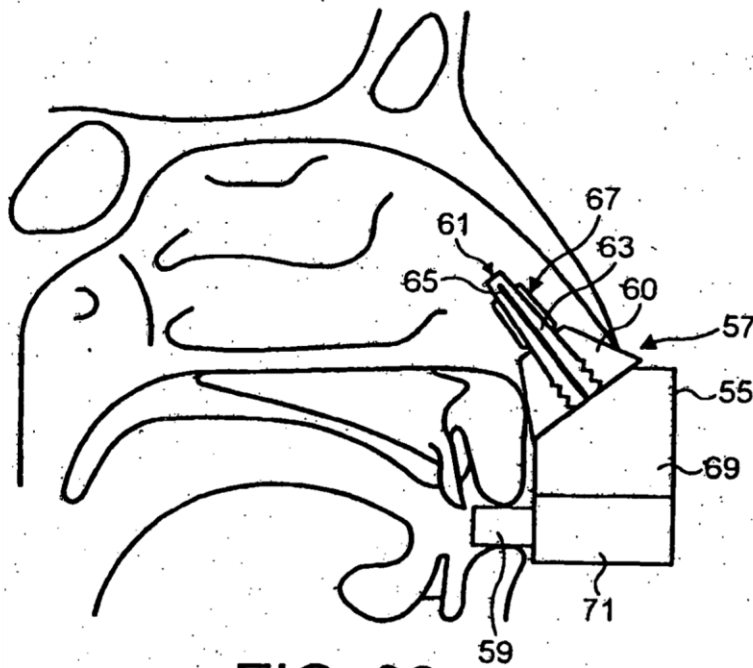


FIG. 32

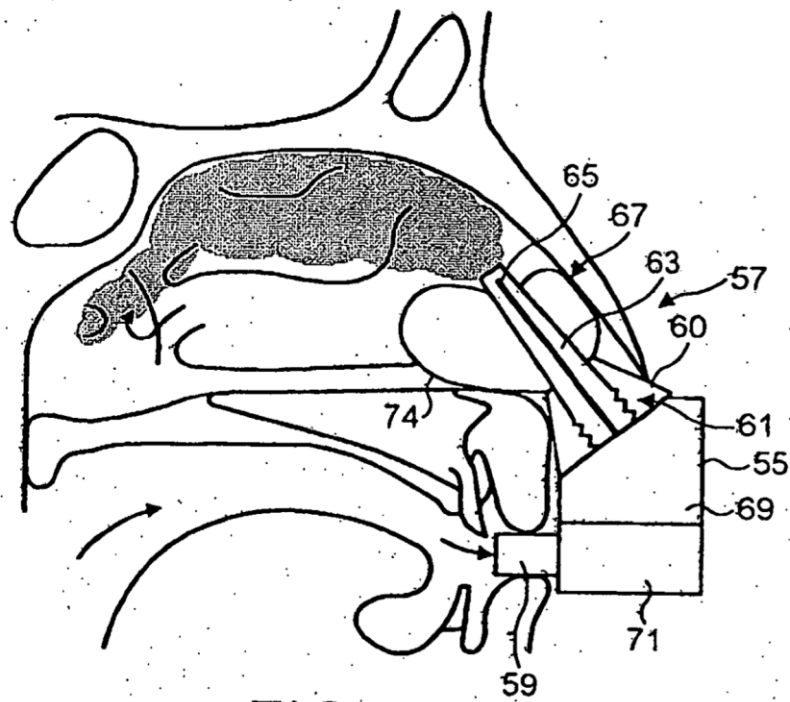


FIG. 33

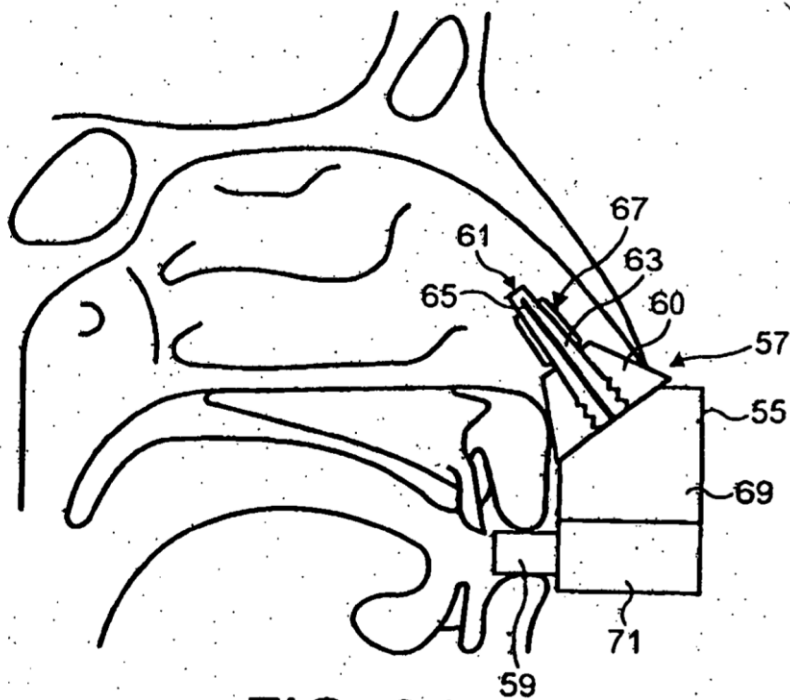
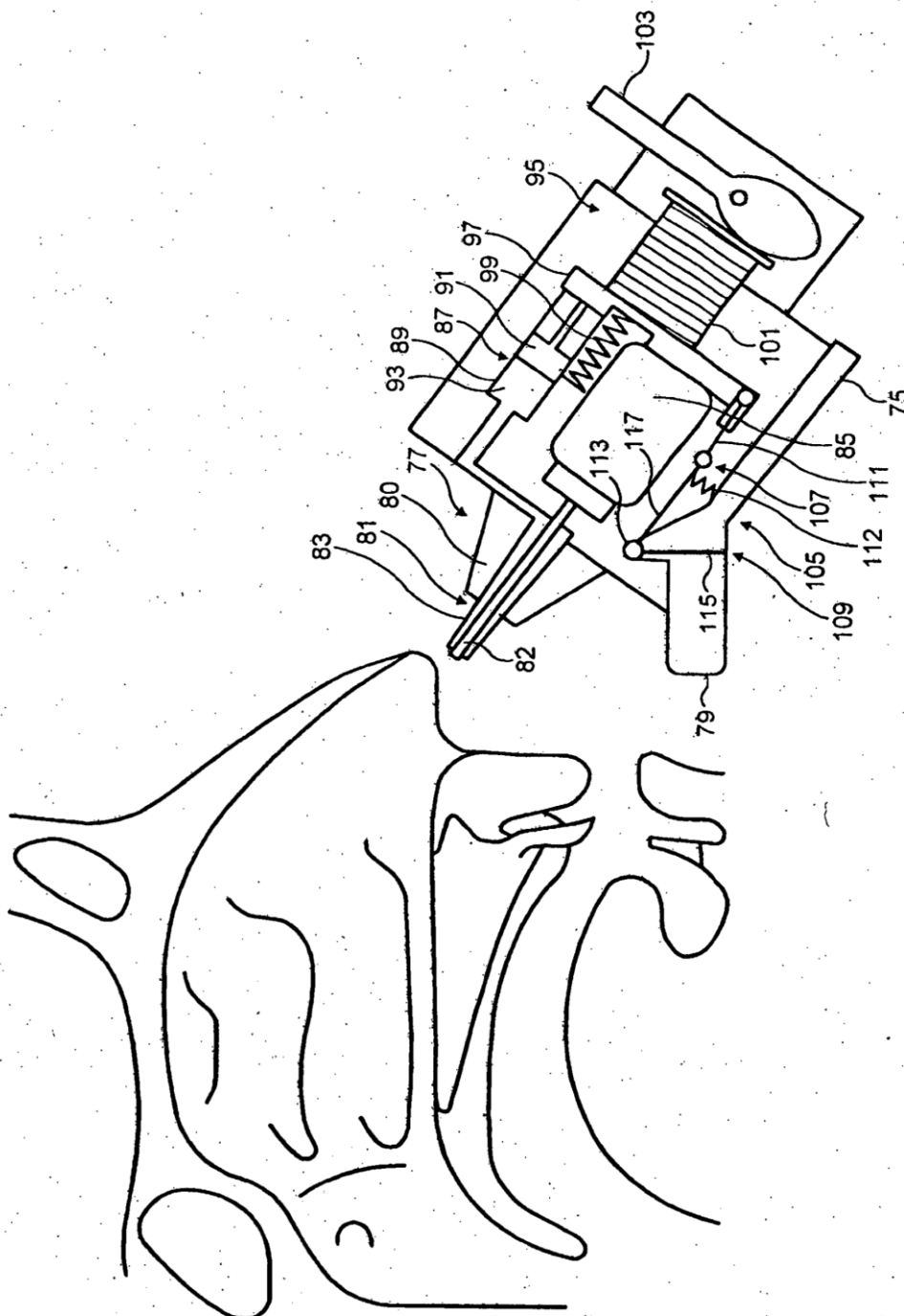


FIG. 34



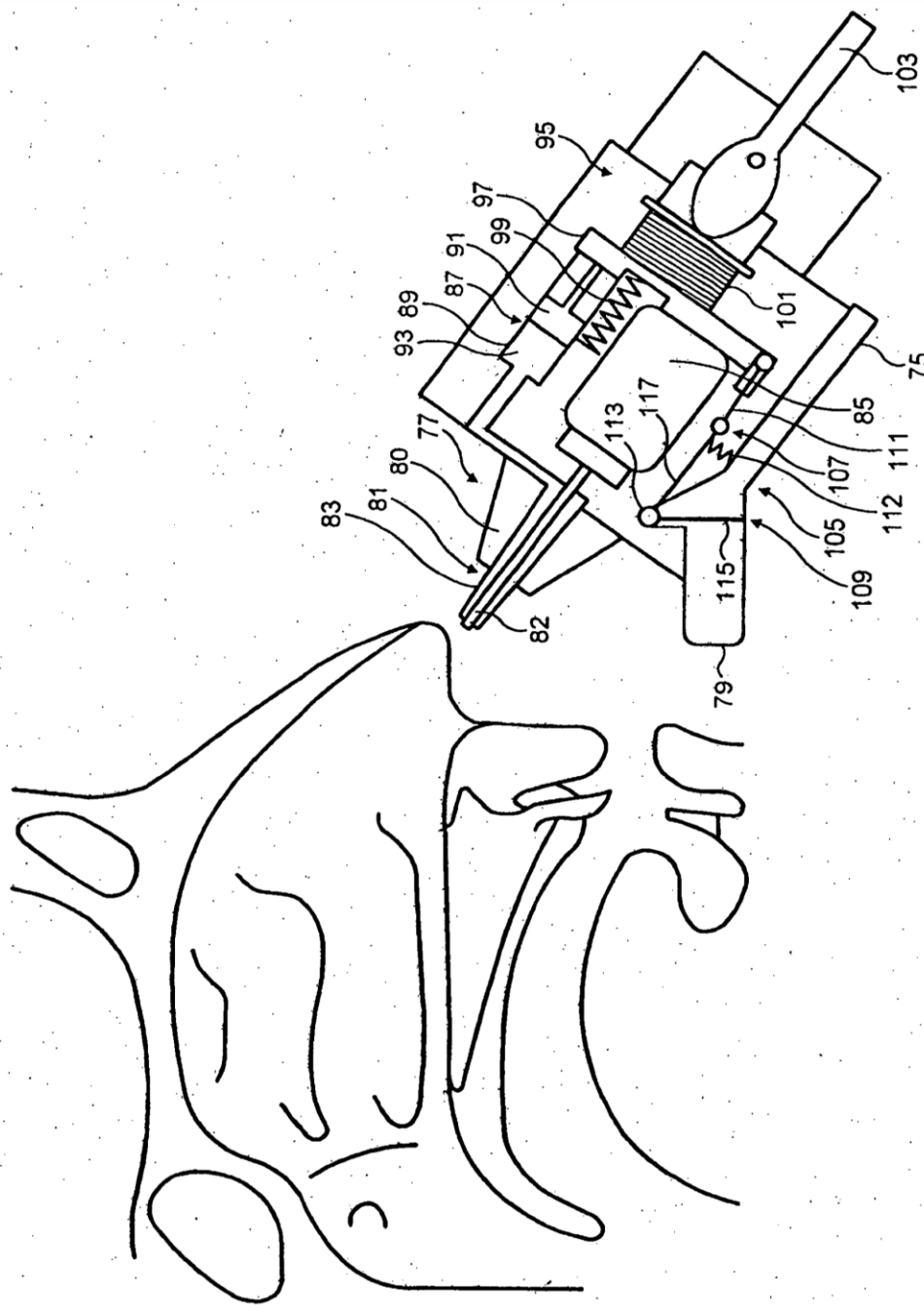


FIG. 36



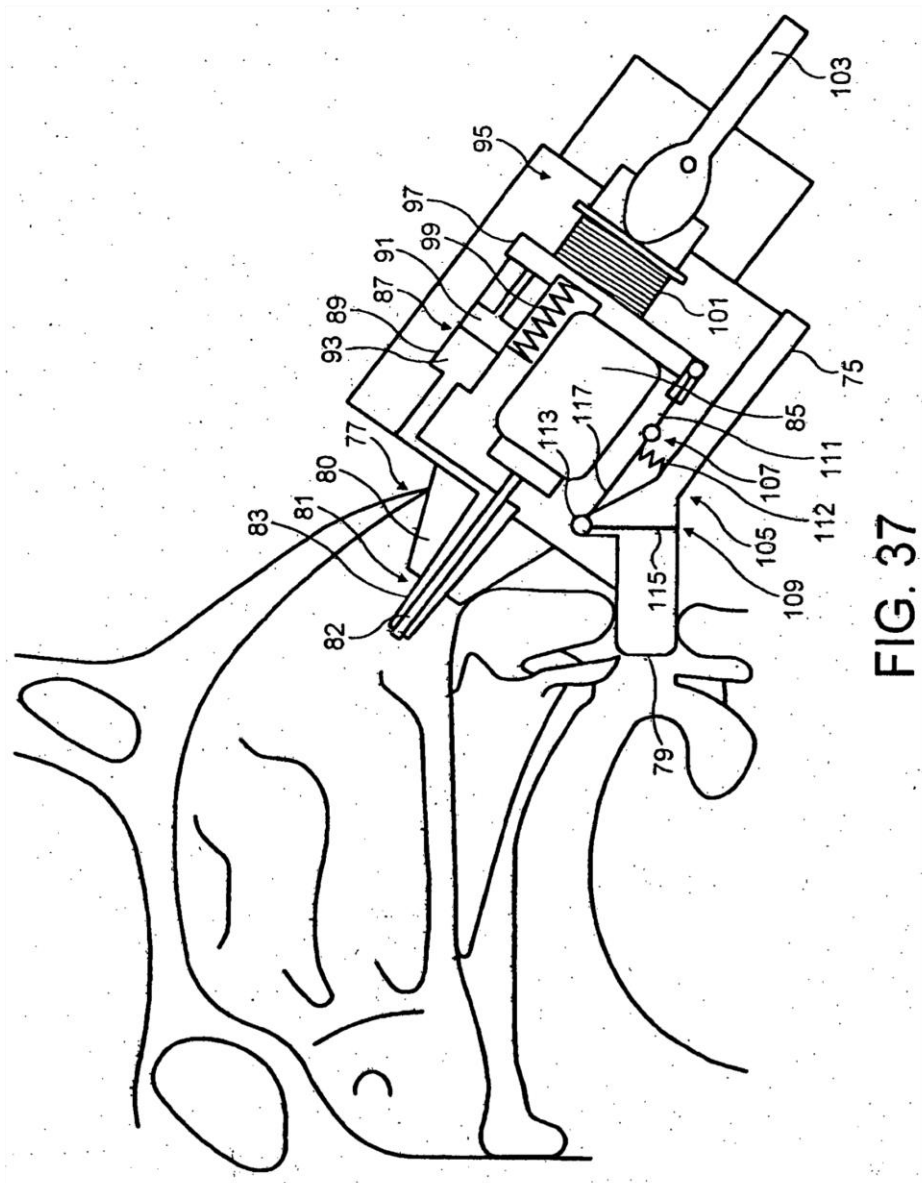
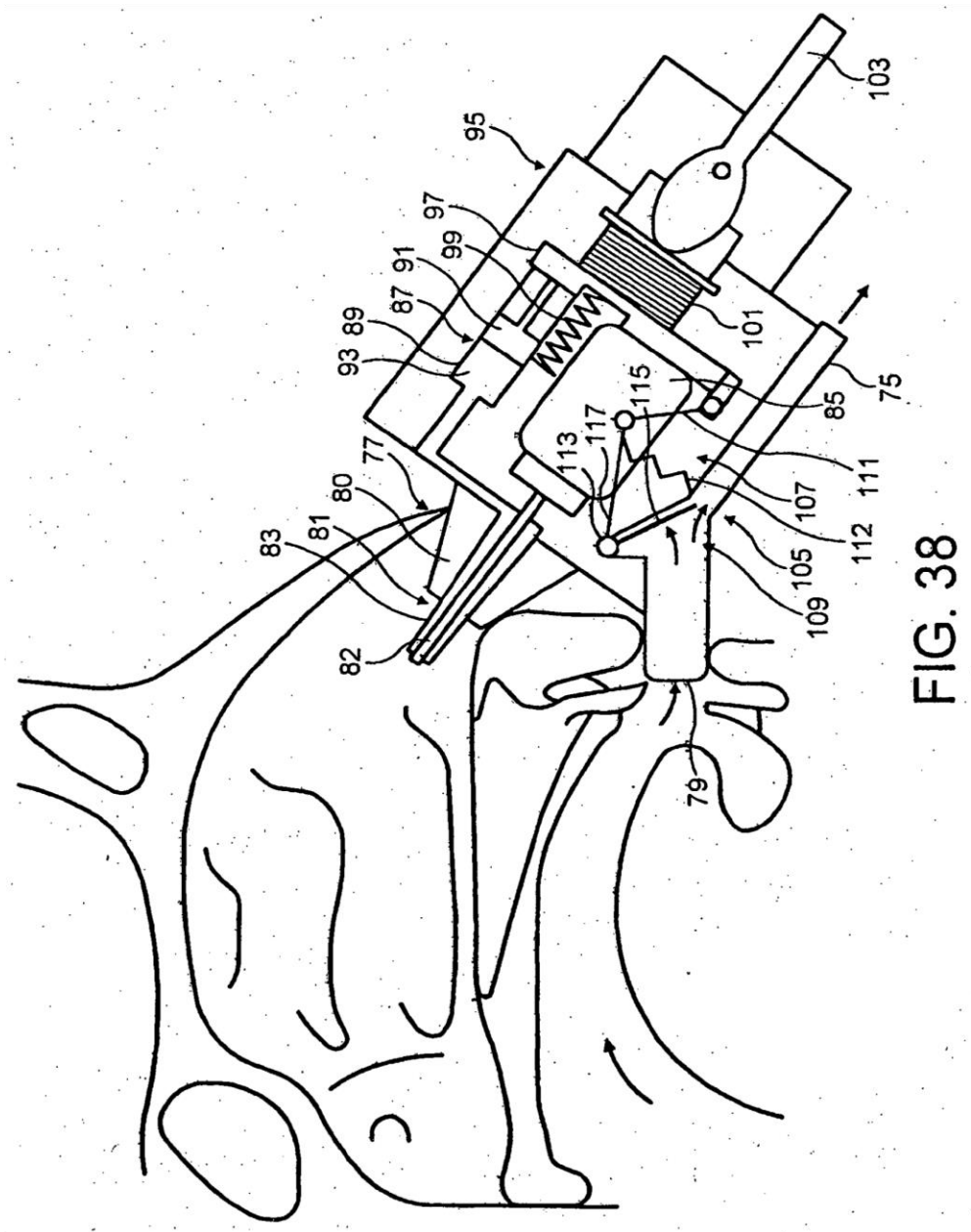
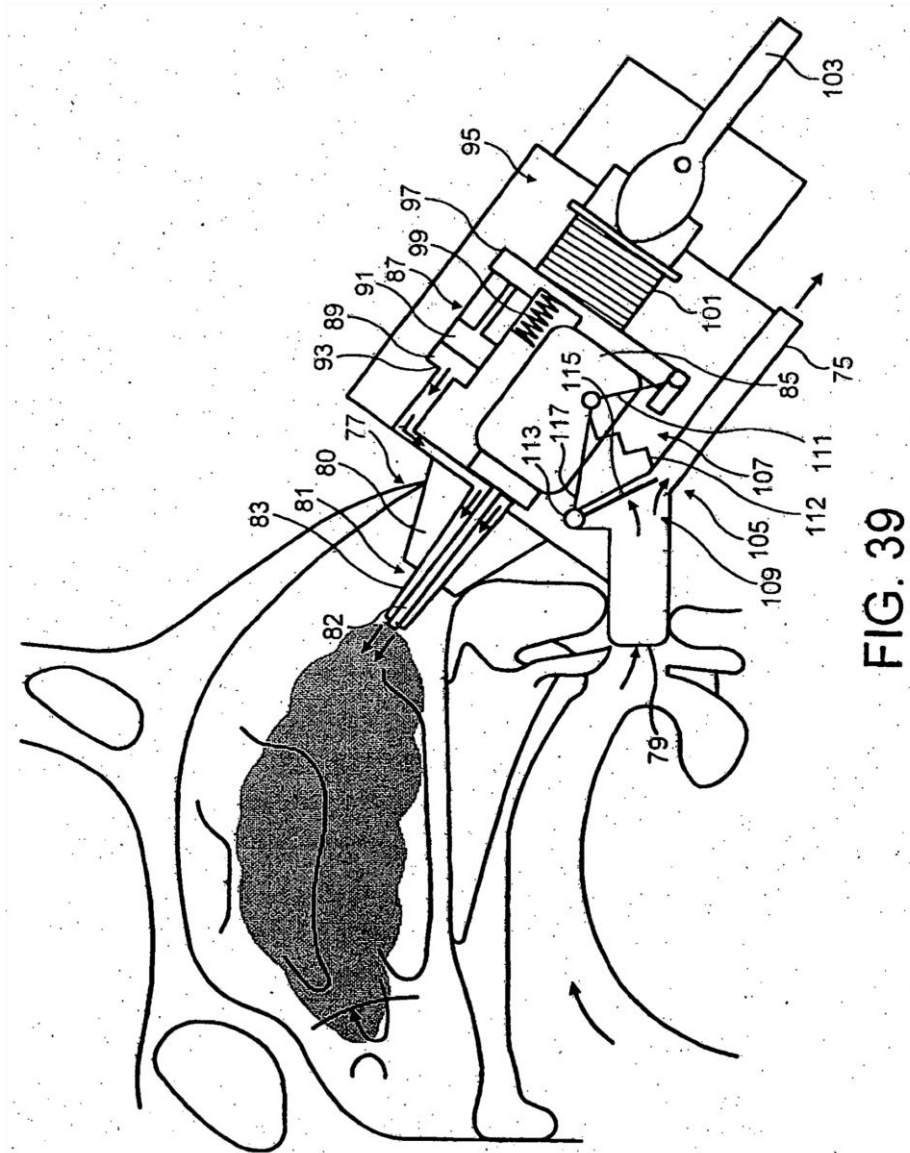
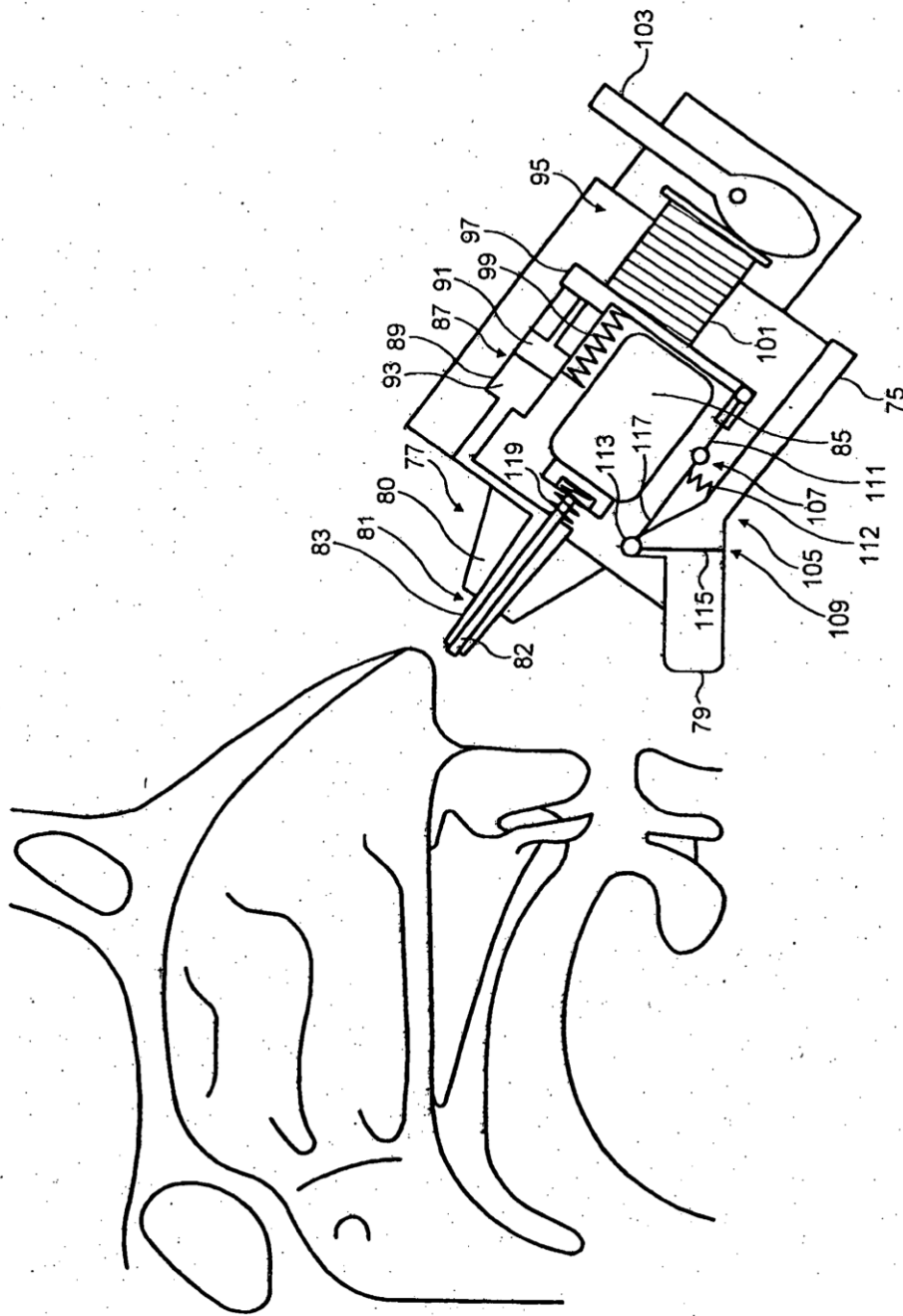


FIG. 37







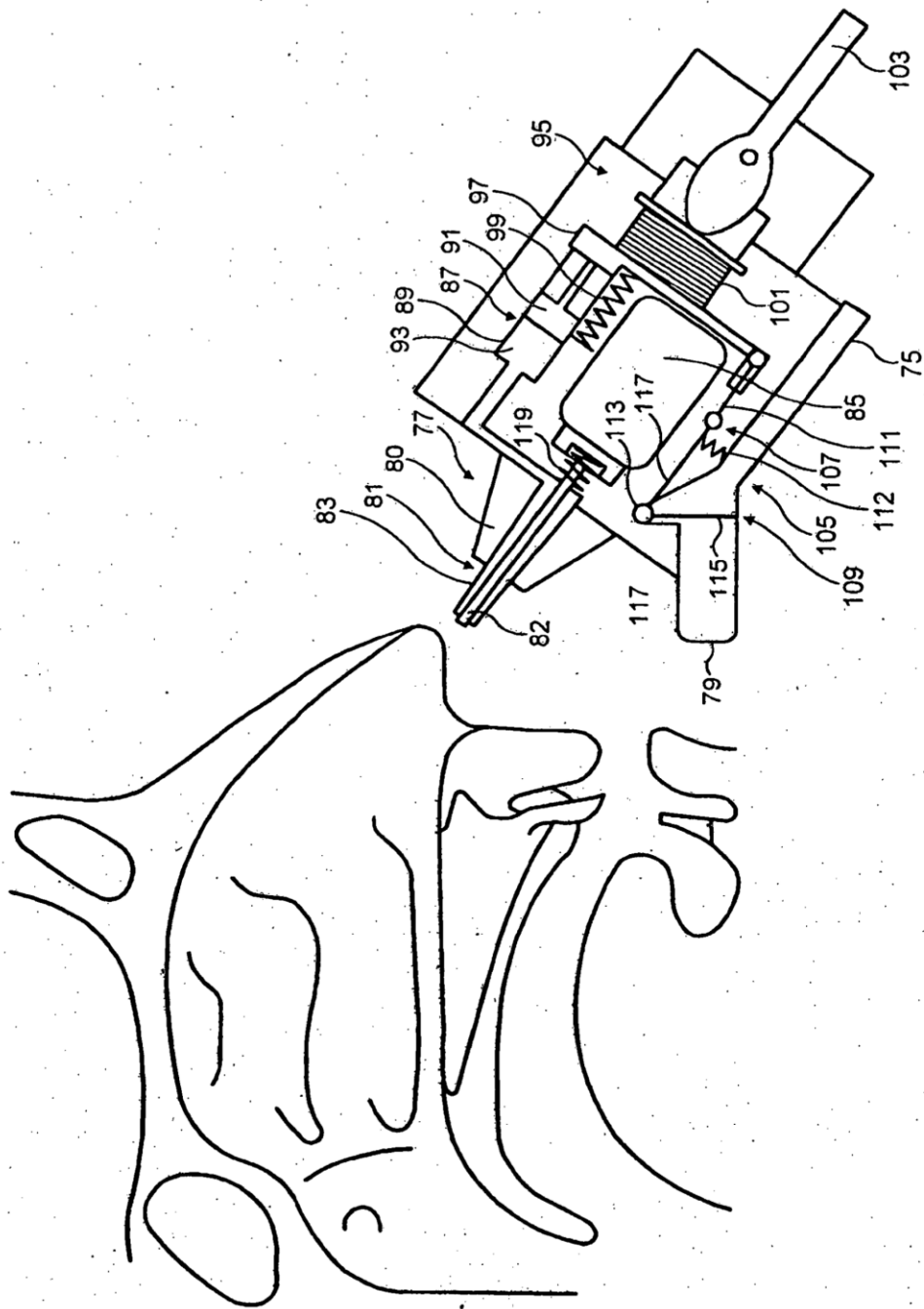
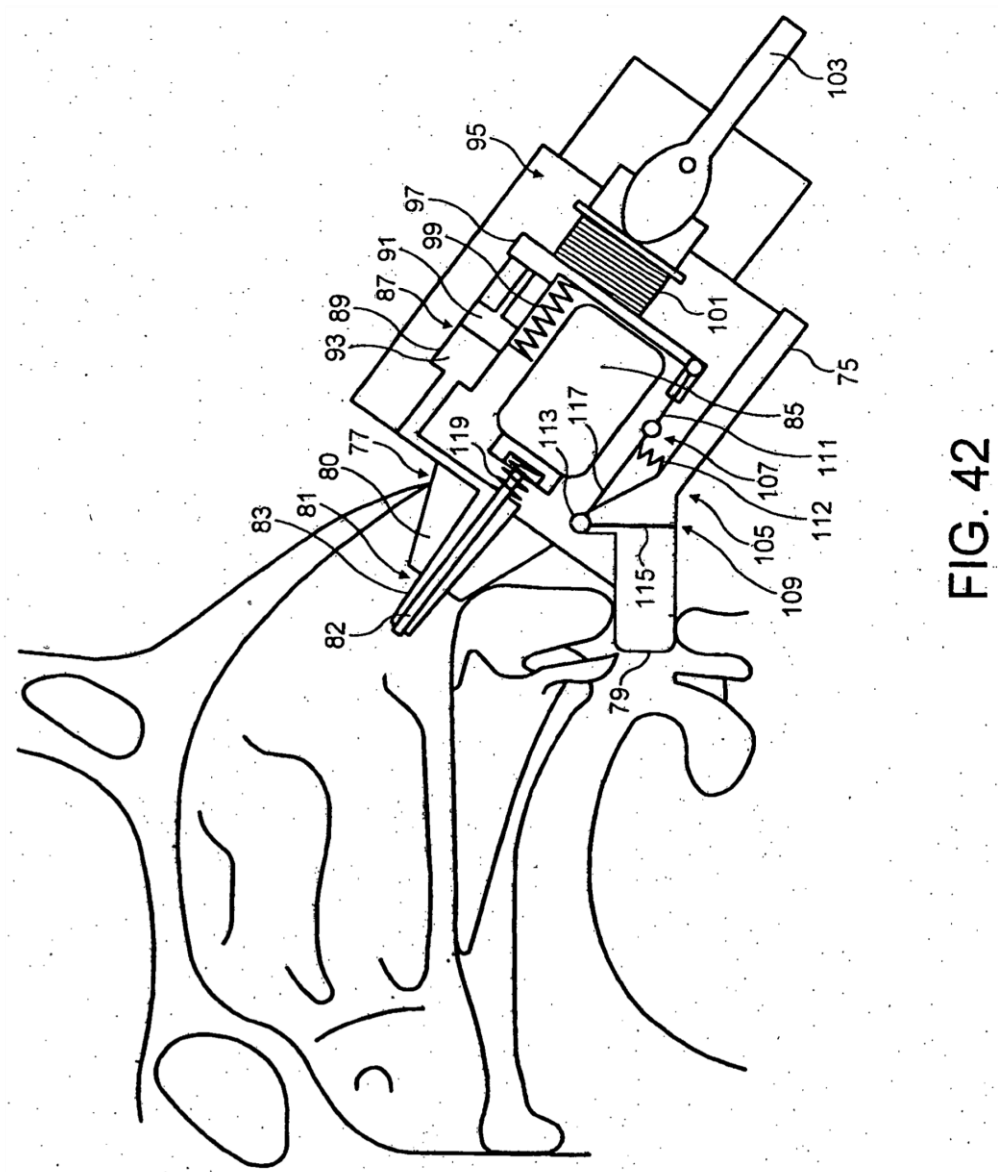
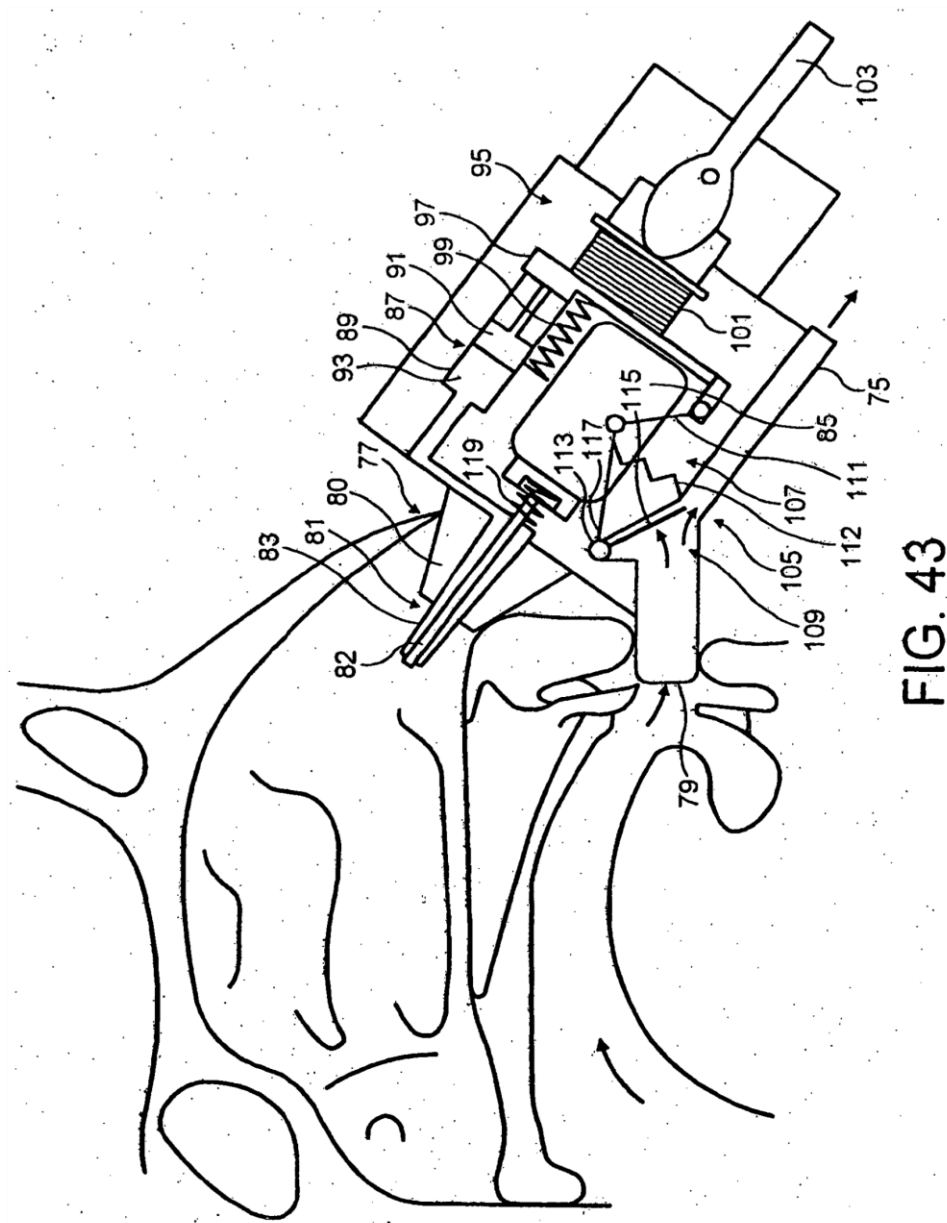
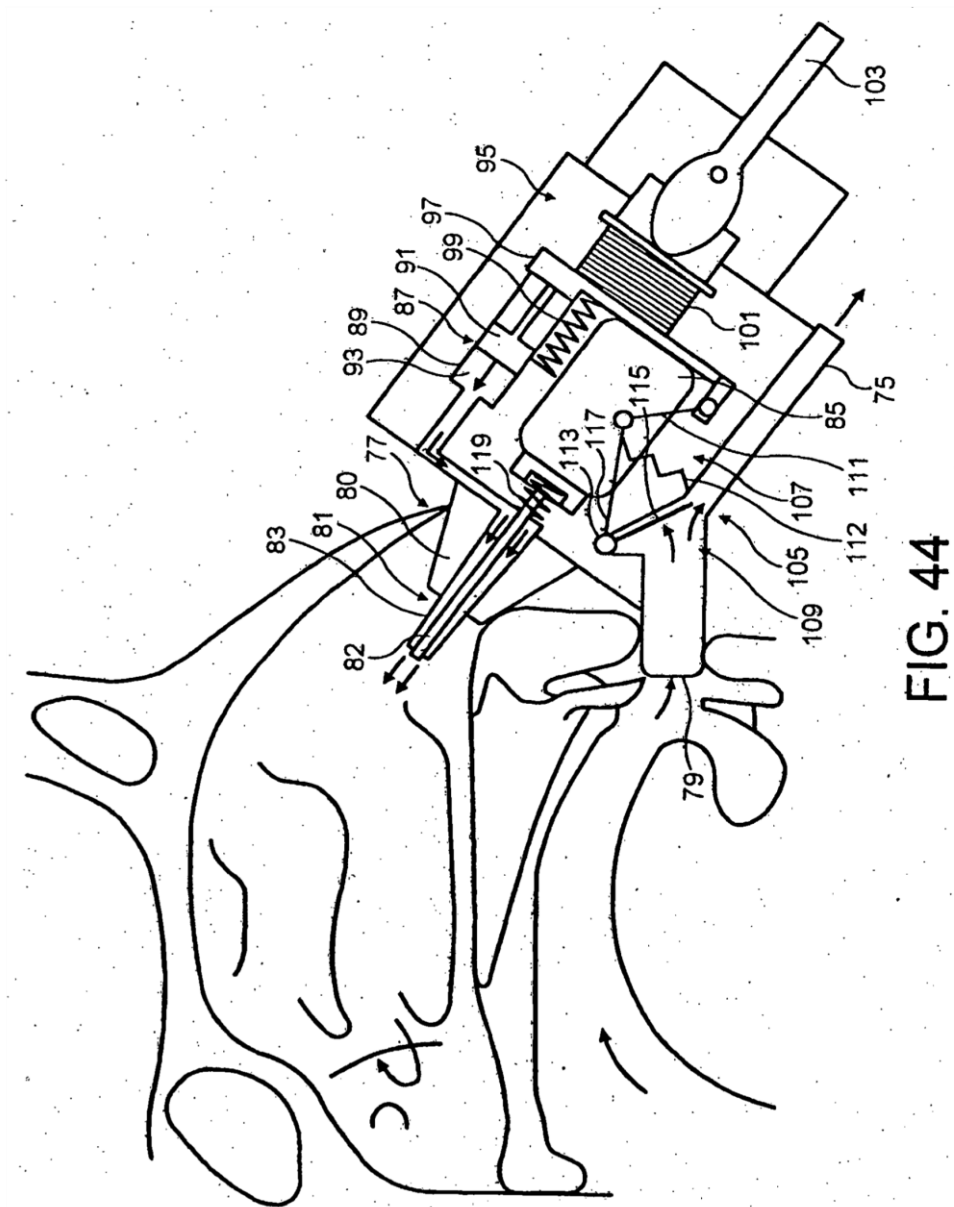


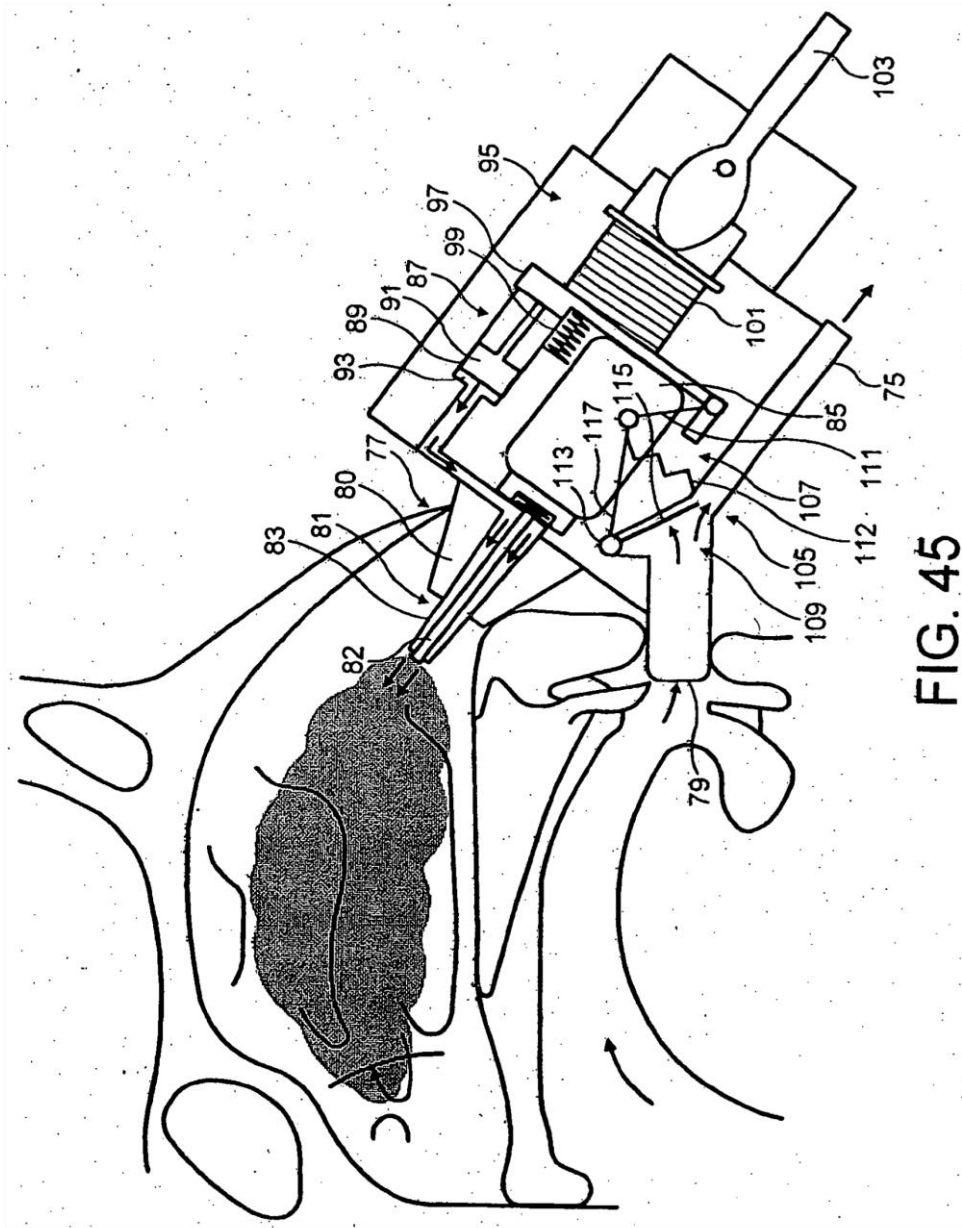
FIG. 41

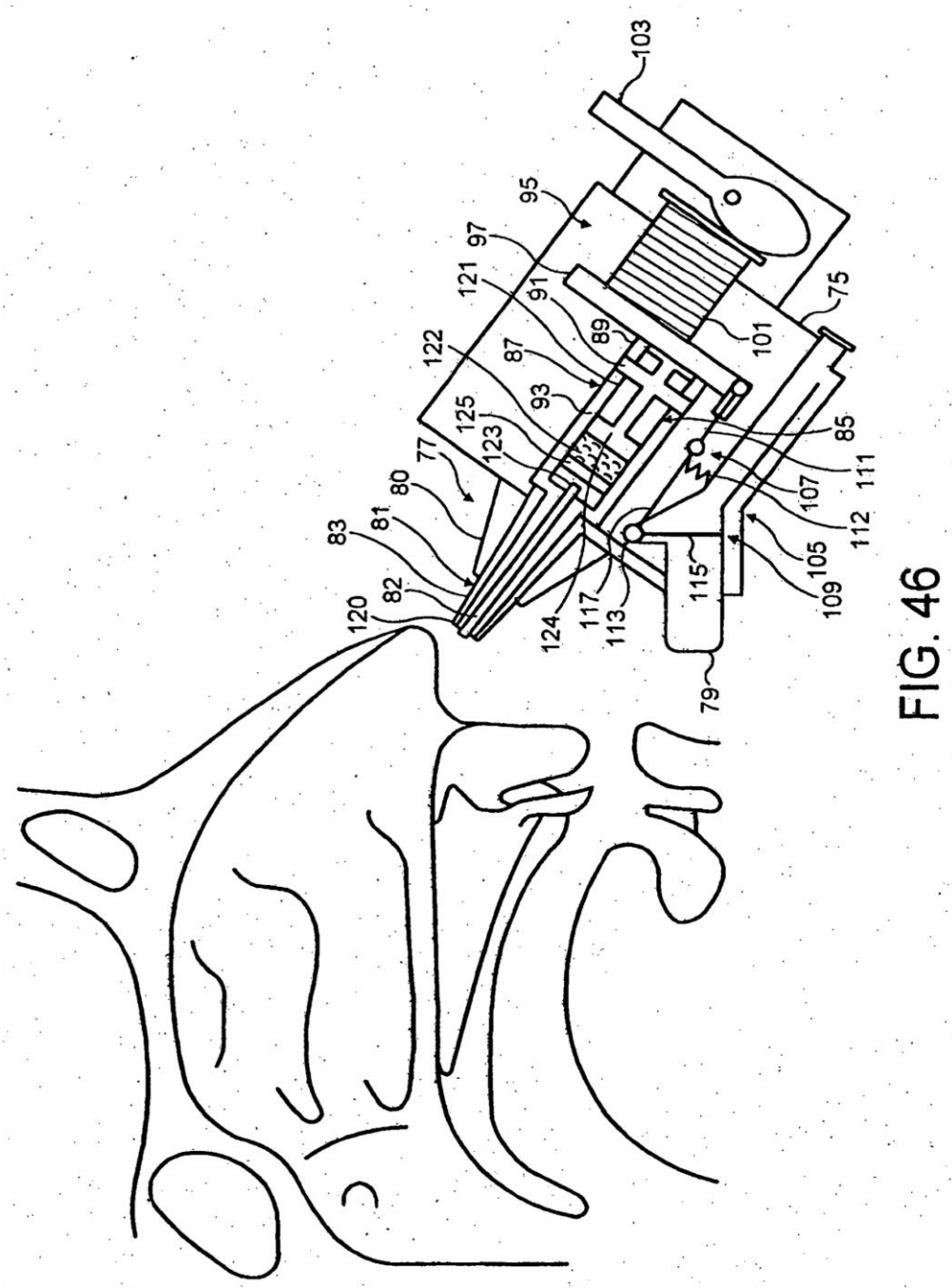


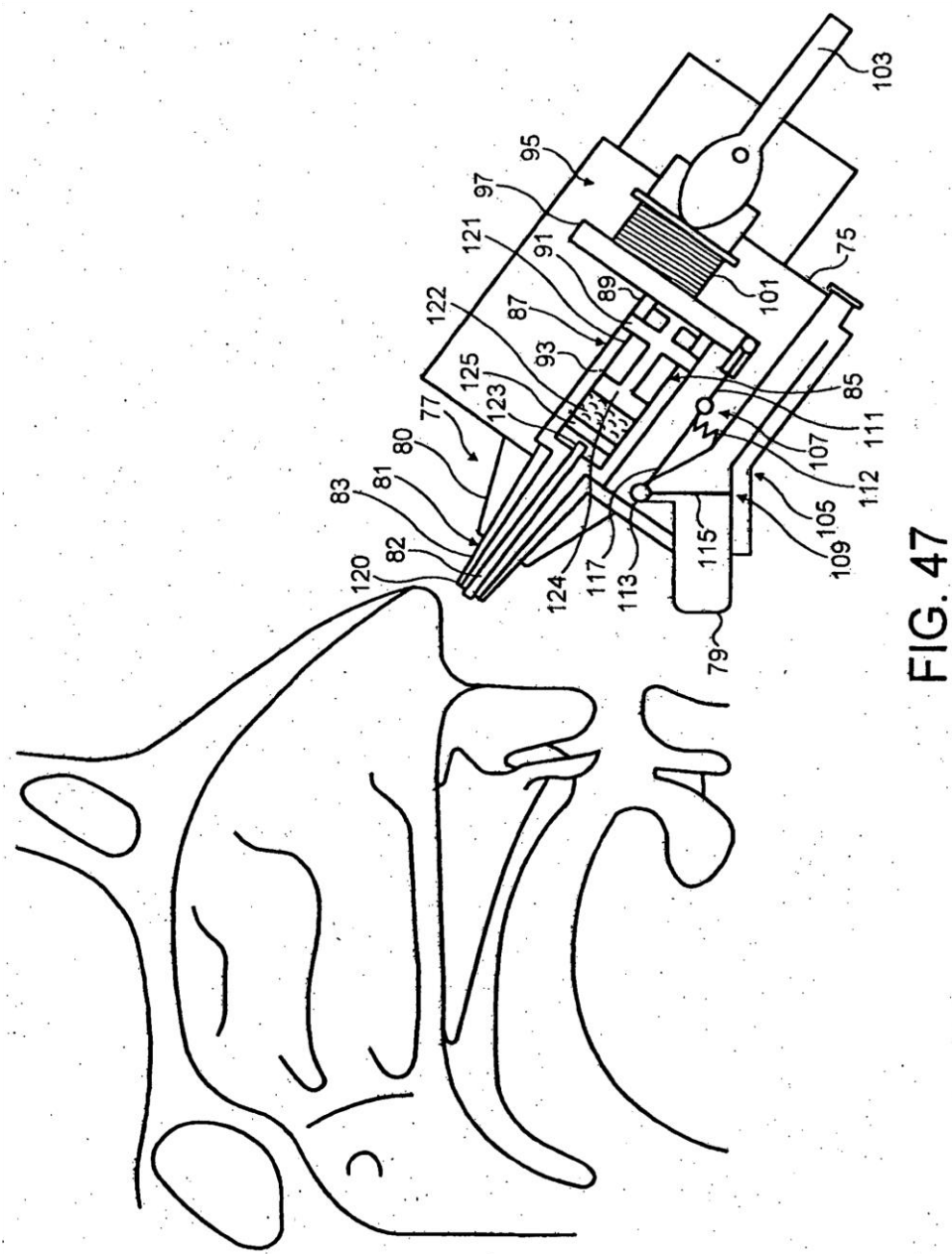












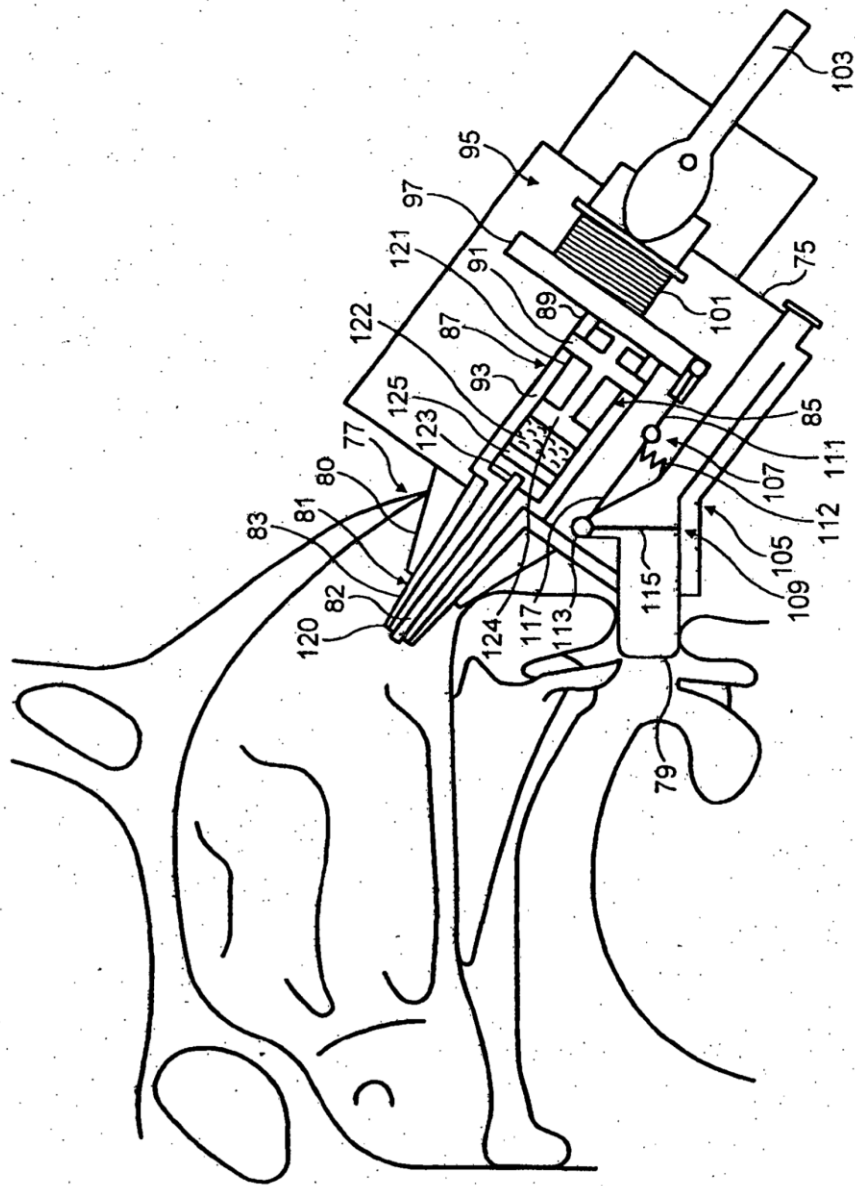


FIG. 48

