

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 467**

51 Int. Cl.:

A61M 16/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2003** **E 09002094 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017** **EP 2052753**

54 Título: **Método para vaporizar un compuesto**

30 Prioridad:

13.05.2002 US 146086

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

11.07.2017

73 Titular/es:

**ALEXZA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2091 STIERLIN CT.
MOUNTAIN VIEW, CA 94043, US**

72 Inventor/es:

**HALE, RON L.;
SONG, SOONHO;
QUINTANA, REYNALDO J.;
ZAFFARONI, ALEJANDRO C. y
RABINOWITZ, JOSHUA D.**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 623 467 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

Método para vaporizar un compuesto

5

Sector de la técnica

[0001] Esta invención se refiere a métodos para vaporizar un medicamento. Tales métodos pueden ser usados para producir aerosoles que contienen medicamentos activos.

10

Antecedentes

[0002] Se sabe cómo aerosolizar un medicamento para el suministro mediante inhalación. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.099.861 de Clearman et al. sobre un Artículo de Suministro de Aerosoles («Clearman et al.») describe un dispositivo que incluye un sustrato con sabor o con un medicamento. El sustrato se calienta quemando un elemento combustible que puede ser un «material carbonoso extrudido». El calentamiento del sustrato provoca que el sabor o medicamento se aerosolice, lo que permite al usuario inhalar el sabor o medicamento. Sin embargo, dado que el dispositivo descrito en Clearman et al. quema un material carbonoso para generar calor, el calentamiento y la generación del aerosol puede ser relativamente lentos. Adicionalmente, el usuario puede utilizar un instrumento separado, como un encendedor o una cerilla, para encender el elemento combustible. El elemento combustible también puede generar productos no deseados como olor y humo que pueden irritar al usuario o a las personas que están cerca de él. Estos inconvenientes del dispositivo Clearman et al. pueden hacer que el dispositivo sea relativamente inconveniente.

[0003] La patente de Estados Unidos Nº 4.693.868 de Katsuda et al. sobre el Fumigador Térmico para Medicamentos («Karsuda et al.») también describe un dispositivo que se puede utilizar para vaporizar un medicamento para el suministro por inhalación. Como Clearman et al., Katsuda et al. también utiliza el calor para vaporizar el medicamento. Sin embargo, Katsuda et al. describe el encendido de un combustible volátil como alcohol, petróleo o éter para generar el calor requerido para causar la vaporización de un medicamento. El combustible volátil se mantiene en un recipiente y es encendido por un catalizador de metal incluido en el dispositivo. Sin embargo, mientras que la combustión de los combustibles descritos en Katsuda es típicamente mucho más rápida que la combustión del material combustible carbonoso descrito en Cleaman et al., el encendido de los combustibles descritos en Katsuda et al. todavía puede ser relativamente lenta. Adicionalmente, los combustibles descritos en Katsuda et al. generan productos gaseosos tras la combustión. Por tanto, si el combustible se contiene en un recipiente sellado, la presión en el recipiente puede aumentar y causar una ruptura. Adicionalmente, incluso cuando se proporciona una válvula para el escape del exceso de gas en la combustión, el gas que se escapa puede generar un olor desagradable.

[0004] El documento DE 19854007 A1 describe un sistema para el abastecimiento de humo de tabaco a un fumador, teniendo el sistema un alojamiento en el que se ubican un número de lámparas de destellos para rodear una cantidad de tabaco que puede insertarse.

[0005] El documento US 5,322,075 describe un artículo para fumar en el que un medio generador de sabor tal como tabaco, se calienta eléctricamente para producir una sustancia que contiene sabor mediante un calentador que tiene elementos de calentamiento resistivos impresos sobre un sustrato flexible.

[0006] El documento EP 0430 566 A2 describe un artículo para fumar en el que un medio generador de sabor se calienta eléctricamente mediante calentadores, el artículo tiene una pluralidad de cargas del medio generador de sabor que se calientan secuencialmente para proporcionar inhalaciones individuales.

50

[0007] El documento EP 0532 194 A1 describe un artículo para fumar que incluye una unidad generadora de sabor para su incorporación en un artículo generador de sabor, que proporciona sabor a un consumidor durante cada inhalación individual del artículo.

[0008] El documento EP 0264 195 A1 describe un artículo para fumar alargado para liberar un aerosol que contiene nicotina en la boca de un fumador, el artículo está diseñado para minimizar la pérdida de nicotina para un fumador por pirólisis y el humo secundario durante la quema entre inhalaciones.

Descripción de la invención

60

[0009] La presente invención proporciona un método para vaporizar un medicamento, que puede ser usado para proporcionar el suministro de inhalación de un medicamento desde una unidad autocontenida. El método de la presente invención permite un calentamiento rápido de un medicamento revestido para producir un vapor. Al calentamiento rápido le siguen el enfriamiento y la condensación del vapor para proporcionar un aerosol, también referido como aerosol de condensación. El método de la presente invención alcanza tal calentamiento rápido utilizando una pila de combustible sellada con un elemento combustible. Dado que la pila de combustible está

65

sellada, ventajosamente no se libera ningún producto de combustión desagradable en la atmósfera de alrededor. Adicionalmente, la combustión del elemento es relativamente rápida y preferentemente no genera productos gaseosos que causarían un aumento de la presión en la pila de combustible sellada.

- 5 **[0010]** Un dispositivo para el calentamiento rápido de una sustancia revestida según el método de la presente invención incluye preferentemente un sustrato que tiene una superficie interior que rodea una zona interior y una superficie exterior sobre la que se adhiere la sustancia revestida. Aunque el sustrato es preferentemente metálico, no tiene que serlo necesariamente. Se coloca un elemento combustible en la zona interior del sustrato y se conecta un encendedor al elemento combustible. El encendedor sirve para iniciar la oxidación del elemento combustible.
- 10 Preferentemente, la sustancia revestida incluye un medicamento a vaporizarse dentro de un alojamiento.

Breve descripción de los dibujos

[0011]

- 15 La figura 1 es una vista lateral que muestra detalles internos de un dispositivo para vaporizar un medicamento que incluye una pila de combustible sellada según el método de la presente invención.

La figura 2 es una vista superior que muestra detalles internos de una porción distal del dispositivo mostrado en la figura 1.

La figura 3 es una vista en perspectiva que muestra la superficie externa de la porción distal del dispositivo mostrado en la figura 1.

- 25 La figura 4 es una vista en perspectiva que muestra la superficie externa del dispositivo mostrado en la figura 1. La figura 5 es una vista seccional lateral detallada del dispositivo mostrado en la figura 1.

La figura 6 es un diagrama de flujo que muestra un método de suministro de un medicamento mediante inhalación.

- 30 La figura 7 es una vista lateral de una realización alternativa de la pila de combustible sellada y el sustrato utilizable con el alojamiento ilustrado en la figura 1 según el método de la presente invención.

La figura 8 es una vista lateral de una realización alternativa de la pila de combustible sellada y el sustrato utilizable con el alojamiento ilustrado en la figura 1 según el método de la presente invención.

35 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

- [0012]** Como aquí se utiliza, el término «aerosol» se refiere a una suspensión de partículas sólidas o líquidas en un gas y el término «vapor» se refiere a un gas, y «fase de vapor» se refiere a una fase gaseosa. El término «vapor térmico» se refiere a una fase de vapor, aerosol o mezcla de aerosol-fase de vapor, formado preferentemente mediante calentamiento.

- [0013]** La figura 1 es una vista lateral que muestra la construcción interna de una realización preferida de un dispositivo de suministro de medicamento 10 que calienta rápidamente un medicamento utilizando una reacción exotérmica para su uso con el método de la presente invención. El dispositivo de suministro de medicamento 10 incluye una pila de combustible 12 para contener una reacción exotérmica rodeada de un sustrato 20 que se revestirá con un medicamento 15 o compuesto que contiene un medicamento. En la realización mostrada en la figura 1, la pila de combustible 12 y el sustrato 20 están rodeados por un alojamiento 30 que tiene una sección final distal 30 a, una sección final proximal 30 b y que incluye una vía de ventilación 32 y una boquilla 34. La vía de ventilación 32 proporciona una ruta para el medicamento aerosolizado desde la zona central del alojamiento 30 hasta la boquilla 34. Preferiblemente, el dispositivo de suministro del medicamento 10 incluye dos secciones; una sección final proximal 30b y una sección final distal 30a que se pueden separar entre sí a lo largo de una división 90, como se tratará más detalladamente a continuación.

- 55 **[0014]** En la realización mostrada en la figura 1, la pila de combustible 12 incluye dos ampollas selladas 14a y 14b que contienen elementos combustibles 16a y 16b, respectivamente. Aunque la figura 1 muestra dos ampollas 14a y 14b, también se considera incluir solo una ampolla que contiene un solo elemento combustible en la pila de combustible 12. La pila de combustible 12 puede incluir esencialmente lámparas de destellos estándar, o una sola lámpara de destellos estándar, del tipo utilizado para la fotografía fija. Preferentemente, la atmósfera dentro de cada ampolla 14a, 14b puede contener un porcentaje de oxígeno relativamente alto; preferiblemente del 60% al 100% de oxígeno y más preferentemente del 75% al 95% de oxígeno. Preferiblemente la presión dentro de las ampollas 14a y 14b es mayor que la presión atmosférica y más preferentemente la presión está entre 506,625 y 1013,25 kPa (5 y 10 atmósferas). Las ampollas 14a y 14b están formadas preferentemente de vidrio y pueden, aunque no necesariamente, estar revestidas en una superficie exterior de un polímero (no se muestra en la figura 1) para contener partículas de vidrio si el vidrio se rompe en pedazos en el encendido de la pila de combustible 12. Tales revestimientos de polímero pueden incluir, a modo no limitativo, varias lacas, acetato de celulosa, poliamidas o

Teflon®. Preferiblemente, el grosor de tales revestimientos de polímero está entre 0,01 y 1,0 mm. Las ampollas adecuadas para utilizarse en un procedimiento y aparato de la presente invención han estado disponibles durante décadas como artículos comerciales fabricados por importantes proveedores de ampollas como Osram Sylvania of Danvers, MA (bajo la marca Blue Dot® flash bulbs), General Electric y Philips Corporation. La formación de un
 5 revestimiento de polímero útil para una ampolla de vidrio como las ampollas 14a y 14b se entiende en la técnica y se ha descrito, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 4.199.200 de Fonda et al. sobre Revestimientos Contra los Daños.

[0015] Los elementos combustibles 16a y 16b están contenidos dentro de ampollas selladas 14a y 14b,
 10 respectivamente. Preferiblemente, los elementos combustibles 16a y 16b incluyen filamentos formados a partir de metal combustible como aluminio, magnesio o circonio formado en hebras de «lana», como entienden los expertos en la materia. Sin embargo, los elementos combustibles 16a y 16b se pueden formar a partir de cualquier filamento combustible, como, a modo no limitativo, filamentos de polímero impregnados en metal combustible.

[00167] En la realización mostrada en la figura 1, el elemento combustible 16a se expone a un conjunto de
 15 electrodos de metal 18a y 18b, a través de los cuales se conecta un elemento resistivo revestido primeramente y que sobresalen a través de la ampolla 14a y están conectados a una fuente de energía de ignición 40 como se describe a continuación. Los electrodos 18a y 18b están formados preferiblemente de cobre, pero pueden formarse de cualquier material eléctricamente conductor como, a modo no limitativo, el aluminio. La fuente de energía 40 es
 20 preferiblemente una fuente de energía móvil relativamente pequeña como, a modo no limitativo, una pila seca. Si se utiliza una pila seca como fuente de energía 40, el voltaje de la pila está preferentemente entre 1,5 y 9 voltios. Los electrodos 18a y 18b están conectados a la fuente de energía 40 a través de líneas conductoras 21a y 21b como se describe a continuación.

[0017] Como puede apreciarse en la figura 2, que es una vista superior de la sección final distal 30a del alojamiento
 25 30 que muestra la construcción interna, la fuente de energía incluye preferiblemente dos pilas secas de 1, 5 voltios 40a y 40b. Debe entenderse que se pueden utilizar otros tipos de fuentes de energía con un dispositivo de suministro de medicamento según el método de la presente invención incluyendo, a modo no limitativo, una pila estándar de 9 v. Las pilas 40a y 40b están conectadas preferentemente en series por medio de electrodos 60 y 62.
 30 El electrodo 62 es preferiblemente una placa sustancialmente plana posicionada entre una base 31 de la sección distal 30a del alojamiento y las pilas 40a y 40b. El electrodo 60 incluye preferentemente una sección móvil 60a en contacto con la pila 40a y separada mediante un hueco 60c de una sección estática 60b, que está en contacto con la pila 40b. La sección móvil 60a y la sección estática 60b están cada una formada en forma de gancho y fabricadas de un material conductor elástico tal que la sección 60a puede deformarse elásticamente para cerrar el hueco 60c
 35 entre la sección móvil 60a y la sección estática 60b para cerrar un circuito en serie que incluye las pilas 40a y 40b.

[0018] La figura 3 es una vista perspectiva del exterior de la sección final distal 30a del alojamiento 30. Como se
 muestra, la sección final distal 30a incluye una ranura superior 72 adyacente a la base 31 y una ranura inferior 70,
 40 opuesta a la ranura superior 72 y también adyacente a la base 31. Como se muestra en las figuras 1 y/o 3, el electrodo 62 se extiende a través del alojamiento 30 en la ranura superior 72 en la sección final distal 30a del alojamiento 30 y el electrodo 60 se extiende a través del alojamiento 30 en la ranura inferior 70.

[0019] Como se muestra en la figura 5, que es una vista lateral seccional del dispositivo de suministro de
 medicamento 10 que muestra en detalle la zona cerca de una porción de dispositivo 10 donde se separa en dos
 45 secciones, el alojamiento 30 incluye una porción de aleta superior 82 y una porción de aleta inferior 80 que se interconecta con la ranura superior 72 y la ranura inferior 70, respectivamente, como se muestra en la figura 3. La porción de aleta superior 82 incluye un electrodo conector 86 que contacta con el electrodo 62 cuando la porción final distal 30a se acopla con la porción final proximal 30b. Adicionalmente, la porción de aleta inferior 80 incluye un electrodo conector 84 que contacta con el electrodo 60 cuando la porción final distal 30a se acopla con la porción
 50 final proximal 30b. El electrodo 18a está conectado preferentemente al electrodo 62 a través del electrodo conector 86 y el electrodo 18b está conectado preferentemente al electrodo 60 a través del electrodo conector 84. En referencia de nuevo a la figura 2, en la realización mostrada, el dispositivo 10 incluye un botón 63 en contacto con una porción aplanada de la sección móvil 60a del electrodo 60. El botón 63 puede ser presionado por un usuario para cerrar el circuito incluyendo las pilas 40a y 40b y proporcionar energía a los electrodos 60 y 62,
 55 respectivamente. En otra realización de una pila de combustible, el elemento combustible puede encenderse mediante un vidrio piezoeléctrico (o fósforo) que a su vez se provoca que sea descargado (o encendido por) un percutor mecánico.

[0020] En referencia de nuevo a la figura 1, como se ha indicado anteriormente, la atmósfera dentro de las ampollas
 60 selladas 14a y 14b incluye preferentemente un porcentaje de oxígeno alto. Por tanto, si los elementos combustibles 16a y 16b incluyen un metal combustible como magnesio o circonio, proporcionando un voltaje desde la fuente de energía 40, esto provoca que el elemento combustible 16a se encienda y se oxide rápidamente. El calor y la luz emitidos por la combustión del elemento combustible 16a provocan el encendido simpático del elemento combustible 16b. La combustión exotérmica de los elementos 16a y 16b proporciona calor a la atmósfera de alrededor y al
 65 sustrato 20. Preferiblemente, cada elemento combustible 16a, 16b está hecho de aproximadamente 1 mol de lana metálica. Utilizando esta cantidad de lana, la reacción exotérmica dura típicamente de 20 a 30 milisegundos. El calor

proporcionado por la reacción exotérmica al sustrato 20 causa la vaporización del medicamento revestido en el sustrato 20. Como se ha indicado anteriormente, debido a que la combustión de elementos combustibles 16a y 16b se produce en ampollas selladas 14a y 14b, respectivamente, no se escapa ningún producto de combustión desagradable en la atmósfera circundante. Adicionalmente, la oxidación de un metal, como ocurre en la combustión de elementos combustibles 16a y 16b, no crea productos gaseosos. Como tal, la presión en el interior de las ampollas 14a y 14b no aumenta excesivamente más que el aumento causado por el aumento de temperatura después de que se haya producido la oxidación de elementos combustibles 16a y 16b.

[0021] El sustrato 20 está formado preferiblemente como un recubrimiento sustancialmente cilíndrico con una apertura en un extremo del cilindro para permitir la inserción de ampollas 14a y 14b. El extremo opuesto del recubrimiento cilíndrico es preferiblemente cerrado, pero también puede ser abierto. El recubrimiento cilíndrico que forma el sustrato 20 está preferiblemente ajustado firmemente alrededor de las ampollas 14a y 14b. Preferiblemente, el sustrato 20 se trabaja desde una varilla de aluminio para formar un cilindro de entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 0,15 mm de grosor. El sustrato 20 también se puede extrudir, estampar o formar de cualquier modo incluyendo el enrollado en una hoja de aluminio o utilizando láminas de aluminio y tener cualquier grosor adecuado. Como se muestra en la figura 1, el sustrato 20 se puede formar con una o más secciones de grosor aumentado 25 para aumentar la rigidez del sustrato 20. Si se utiliza, las secciones de grosor aumentado 25 se ubican preferentemente en zonas del sustrato 20 que no están en contacto con las ampollas 14a y 14b. Para sujetar firmemente las ampollas 14a y 14b dentro del sustrato 20, el sustrato 20 puede calentarse ligeramente para expandir el diámetro del cilindro. Por tanto, las ampollas 14a y 14b pueden estar posicionadas dentro del sustrato 20 que se acoplará bien alrededor de las ampollas 14a y 14b tras el enfriamiento. Preferiblemente, las ampollas 14a y 14b tienen aproximadamente 1 cm de diámetro. Como tal, el diámetro interior del sustrato 20 también está alrededor de 1 cm.

[0022] El sustrato 20 se soporta en el interior del alojamiento 30 en un manguito cilíndrico 37 que encierra el sustrato 20 a lo largo de una fracción de la longitud del mismo. El manguito 37 se forma preferiblemente de forma unitaria con el alojamiento 30 y sujeta el alojamiento 30 en una base (no se muestra en la figura 1) de la sección final proximal delantera 30b del alojamiento 30. El sustrato 20 puede ajustarse en el manguito 37 utilizando adhesivos conocidos o simplemente mediante ajuste por fricción. El manguito 37 incluye un enchufe 59 que soporta los extremos de las líneas conductoras 21a y 21b de la figura 1 y en el que se puede enchufar una base de ampolla 14a para permitir que los electrodos 18a y 18b entren en contacto con las líneas conductoras 21a y 21b de un modo conocido. De este modo, la energía de la fuente de energía 40 se puede proporcionar al elemento combustible 16a por medio de las líneas conductoras 21a y 21b. El extremo opuesto del sustrato 20, el extremo más cercano a la boquilla 34, está preferentemente cerrado e incluye una sección de grosor aumentado 25.

[0023] Se contempla que el sustrato 20 se puede constituir en una variedad de formas. Por ejemplo, el sustrato también puede tener forma de caja rectangular. Preferiblemente, el sustrato proporciona una gran superficie a la proporción de volumen (p. ej., mayor que 100 por metro) y una gran superficie a la proporción de masa (p. ej., mayor que 1 cm² por gramo). Adicionalmente, se puede utilizar un número de materiales distintos para construir el sustrato. Algunas clases de tales materiales son, a modo no limitativo, metales, materiales inorgánicos y polímeros. Los siguientes son ejemplos de clases de material: aluminio, plata, oro, acero inoxidable, cobre y tungsteno, sílice, vidrio, silicio y alúmina; grafito, carbonos porosos, hilos de carbono y fieltro de carbono, politetrafluoretileno y polietilenglicol. También se pueden utilizar combinaciones de materiales y variantes de revestimientos de los materiales. Ejemplos de materiales basados en sílice, alúmina y silicio incluyen sílice amorfa S-5631 (sigma, St. Louis, MO), BCR171 (una alúmina de un área de superficie definida superior a 2 m²/g de Aldrich, St. Louis, MO) y una oblea de silicio como se utiliza en la industria de los semiconductores. Los hilos y fieltros de carbono los comercializa American Kynol, Inc., New York, NY. Resinas de cromatografía como octadecilsilano ligado químicamente a sílice poroso son ejemplos de variantes revestidas de sílice.

[0024] Como se muestra en la figura 1, el sustrato 20 incluye una superficie interior 20a, que preferiblemente, aunque no necesariamente, está en contacto con el exterior de las ampollas 14a y 14b, y una superficie exterior 20b. Como se ha indicado anteriormente, el calor emitido durante el encendido del elemento combustible 16 es absorbido por el sustrato 20 resultando en la vaporización de un medicamento revestido en una superficie exterior 20b del sustrato 20. Para mejorar la absorción de calor por parte del sustrato 20, la superficie interior 20a del sustrato 20 preferiblemente se anodiza o se reviste para crear una superficie relativamente oscura.

[0025] También se contempla que un sustrato se puede revestir en ampollas 14a y 14b. Si las ampollas 14a y 14b no incluyen un revestimiento de polímero, el sustrato se puede revestir directamente en la superficie de vidrio de las ampollas 14a y 14b utilizando técnicas conocidas de evaporación o electrochapado. Si las ampollas 14a y 14b incluyen un revestimiento de polímero, el sustrato se puede revestir directamente sobre el revestimiento de polímero utilizando técnicas conocidas de evaporación o electrochapado. Si el sustrato está revestido sobre las ampollas 14a y 14b, se puede utilizar para formar el sustrato cualquiera de los materiales ya mencionados que se pueden utilizar con técnicas conocidas de evaporación o electrochapado, como, a modo no limitativo, aluminio o acero inoxidable.

[0026] También se considera que el sustrato 20 mostrado en la figura 1 se elimine y que el vidrio que forma la ampolla actúe como sustrato. En tal realización, el medicamento puede revestirse directamente sobre el vidrio de la

ampolla. La figura 7 es un diagrama que ilustra una realización de una pila de combustible 212 que incluye una ampolla de vidrio sellada 214 revestida directamente con un medicamento 215. En el interior de la ampolla de vidrio 214 está el elemento combustible 216, que puede ser substancialmente el mismo que el elemento combustible 16 mostrado en la figura 1. La pila de combustible 212 también incluye electrodos 218a y 218b que pueden ser
 5 sustancialmente los mismos que los electrodos 18a y 18b mostrados en la figura 1. El elemento combustible 216 está expuesto a los electrodos 218a y 218b de modo que si se coloca un voltaje a través de los electrodos 218a y 218b, el elemento combustible 216 se encenderá. Si se utiliza tal realización, la bombilla se fabrica relativamente más gruesa que si se utiliza un sustrato metálico separado como el sustrato 20 o si la ampolla está revestida con un revestimiento de polímero. Por tanto, los vidrios que son resistentes al choque térmico, como Pyrex®, se pueden
 10 utilizar en un grosor que evite la fragmentación tras el encendido de elementos combustibles 216. El medicamento está revestido preferiblemente sobre el exterior de la ampolla 216 como se discutirá posteriormente.

[0027] También se encuentra dentro del ámbito de la presente invención que el medicamento está impregnado en un sustrato polímero y el sustrato revestido directamente sobre la ampolla. La figura 8 es un diagrama que ilustra
 15 una realización de una pila de combustible 112 que incluye una cápsula 114 que incluye una ampolla de vidrio interna 114b rodeada de un sustrato polímero exterior 114a. En el interior de la ampolla de vidrio 114b, el elemento combustible, que puede ser substancialmente el mismo que algunos de los elementos combustibles 16a y 16b mostrados en la figura 1, está expuesto a contactos 118a y 118b, que pueden ser substancialmente los mismos que los contactos 18a y 18b mostrados en la figura 1. La pila de combustible 112 se puede utilizar en el alojamiento 30
 20 mostrado en la figura 1 del mismo modo que se utiliza la pila de combustible 12 en el mismo, excepto en que el sustrato 20 no es necesario. El sustrato polímero 114a se impregna preferiblemente de un medicamento antes de su utilización. Preferiblemente, un sustrato como el sustrato polímero 114a tiene entre 0,01 y 1 mm de grosor. Un medicamento se puede impregnar en el sustrato polímero 114a exponiendo el sustrato 114a al medicamento. Por ejemplo, la pila de combustible 112 puede empaparse en una solución que contiene un medicamento y un
 25 disolvente, o solo que contiene un medicamento, durante una o más horas. En tal realización, el sustrato puede formarse a partir de poliamidas o Teflon® o cualquier otro polímero estable al calor.

[0028] La figura 4 es una vista perspectiva de un dispositivo de suministro de medicamento 10 que muestra una superficie exterior de alojamiento 30 (como se muestra en la figura 1). Como se muestra, el alojamiento 30 tiene
 30 forma preferentemente elipsoide con una sección transversal oval en una dirección transversal al eje largo del dispositivo 10. Como se ha discutido anteriormente, el sustrato 20 y las ampollas 14a y 14b están preferentemente conectadas de forma rígida al alojamiento 30 de modo que el sustrato 20 y las ampollas 14a y 14b están suspendidas de forma substancialmente concéntrica dentro del alojamiento 30. La sección final proximal 30b del alojamiento 30 incluye preferentemente una boquilla 34. Adicionalmente, la superficie superior del alojamiento 30
 35 incluye preferentemente aperturas 68a y 68b que, como se muestra en la figura 1, están en conexión fluidica con la vía de ventilación 32 para permitir que el aire pase desde el exterior del alojamiento 30 a la vía de ventilación 32. Una superficie inferior de alojamiento 30 también contiene preferentemente aperturas, no visibles en la figura 4, opuestas a las aperturas 68a y 68b. El alojamiento 30 puede estar formado de varios polímeros incluyendo, a modo no limitativo, polímeros biodegradables como Biomax® disponible en E.I. du pont de Nemours and Company u otros
 40 polímeros basados en almidón. El alojamiento 30 puede formarse mediante moldeado por inyección de una mitad superior e inferior y ensamblando las dos mitades, como bien se conoce en la técnica. Preferiblemente, pero no necesariamente, la sección transversal oval del alojamiento 30 transversal a la dirección del eje largo del dispositivo 10 tiene un diámetro interior de aproximadamente 20 cm en una dirección de un eje menor y aproximadamente 3 cm en una dirección de un eje mayor. También se considera que el alojamiento 30 se forme de cualquier otro tamaño o
 45 forma, como, a modo no limitativo, un cilindro, caja rectangular, caja triangular u otra forma.

[0029] Como se ha indicado anteriormente, una sección final proximal 30b del alojamiento 30 puede separarse de una sección final distal 30a del alojamiento 30. Como se muestra en la figura 1 y se discute anteriormente, la sección final distal 30a incluye la fuente de energía 40 y un botón de activación 63 para el dispositivo de suministro del
 50 medicamento 10, la sección final proximal 30b contiene ampollas 14a, 14b, y el sustrato 20 revestido con el medicamento que se va a suministrar. Del mismo modo, la sección final proximal 30b puede estar separada de la sección final distal 30a tras el consumo de la dosis incluida en la sección final proximal 30 b y descartada. La porción final distal 30a, incluyendo la fuente de energía 40, puede reutilizarse a continuación con otra sección final proximal que contiene una dosis fresca de medicamento revestido. La sección final distal 30a puede utilizarse de forma
 55 ventajosa un número de veces de este modo hasta que la fuente de energía 40 se agota. La sección 30a y 30b puede, como se entiende en la técnica, moldearse para juntarse, cerrarse por torsión o unirse en la preparación para la aerosolización de la dosis.

[0030] La aerosolización de un medicamento revestido sobre sustrato 20 se consigue presionando el botón 63 para
 60 cerrar la conexión entre la fuente de energía 40 y el elemento combustible 16a. El elemento combustible 16a se enciende cuando un voltaje de la fuente de energía 40 se aplica al mismo. Como se ha indicado anteriormente, el elemento combustible 16a es preferiblemente un metal combustible que se oxidará rápidamente en la atmósfera de la pila de combustible 12. La oxidación de la cantidad de metal combustible incluido preferentemente en la pila de combustible 12 tarda típicamente de 20 a 30 milisegundos y se liberan de aproximadamente 800 a
 65 aproximadamente 900 julios de energía. La liberación de esta energía provocará que la superficie exterior 20b del sustrato 20 se eleve a una temperatura de aproximadamente 350°C a aproximadamente 600°C. Esto generalmente

es suficiente para causar que el medicamento en la superficie exterior 20b del sustrato 20 vaporice. Preferiblemente, el vapor de medicamento se enfría en la vía de ventilación 32 para formar un aerosol. Preferiblemente, el rango del tamaño de la partícula del medicamento aerosolizado es de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 3 µm. Aunque no es parte de la presente invención, para recibir una dosis del medicamento aerosolizado, el usuario coloca la boquilla 34 por encima de la boca del usuario, lo activa presionando el botón 63, e inhala. El aire fluirá por las aperturas del alojamiento 30, a través de la vía de ventilación y dentro de la boquilla 34 desde la que el medicamento aerosolizado puede entrar en los pulmones del usuario.

[0031] La figura 6 muestra un procedimiento 300 de suministro de un medicamento mediante inhalación. En la etapa 10 310 se proporciona un sustrato, como el sustrato 20 mostrado en la figura 1, que puede soportar un medicamento que se va a calentar y vaporizar como se ha descrito anteriormente. El sustrato está formado preferentemente para incluir una zona interior y una superficie exterior. En la etapa 312, el medicamento está revestido preferiblemente sobre la superficie exterior del sustrato como se ha discutido anteriormente. En la etapa 314, al menos una ampolla sellada, como la ampolla 14a mostrada en la figura 1, se coloca en la zona interior del sustrato. Como se ha discutido anteriormente, la ampolla sellada contiene preferentemente un filamento combustible que incluye un metal combustible, como aluminio, circonio o magnesio. El filamento combustible está conectado preferentemente a dos electrodos que se extienden al exterior de la ampolla y que puede estar conectados intermitentemente a la fuente de energía, como la fuente de energía 40 mostrada en la figura 1, para permitir el encendido del elemento combustible. En la etapa 316, los electrodos están conectados al circuito de fuente de energía y el elemento combustible se enciende. El encendido desencadena una reacción exotérmica que calienta el sustrato y vaporiza el medicamento revestido en el mismo preferentemente como se ha discutido anteriormente. En la etapa 318, se permite que el medicamento se enfríe para formar un aerosol. Preferiblemente este enfriamiento se produce en una vía de ventilación, como la vía de ventilación 32 mostrada en la figura 1, que rodea la superficie exterior del sustrato. Aunque no es parte de la presente invención, en la etapa 320, el medicamento aerosolizado es inhalado por el usuario. En una realización alternativa, en la etapa 312, en lugar de revestir un medicamento sobre el exterior del sustrato proporcionado en la etapa 310, se considera la impregnación el sustrato con el medicamento que se tiene que aerosolizar, como se ha discutido anteriormente.

[0032] Como se ha indicado anteriormente, el dispositivo de formación del aerosol para su uso de acuerdo con el método de la presente invención calienta rápidamente un medicamento para producir un vapor, seguido del enfriamiento del vapor y la condensación del vapor para proporcionar un aerosol, también llamado aerosol de condensación. La composición del medicamento se calienta preferentemente en una de las dos formas siguientes: como compuesto activo puro, o como una mezcla de compuestos activos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0033] El término «medicamento» como aquí se utiliza significa cualquier compuesto químico que se utiliza en la prevención, diagnóstico, tratamiento o cura de enfermedad, para el alivio del dolor, o para controlar o mejorar cualquier trastorno fisiológico o patológico en humanos o animales. Las clases de medicamentos incluyen, a modo no limitativo, los siguientes: antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antieméticos, antihistamínicos, medicamentos antiparkinsonianos, antipsicóticos, ansiolíticos, medicamentos para la disfunción eréctil, medicamentos para el dolor de cabeza por migraña, medicamentos para el tratamiento del alcoholismo, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroides, opioides, otros analgésicos, estimulantes u esteroides.

[0034] Ejemplos de antibióticos incluyen cefinetazol, cefazolín, cefalexín, cefoxitina, cefacetil, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosforin c, cefalotin, cefamecin a, cefamecin b, cefamecin c, cefarina, cefradina, ampicilina, amoxicilina, heptacilina, carfecilina, carindacilina, carbenicilina, amilpenicilina, azidocilin,a bencilpenicilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, meticilina, nafcilina, 2-pentenilpenicilina, penicilina n, penicilina o, penicilina s, penicilina v, penicilina clorobutín, dicloxacilina, difenicilina, heptipenicilina y metampicilina.

[0035] Ejemplos de anticonvulsivos incluyen ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, etanedisulfonato, gabapentin y vigabatrin.

[0036] Ejemplos de antidepresivos incluyen amitriptilina, amoxapina, benmoxina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, kitanserina, lofepramina, medixofamina, mianserina, maprotolina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, viloxazina, citalopram, cotinina, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, nisoxetina, paroxetina, reboxetina, setralina, tianeptina, acetafenazina, binedalina, brofaromina, cericlamina, clovoxamina, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, fenihridazina, fenelzina, selegilina, sibutramina, tranilcipromina, ademetionina, adrafini, amesergida, amisulpride, amperozida, benactizina, bupropion, caroxazona, geprióna, idaxozan, metralindol, milnacipran, minaprina, nefazodone, nomifensina, ritanserina, roxindole, S-adenosilmetionina, tonefacin, trazodone, triptofan, venlafaxina y zalospiron.

[0037] Ejemplos de antieméticos incluyen alizaprida, azasetron, benziquinamida, bromprida, buclizina, clorpromazina, cinarizina, cleboprida, ciclizina, difenhidramina, difenidol, dolasetron metanosulfonato, droperidol, granisetron, hioscine, lorazepam, metoclopramida, metopimazina, ondansetron, perfenazine, prometazina, proclorperazina, escopolamina, trietylperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trimetobenzamida, tropisetron, domeridone y palonosetron.

[0038] Ejemplos de antihistamínicos incluyen azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexmedetomidina, difenhidramina, doxilamine, hidroxizina, cetirizina, fexofenadina, loratadina y prometazina.

5 **[0039]** Ejemplos de medicamentos antiparkinsonianos incluyen amantadina, baclofen, biperiden, benzotropina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, levodopa, carbidopa, selegilina, deprenil, andropinirol, apomorfina, benserazida, bromocriptina, budipina, cabergolina, dihidroergocriptina, eliprodil, eptastigmina, ergolina, galantamina, lazabemida, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, pergolida, pramipexol, propentofilina, rasagilina, remacemida, esferamina, terguride, entacapone, y tocalpone.

10

[0040] Ejemplos de antipsicóticos incluyen acetofenazina, alizaprida, amperozida, benperidol, benzoquinamida, bromperidol, buramato, butaperazina, carfenazina, carpipramina, clorpromazina, clorprotixeno, clocapramina, clomacran, clopextixol, clospirazina, clotiapina, ciamemazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, mesoridazina, metofenazato, molindrone, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamerone, piperacetazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, remoxiprida, sertindol, espiperon, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperidol, trifluopromazina, trifluoperazina, ziprasidon, zotepina, zuclopentixol, amisulprida, butaclamol, clozapina, melperon, olanzapina, quetiapina y risperidon.

15

[0041] Ejemplos de ansiolíticos incluyen mecloqualona, medetomidina, metomidato, adinazolam, clordiazepoxido, clobenzepam, flurazepam, lorazepam, loprazolam, midazolam, alpidem, alseroxlon, amfenidona, azaciclónol, bromisovalum, buspirona, calcio N-carbamilaspartato, captodiamina, capurida, carbcloral, carbromal, betaína cloral, enciprazina, flesinoxan, ipsapirazona, lesopitron, loxapina, metacualona, metiprilón, propanolol, tandospirona, trazadona, zopiclona y zolpidem.

20

25 **[0042]** Ejemplos de medicamentos para la disfunción eréctil incluyen tadalafil (IC351), sildenafil, vardenafil, apomorfina, apomorfina diacetato, fentolamina y yohimbina.

[0043] Ejemplos de medicamentos para dolores de cabeza de migraña incluyen almotriptan, alperoprada, codeína, dihidroergotamina, ergotamina, eletriptan, frovatriptan, isometepteno, lidocaína, lisurida, metoclopramida, naratriptan, oxicodone, propoxifeno, rizatriptan, sumatriptan, ácido tolfenámico, zolmitriptan, amitriptilina, atenolol, clonidina, ciproheptadina, diltiazem, doxepina, fluoxetina, lisinopril, metisergida, metoprolol, nadolol, nortriptilina, paroxetina, pizotifen, pizotilina, propanolol, protriptilina, sertralina, timolol y verapamil.

30

[0044] Ejemplos de medicamentos para el tratamiento del alcoholismo incluyen acamprosato, naxolone, naltrexona y disulfiram.

35

[0045] Ejemplos de relajantes musculares incluyen baclofen, ciclobenzaprina, orfenadrina, quinina y tizanidina.

[0046] Ejemplos de antiinflamatorios no esteroides incluyen aceclofenac, alclofenac, alminoprofen, amfenac, aminopropilona, amixetrina, aspirina, benoxaprofen, bermoprofen, bromfenac, bufexamac, butibufen, bucloxate, carprofeno, colina, cincofeno, cinmetacín, clidanaco, clopricac, clometacín, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenclozate, fenoprofeon, flutiazin, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibufenac, indometacín, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, mazipredona, meclofenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, piroprofeno, ácido prodólico, salicilate, salsalato, sulindac, tofenamato y tolmetin.

40

45

[0047] Ejemplos de opioides incluyen alfentanil, allilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carbifeno, cipramadol, clonitazeno, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, dipipanona, fentanil, hidromorfona, L-alfa acetilmetadol, lofentanil, levorfanol, meperidina, metadona, meptazinol, metopona, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, papaveretum, petidina, pentazocina, fenazocina, remifentanil, sufentanil y tramadol.

50

[0048] Ejemplos de otros analgésicos incluyen apazona, benzpiperilona, benzidramina, bumadizón, clometacín, clonixina, etoheptazina, flupirtina, nefopam, orfenadrina, propacetamol y propoxifeno.

55 **[0049]** Ejemplos de estimulantes incluyen anfetamina, brucina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, efedrina, fenfluramina, mazindol, metifenidato, pemolina, fentermina y sibutramina.

[0050] Ejemplos de esteroides incluyen betametasona, cloroprednisona, clocortolona, cortisona, desonida, dexametasona, desoximetasona, difluprednato, estradiol, fludrocortisona, flumetasona, flunisolide, fluocortolona, fluprednisolona, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, pregnan-3-alfa-ol-20-ona, testosterona, y triamcinolona.

60

[0051] Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser volátiles o no volátiles. Los excipientes volátiles, al calentarse, se volatilizan, aerosolizan e inhalan simultáneamente con el medicamento destinado a ser suministrada. Se conocen en la técnica clases de tales excipientes e incluyen, a modo no limitativo, gases, fluidos supercríticos, líquidos y disolventes líquidos. A continuación se incluye una lista de ejemplos de portadores dentro de las clases:

65

agua; terpenos, como el mentol, alcoholes, como etanol, propilenglicol, glicerol y otros alcoholes similares; dimetilformamida; dimetilacetamida; cera, y mezclas de los mismos.

[0052] Típicamente, los sustratos del método de la presente invención se revisten con el medicamento utilizando el proceso de revestimiento por inmersión. En tal proceso se hace primero una solución de medicamento. El disolvente de la solución se elige de modo que el medicamento es miscible en él en concentraciones aptas para el revestimiento. Disolventes típicos para tal proceso incluyen, a modo no imitativo, cloruro de metileno, éter, acetato de etilo y metanol. El sustrato se sumerge y se retira de la solución a velocidad constante. Tras la inmersión, se permite que el disolvente se evapore y se calcula la masa de medicamento revestido sustrayendo la masa del sustrato del sustrato más el compuesto. El proceso de inmersión se puede repetir hasta que se revista la cantidad deseada de medicamento. Dispositivos de revestimiento por inmersión adecuados para utilizarse en la implementación de un procedimiento y/o aparato de la presente invención están disponibles en el mercado. Uno de tales es el DC-2000, que se puede obtener en Concoat Limited of Surry, England.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Aerosolización de medicamento a partir de una lámpara de destellos revestida de polímero.

[0053] Una lámpara de destello de alta potencia Sylvania®, con su revestimiento de polímero intacto, fue pesada y colocada en un vial de nicotina. Se permitió que la nicotina líquida se absorbiera en el revestimiento de polímero durante una hora, y el exceso de líquido se retiró secándolo con un pañuelo. Se permitió que la ampolla se equilibrara durante la noche en un vial bajo una atmósfera de argón. A continuación se abrió el vial y el argón fluyó por la ampolla durante 45 minutos. Al volver a pesarlo se mostró que un total de 24,6 mg de nicotina estaba disuelta en el revestimiento de polímero. La ampolla se encerró en un vial de 8 ml y se encendió por el contacto de sus conductores a través de las terminales de una pila AAA. Se formó una nube de aerosol visible dentro del vial y se permitió que se recondensara en las paredes. El análisis cromatográfico líquido de alta resolución del condensado mostró que tenía 1,3 mg de nicotina pura.

Ejemplo 2: Medicamento revestido sobre sustrato de aluminio.

[0054] Una lámpara de destellos de alta potencia (GE o Sylvania), que puede producir 300-400 J de energía, se introdujo en un tubo de aluminio anodinado. El ensamblado de lámpara de destellos / tubo se sumergió en una solución orgánica que contenía un medicamento y se retiró rápidamente. La evaporación del disolvente residual del ensamblado se realizó colocándolo en una cámara de vacío durante 30 min. Esto dejó una película de medicamento revestido en la superficie exterior del tubo de aluminio. El ensamblado de lámpara de destellos se conectó eléctricamente a dos pilas de 1,5 V y a un conmutador utilizando cables de cobre y después se encerró en un vial de vidrio sellado. El encendido de la lámpara de destellos se realizó momentáneamente encendiendo el conmutador entre la lámpara de destellos y las pilas. Tras el encendido, el vial se mantuvo cerrado durante 30 minutos de modo que las partículas de medicamento volatilizado coagularon y se condensaron en la superficie interior del vial. El análisis del aerosol implicó aumentar el vial con 5 ml de acetonitrilo e inyectar una muestra de la solución orgánica en un dispositivo de cromatografía líquida de alta resolución. La medición con un termopar indicó que el tubo de aluminio se calentó hasta 600°C en 50 milisegundos. Esto se traduce en una velocidad de calentamiento de 12000°/s.

[0055] Cualquier conocedor de la técnica entenderá que el dispositivo experimental detallado anteriormente se podría transformar en un dispositivo de suministro de inhalación excluyendo el vial sellado e incluyendo un alojamiento para contener el ensamblado y los componentes eléctricos. El alojamiento contendría una entrada de aire y una boquilla que, cuando se produjera la volatilización del medicamento, un soplo de inhalación llevaría el aerosol formado a los pulmones de un sujeto.

[0056] Las descripciones anteriores de realizaciones específicas de la presente invención se han presentado por motivos de ilustración y descripción. No están destinadas a ser exhaustivas ni a limitar a invención a las formas precisas descritas, y debe entenderse que son posibles varias modificaciones y variaciones a la luz de la enseñanza anterior. Las realizaciones se escogieron y describieron para explicar mejor los principios de la invención y su aplicación práctica para, por tanto, permitir a otros expertos en la materia utilizar mejor la invención y varias realizaciones con varias modificaciones que son adecuadas al uso particular contemplado. También pueden considerarse muchas otras variaciones dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para vaporizar un medicamento (15), que comprende:

5 proporcionar un alojamiento (30) que comprende una zona central y una boquilla (34),

caracterizado por incluir:

10 un sustrato (20) dentro de dicho alojamiento (30) con una superficie interior (20a) que rodea una zona interior y una superficie exterior (20b);

un elemento combustible (16) dentro de la zona interior del sustrato (20);

15 un encendedor de chispa o resistencia conectado al elemento combustible (16) para encender la combustión del elemento combustible (16); y

un medicamento (15) en la superficie exterior (20b) de dicho sustrato (20), o impregnado en el sustrato (20), el medicamento destinado a vaporizarse tras el encendido del elemento combustible (16); e

20 iniciar una reacción exotérmica dentro de la zona interior de dicho sustrato (20) por la que la superficie exterior (20b) de dicho sustrato (20) se calienta rápidamente y el medicamento (15) es vaporizado en la zona central del alojamiento (30).

25 2. Método según la reivindicación 1, en el que el elemento combustible (16) está sellado en una ampolla (14).

3. Método según la reivindicación 2, en el que la ampolla (14) está hecha de vidrio.

30 4. Método según la reivindicación 3, en el que la ampolla (14) constituye las superficies interior y exterior del sustrato (20).

5. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato (20) es metálico.

35 6. Método según la reivindicación 5, en el que el sustrato (20) está hecho de acero inoxidable o aluminio.

7. Método según la reivindicación 1, en el que el elemento combustible (16) consume gas en la combustión.

40 8. Método según la reivindicación 7, en el que el elemento combustible (16) incluye un metal combustible, preferentemente seleccionado de entre magnesio, circonio y aluminio.

9. Método según la reivindicación 2, en el que el sustrato (20) está revestido sobre la ampolla sellada (14).

45 10. Método según la reivindicación 1, en el que el encendedor incluye una fuente de energía (40) para encender el elemento combustible (16) y en el que el dispositivo puede separarse en dos secciones, una primera sección (30a) que aloja la fuente de energía (40) y la segunda sección (30b) que aloja el sustrato (20), el elemento combustible (16) y el medicamento (15).

50 11. Método según la reivindicación 1, en el que el método incluye, después de que el medicamento se haya vaporizado, la etapa de enfriamiento del vapor y de la condensación del vapor para proporcionar un aerosol.

12. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento (15) está en forma de compuesto activo puro.

55 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el medicamento (15) está en forma de una mezcla de compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), y en el que el/los excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) es/son volátil(es) o no volátil(es).

14. Método según la reivindicación 11, en el que el medicamento comprende apomorfina.

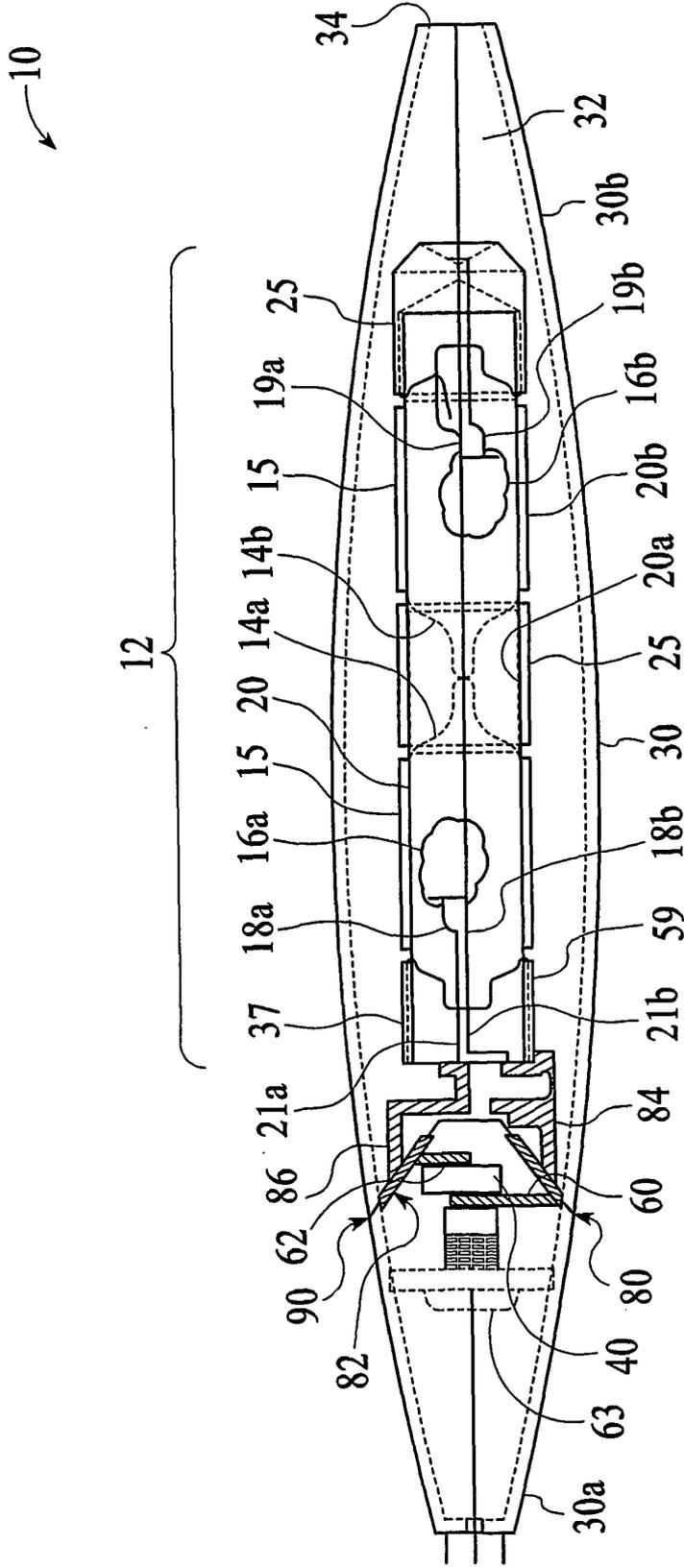


FIG. 1

FIG. 2

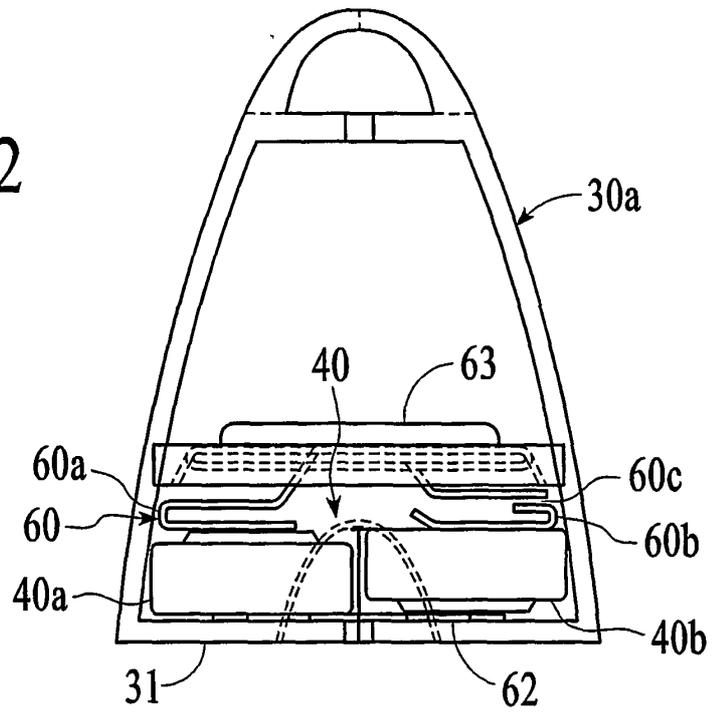
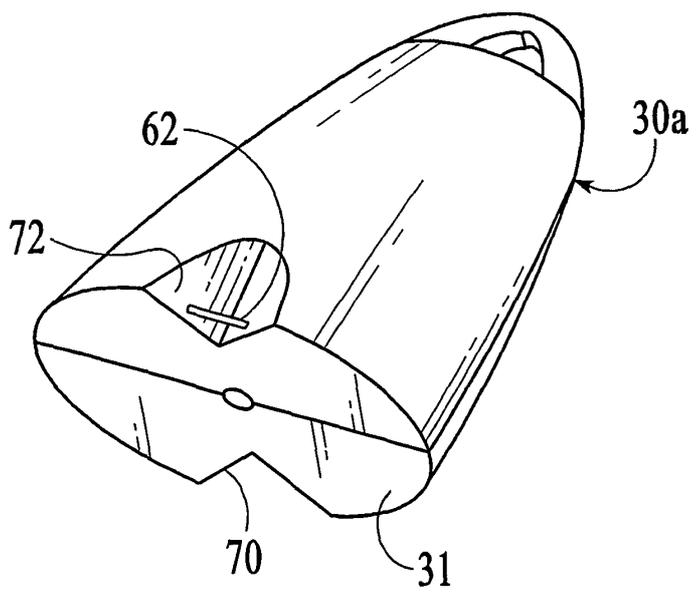
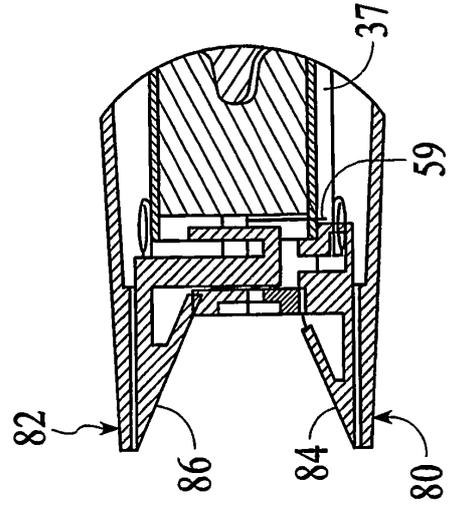
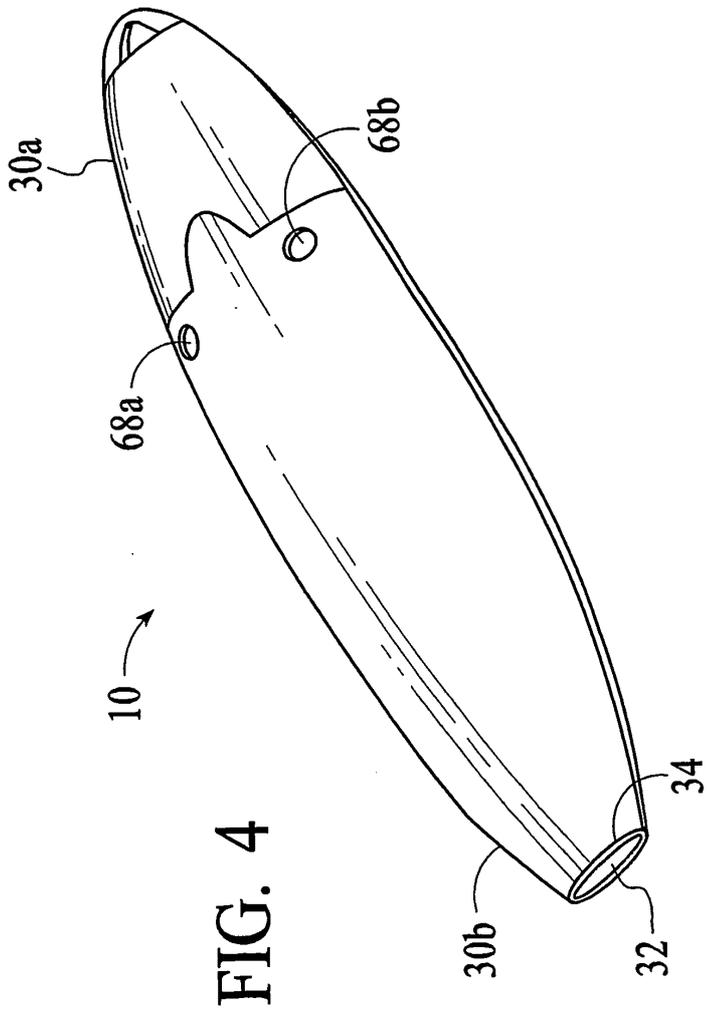


FIG. 3





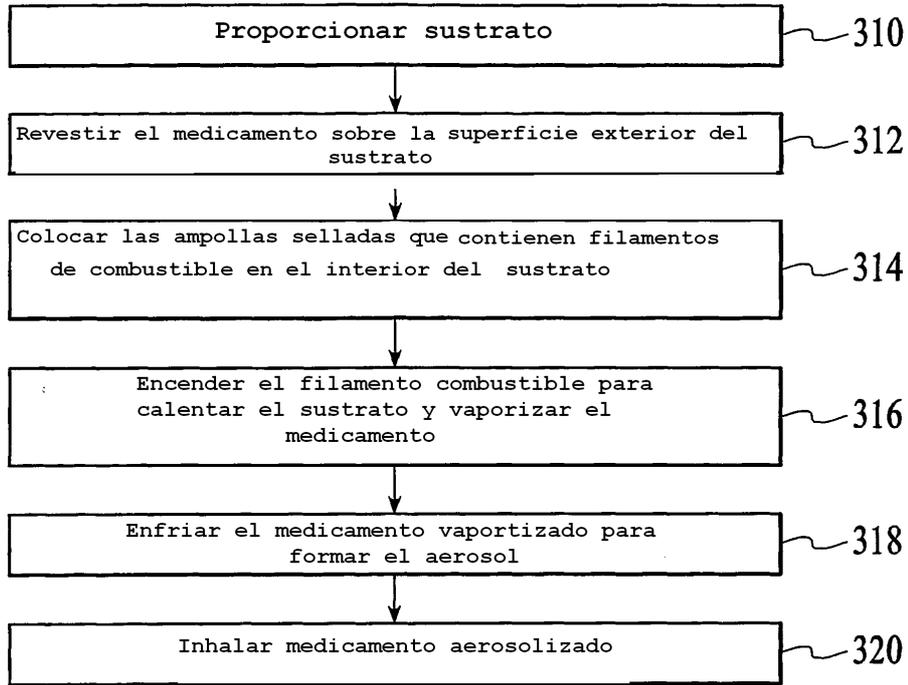


FIG. 6 300

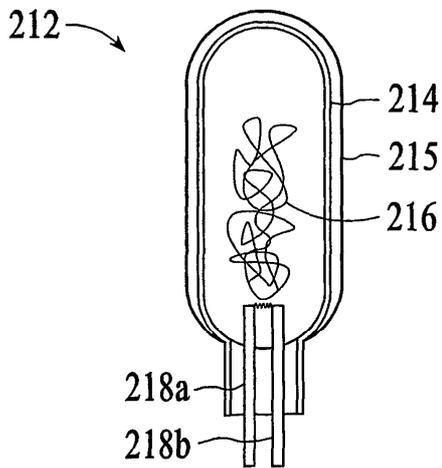


FIG. 7

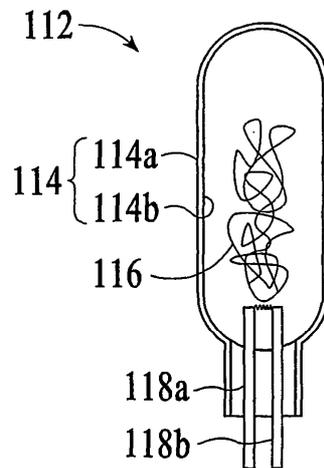


FIG. 8