

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 129**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2008 E 17196944 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3300755**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

06.07.2007 EP 07111998
27.07.2007 US 881582
13.08.2007 WO PCT/EP2007/058368

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2019

73 Titular/es:

VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

EASON, STEPHEN WILLIAM;
SARKAR, MATTHEW NEIL;
GIBBINS, GRAHAM ROGER;
CAMPLING, NICHOLAS JOHN;
BIDDLE, HOWARD WILLIAM;
THORNHILL, TRISTIAN ROGER y
BRADLEY, DUNCAN JAMES

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 708 129 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

Inhalador

5 La presente invención se refiere a un dispositivo inhalador para administración oral y nasal de medicamento en forma de polvo y a un inhalador que contiene una tira de blísteres cada uno de los cuales tiene una tapa y/o base que se puede romper que contiene una dosis de medicamento para inhalación por un usuario del dispositivo.

10 La administración oral o nasal de un medicamento utilizando un dispositivo de inhalación es un método particularmente atractivo de administración de fármacos ya que estos dispositivos son relativamente fáciles para que un paciente los utilice discretamente y en público. Así como para la administración de medicamentos para tratar enfermedades locales de las vías respiratorias y otros problemas respiratorios, han sido también utilizados recientemente para administrar fármacos a la corriente sanguínea a través de los pulmones evitando por ello la necesidad de inyecciones hipodérmicas.

15 Es corriente que las formulaciones en polvo seco sean envasadas previamente en dosis individuales, usualmente en forma de cápsulas o blísteres cada uno de los cuales contiene una sola dosis del polvo que ha sido medida exacta y consistentemente. Un blíster es generalmente formado en frío a partir de un material estratificado o de plástico en lámina dúctil e incluye una tapa que se puede perforar o se puede despegar que es sellada por calor alrededor de la periferia del blíster durante la fabricación y después de la introducción de la dosis en el blíster. Se prefiere un blíster de lámina sobre un blíster de polímero o cápsula de gelatina ya que cada dosis está protegida de la entrada de agua y penetración de gases tales como oxígeno además de estar protegida de la luz y de la radiación UV todo lo cual puede tener un efecto perjudicial sobre las características de administración del inhalador si una dosis resulta expuesta a ellos. Por ello, un blíster ofrece una protección medioambiental excelente a cada dosis de fármaco individual.

20 Se conocen dispositivos de inhalación que reciben un paquete de blísteres que comprende un número de blísteres cada uno de los cuales contiene una dosis previamente dosificada y envasada individualmente del fármaco que ha de ser administrado. El accionamiento del dispositivo hace que un mecanismo rompa un blíster, tal como perforándolo o despegando la tapa, de manera que cuando el paciente inhala, el aire es aspirado a través del blíster arrastrando la dosis contenida en él que es a continuación sacada del blíster a través del dispositivo y a través de las vías respiratorias del paciente hacia abajo a los pulmones. Puede utilizarse también aire o gas u otros propelentes presurizados para sacar la dosis fuera del blíster. Alternativamente, el mecanismo que perfora o abre el blíster puede también empujar o expulsar la dosis fuera del blíster a un receptáculo desde el que la dosis puede ser inhalada subsiguientemente.

30 El ventajoso que el inhalador sea capaz de contener un número de dosis para permitirle ser utilizado de manera repetida a lo largo de un período de tiempo sin que requiera abrir y/o insertar un blíster en el dispositivo cada vez que es utilizado. Por ello, muchos dispositivos convencionales incluyen medios para almacenar un número de blísteres cada uno de los cuales contiene una dosis individual del medicamento. Cuando se ha de inhalar una dosis, un mecanismo de indexación mueve un blíster previamente vaciado lejos del mecanismo de apertura de manera que uno nuevo es movido a una posición lista para ser abierta para inhalación de su contenido.

Un inhalador del tipo descrito anteriormente es conocido por el documento WO 2005/037353 A1.

35 De acuerdo con una realización descrita y reivindicada en el documento WO 2005/037353 A1, e ilustrada en las figs. 1a y 1b de los dibujos adjuntos, un inhalador 1 tiene un alojamiento 2 que contiene una tira de blísteres 3 enrollada. Un mecanismo 4 de indexación que comprende una única palanca 5 de accionamiento desenrolla del enrollamiento 3 un blíster cada vez de manera que pase en sobre un bastidor 6 que sitúa los blísteres y sucesivamente a través de un puesto 7 de perforación del blíster, cuando el activador 5 es pivotado en una dirección indicada por la flecha "A" en la fig. 40 1b. El blíster 3a situado en el puesto 7 de perforación del blíster en cada movimiento del activador 5 es perforado en la carrera de retorno del activador 5 (en la dirección indicada por la flecha "B" en la fig. 1b) por elementos 8 de perforación sobre el propio activador 5 de modo que, cuando un usuario inhala a través de una boquilla 9, se genera un flujo de aire dentro del blíster 3a para arrastrar la dosis contenida en él y sacarla del blíster 3a a través de la boquilla 9 y a las vías respiratorias del usuario.

45 Aunque el dispositivo de inhalación al que se ha hecho referencia anteriormente y se ha descrito en la publicación antes mencionada ha abordado muchos de los problemas conocidos asociados con estos tipos de dispositivos, está diseñado de modo que almacene sólo un pequeño número de blísteres usados dentro del dispositivo de manera que, cuando se ha excedido ese número de blísteres, ellos se extienden fuera del alojamiento del dispositivo de manera que el usuario debe separar esos blísteres usados de los blísteres sin usar que permanecen dentro del dispositivo y desechar la parte separada de la tira. La dirección del movimiento de los blísteres usados está indicada por la flecha "C" en las figs. 1a y 50 1b. La tira 3 de blísteres puede ser perforada o debilitada entre cada uno de ellos o cada cierto número de blísteres para facilitar el rasgado de los blísteres usados de la tira 3.

Aunque dispositivos que expulsan blísteres usados tienen la ventaja de ser particularmente pequeños y ligeros de peso, es deseable proporcionar un dispositivo completamente integrado en el que todos los blísteres usados son retenidos dentro del dispositivo de manera que la separación de los blísteres usados de los que permanecen en el dispositivo ya no sea necesaria. No solamente esto haría el dispositivo más simple de utilizar debido a que el usuario ya no está preocupado con la separación y desechado periódicos de una parte usada de la tira de blísteres sino que cualquier

contaminación potencial de los dedos por el fármaco residual que queda en los blísteres usados puede ser evitada ya que no hay necesidad de que el usuario entre en contacto con ninguno de los blísteres usados. Por ello, la tira completa puede ser cerrada herméticamente de manera efectiva dentro del alojamiento del dispositivo.

5 Los blísteres usados pueden ser simplemente enrollados alrededor de un carrete de recogida situado dentro del dispositivo. Sin embargo, tales dispositivos son grandes y requieren medios para hacer girar el carrete para enrollar los blísteres usados. El extremo delantero de la tira debe ser también fijado previamente al carrete de manera que la tira comience a enrollarse alrededor del carrete cuando el carrete es hecho girar.

10 El documento WO 2005/037353 también describe una realización en la que todos los blísteres son retenidos dentro del dispositivo y en la que la tira de blísteres tiene la forma de un bucle sin fin que es enrollado alrededor de sí mismo. Dicho dispositivo 10 está mostrado en la fig. 2. Si se utilizan materiales adecuados de baja fricción, los dos carretes centrales 11, 12 no necesitan ser accionados, siendo el accionamiento proporcionado solamente por el mecanismo 4 de indexación que es concéntrico con el pivote activador y que gira en respuesta al movimiento pivotante del activador 13 por el usuario, como se ha descrito con referencia al dispositivo mostrado en las figs. 1a y 1b. Aunque este dispositivo proporciona una disposición compacta, si la tira 14 es demasiado larga tiende a atascarse sobre las paredes 15 que separan los elementos de la tira 14 a la manera de un embrague de enrollamiento por resorte o una cuerda hecha pasar alrededor de un cilindro que impide la indexación apropiada de la tira 14.

20 Una versión previamente sin describir de un dispositivo 20 de tipo de bucle esta mostrada en las figs. 3a y 3b en las que el potencial inherente para atascarse es minimizado proporcionando accionamiento a las partes sucesivas 21 de la tira 22 en varios puntos a lo largo de su longitud. Como se ha mostrado en la vista posterior de la fig. 3a, el bucle 22 sigue un trayecto sinuoso alrededor de varias ruedas 7, al menos alguna de las cuales son accionadas desde la rueda 4 de indexación principal, siendo las ruedas restantes ruedas intermedias 8 que guían las partes sucesivas de la tira 21 del bucle 22. En la vista frontal de la fig. 3b, puede verse que el mecanismo 4 de indexación y las tres ruedas 7 de accionamiento secundarias están dentadas y se engranan con un piñón dentado 23 mayor montado a rotación sobre un eje de giro central 24 en la parte posterior del alojamiento 25.

25 El documento WO 2006/079746 describe un dispositivo de dispensación, en particular un inhalador de polvo seco, que incluye medios para aplanar los blísteres usados, posibilitando por ello reducir el volumen de almacenamiento de la tira de blísteres usados. Los medios de aplanamiento consisten en dos cilindros entre los cuales pasa la tira de blísteres usados.

30 El documento WO 2003/061743 describe un dispensador de medicamentos, tal como un inhalador, que comprende un dispositivo de indexación para indexar las porciones de medicamento de un portador de medicamentos, al como una tira de blísteres. El inhalador puede comprender adicionalmente una rueda de aplastamiento para aplastar la lámina de base de una tira de blísteres después de que el medicamento haya sido retirado de los blísteres, de manera que el espacio ocupado por la parte usada de la tira de blísteres es reducido.

35 La presente invención pretende proporcionar un dispositivo de inhalación que retenga una tira de blísteres usados dentro del alojamiento del dispositivo al tiempo que mantiene la simplicidad y compacidad del dispositivo, así como su facilidad de uso.

40 Aunque el dispositivo puede ser desechable después de que todos los blísteres contenidos dentro de él hayan sido vaciados, se ha considerado que puede ser posible abrir el alojamiento para permitir que la tira antigua sea retirada y una nueva sea insertada. También se ha considerado que los blísteres pueden ser retenidos dentro de una parte del alojamiento del dispositivo que puede ser separada del resto del alojamiento en el que está situado el mecanismo de indexación y perforación, formando por ello un cartucho reemplazable. Esto permitiría que una tira de blísteres vaciada sea retirada sin contacto directo por el paciente.

45 De acuerdo con la invención, se ha proporcionado un inhalador que comprende un alojamiento para recibir una tira de blísteres cada uno de los cuales contiene una dosis de medicamento y medios para mover secuencialmente cada blíster a alineación con medios para abrir un blíster para permitir que un usuario inhale dicha dosis, incluyendo el alojamiento una cámara un para recibir los blísteres usados y medios para comprimir o aplastar dichos blísteres usados, según la reivindicación 1. Una realización preferida de la invención esta reivindicada en la reivindicación 2.

Se apreciará que diferentes aspectos de la invención pueden ser usados independientemente o en cualquier combinación con otros aspectos de la invención.

50 Se apreciará que el inhalador de la invención puede ser un dispositivo o bien pasivo o bien activo. En un dispositivo pasivo, la dosis es arrastrada en un flujo de aire provocado cuando el usuario inhala a través de la boquilla. Sin embargo, en un dispositivo activo, el inhalador incluiría medios para generar un flujo de gas o aire presurizado a través del blíster para arrastrar la dosis y sacarla del blíster a través de la boquilla y a las vías respiratorias del usuario. En una realización, el innovador puede estar provisto de una fuente de gas o aire presurizado dentro del alojamiento.

55 Las figs. 1 a 5 de los dibujos adjuntos son como sigue:

5 La figs. 1a y 1b son vistas laterales en sección de un dispositivo de inhalación convencional para mostrar cómo los blísteres de una tira son movidos secuencialmente a alineación con un puesto de perforación de blísteres por el movimiento de un activador desde la posición mostrada en la fig. 1a a la posición mostrada en la fig. 1b que acciona una rueda de indexación. Una cabeza de perforación en el activador perfora la tapa de un blíster alineado cuando el activador es devuelto a su posición normal como se ha mostrado en la fig. 1a.

La fig. 2 es una vista en sección de un dispositivo de inhalación en el que todos los blísteres son retenidos dentro del dispositivo y en el que la tira de blísteres tiene la forma de un bucle sin fin que esta enrollado alrededor de sí mismo;

Las figs. 3a y 3b muestran vistas en sección frontal y posterior de otra versión de un dispositivo de bucle sin fin en el que la tira es accionada en varias ubicaciones a lo largo de su longitud;

10 Las figs. 4a a 4c muestran la parte usada de una tira de blísteres que está plegada a la manera de zigzag o de acordeón y las cavidades del blíster son aplastadas de manera que los blísteres usados forman un apilamiento inepto dentro de una cámara encerrada en el alojamiento del dispositivo;

15 Las figs. 5a y 5b muestran la parte usada de la tira de blísteres que es accionada través de una distancia de agarre entre al menos un par de rodillos para aplastar las cavidades del blísteres e impartir una curvatura la tira de manera que se enrolle dentro de una cámara encerrada en el alojamiento del dispositivo; las figs. 5c y 5d muestran un mecanismo simplificado para rasgar o separar de otro modo los blísteres usados, que puede haber sido aplastados, de los blísteres restantes.

20 Se ha hecho referencia en toda esta memoria a los blísteres tanto "sin usar" como "usados". Se apreciará que los blísteres "sin usar" se refieren a aquellos blísteres que no han pasado por el puesto de perforación del blíster y que permanecen intactos con la dosis contenida en ellos.

25 Los blísteres "usados" se refieren a aquellos blísteres que han pasado por el puesto de perforación de blíster en respuesta al movimiento del activador por un usuario y que han sido perforados para permitir que se obtenga el acceso a la dosis contenida en ellos. Aunque en general, un blíster "usado" se refiere a un blísteres del que ha sido inhalada una dosis, debería también considerarse que incluye los blísteres que han pasado por el puesto de perforación de blíster y han sido perforados pero que aún contienen algo o toda la dosis contenida en ellos. Esto puede suceder, por ejemplo, cuando un usuario mueve el activador para mover la tira de blísteres sin inhalar la dosis de un blíster perforado previamente.

30 Una alternativa (que no forma parte de la presente invención) tanto al enfoque convencional de blísteres usados enrollados en carretes, como al accionamiento en bucle descrito anteriormente, es emplear un mecanismo para impartir pliegues a una tira usada de modo que sea promovida a formar un acordeón. El dispositivo puede, alternativamente o además de un mecanismo de plegado, también incluir medios para aplastar las cavidades de blíster usado de modo que reduzcan su volumen y de modo que se forme un apilamiento compactado de blísteres usados, minimizando por ello el volumen del espacio ocupado por los blísteres usados.

35 Un modo en el que pueden ser realizados los pliegues en acordeón y el aplastamiento de las cavidades de blísteres usados está mostrado en las figs. 4a a 4c, en las que puede verse que dos rodillos lobulados 30, 31 están configurados de modo que engranan con un pequeño espacio entre ellos que es menor que la profundidad de una cavidad de un blíster. Los rodillos lobulados 30, 31 pueden estar conectados por ruedas dentadas enterizas (no mostradas) de modo que ambos sean accionados, posiblemente en respuesta al movimiento del activador 5. Cuando una tira 51 de blísteres usados pasa entre los rodillos lobulados 30, 31, los lóbulos 30a, 31a producen un zigzag o pliegue en direcciones alternas a la tira aplanada de modo que formen un acordeón. Cada rodillo tiene la misma construcción pero están montados de modo que los lóbulos 30a en un rodillo están 90 grados desfasados con los lóbulos 31a del otro rodillo de manera que, cuando los rodillos 30, 31 giran, los lóbulos 30a, 31a en un rodillo 30, 31 se aplican a la tira y la presionan contra el otro rodillo entre los lóbulos 30, 31a de ese rodillo 30, 31. Como se ha mostrado en las figs. 4b y 4c, si el acordeón es forzado a un espacio cerrado 32 dentro del alojamiento 33 del inhalador, se crea un apilamiento 34 compactado (véase la fig. 4(c)) de blísteres usados. El espacio encerrado 32 puede estar provisto de una pared o pistón (no mostrado) deslizable contra una carga elástica proporcionada por un resorte (no mostrado) en respuesta a la presión aplicada al mismo por los blísteres usados 51 que entran en el espacio encerrado 32, de modo que minimicen el volumen ocupado por los blísteres 51 y mantengan la forma de acordeón.

50 Se apreciará también que, en lugar de los lóbulos 30a, 31a, uno o ambos de los rodillos 30, 31 pueden estar provistos de un brazo que tiene una cuchilla de corte (no mostrada) fijada a su punta de manera que en vez de plegar la tira, la cuchilla de corte se aplica a la tira 51 para cortarla o trocearla en secciones o blísteres individuales.

55 En otra modificación (que no forma parte de la presente invención), ilustrada en las figs. 5a y 5b, las cavidades de blíster de la tira 51 de blísteres usados pueden simplemente ser aplastadas sin impartir ningún pliegue a la tira 51. Si la tira 51 es hecha pasar alrededor de un rodillo 41 y a través de una distancia de agarre 42 entre ese rodillo 41 y al menos otro rodillo 43, 44, los rodillos 41, 43, 44 aplastarán las cavidades y tenderán también a formar una curvatura en la tira 51 de tal modo que se forme un enrollamiento que puede ser dirigido a un espacio encerrado 45 dentro del alojamiento 40, como se ha mostrado en la fig. 5b.

Se apreciará que pueden utilizarse otras técnicas distintas de rodillos para aplastar o aplanar los blísteres para reducir su tamaño. Pueden ser comprimidos entre partes móviles, o entre una parte móvil y un yunque. La parte móvil puede ser accionada por el activador o por medio separados. La forma del blíster puede ser debilitada en la fabricación para reducir la fuerza necesaria para aplastar el blíster, por ejemplo haciendo una muesca a la forma del blíster.

5 En la invención, la rueda de indexación que forma parte del mecanismo de indexación y que gira para extraer la tira de blísteres a través del dispositivo más allá del puesto de perforación es utilizada a su vez para aplastar las cavidades de blísteres usados cuando pasan alrededor de ella, aplastándolas por ello al menos parcialmente. Esto se consigue agrandando el eje o cubo de la rueda de indexación de modo que la distancia entre el cubo y la envolvente del dispositivo, o un componente fijado a la envolvente, sea menor que la altura máxima de una cavidad de blíster. Cuando
10 las cavidades de blísteres son arrastradas entre los dientes de la rueda de indexación, un giro hacia delante de la rueda hace que las cavidades sean al menos parcialmente aplastadas o emparedadas entre el cubo agrandado de la rueda de indexación y la envolvente del dispositivo.

En las figs. 5c y 5d, se ha mostrado un mecanismo para rasgar o separar un blíster 51a usado desde la tira 51. Los blísteres usados han sido aplastados antes de ser separados. Como puede verse en la fig. 5c, la tira 51 pasa a través de una abertura 201 en forma de "buzón" en una rueda 200 de rasgado montada giratoriamente. Hay previstos medios (no
15 mostrado) para mantener la tira en una posición fija aguas arriba desde el punto en el que pasa a través de la rueda 200 de rasgado de manera que, cuando la rueda 200 de rasgado gira una sección de la tira 51 es arrancada. La rueda 200 de rasgado puede ser accionada por ruedas dentadas que giran en respuesta al movimiento del activador 5. Los blísteres separados 51a son dejados caer a una sección de contención o espacio encerrado dentro del alojamiento 2.

20 Cuando se ha alcanzado el final de la tira, pasa a través del bastidor 6 de ubicación del blíster y del mecanismo 4 de indexación. Sin embargo, puede ser deseable implementar una característica de bloqueo de manera que se impida el accionamiento repetido del dispositivo cuando la tira de blísteres ha sido vaciada. Esto indicaría claramente al paciente que todas las dosis han sido administradas. La característica de bloqueo puede tener la forma de un agrandamiento unido o formado a partir del final de la tira que es físicamente demasiado grande para pasar a través del bastidor 6 de
25 ubicación de los blísteres. Se apreciará que podrían ser utilizados muchos otros métodos de crear un elemento de bloqueo en el final de la tira, incluyendo varias formas de moldeo plástico o conformando y/o plegando la extremidad de la propia tira.

Para superar al menos parcialmente el problema de contaminación de los blísteres sin usar con la dosis en polvo residual, la solicitante ha propuesto la previsión de una pared divisoria inflexible, pero móvil de modo que separe el interior del alojamiento en una cámara de blísteres sin usar y, una cámara de blísteres usados. Esta pared restringe cualquier polvo residual contenido dentro de la parte de blísteres usados del alojamiento.

Para reducir el tamaño de un dispositivo de inhalación, la solicitante ha propuesto permitir que el espacio inicialmente ocupado por la parte sin usar de la tira de blísteres sea ocupado lentamente por la parte usada de la tira de blísteres a medida que el tamaño de la parte usada de la tira de blísteres aumenta y el tamaño de la parte sin usar de la tira de blísteres disminuye. Para abordar el problema de la contaminación de polvo, una pared divisoria móvil es interpuesta
35 entre la parte sin usar de la tira de blísteres y la parte del alojamiento que recibe la parte usada de la tira de blísteres de modo que divida la cámara en regiones "limpia" y "contaminada" que contienen los blísteres sin usar y los blísteres usados, respectivamente.

La pared divisoria puede ser fijada de manera deslizable al alojamiento de forma que deslice dependiendo del tamaño relativo de las tiras de blísteres sin usar y usados.

Una variedad de medicamentos puede ser administrada sola utilizando inhaladores de la invención. Tales medicamentos incluyen aquellos que son adecuados para el tratamiento de asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), infecciones respiratorias, rinitis, rinitis alérgica, enfermedades y desórdenes nasales; condiciones generales y específicas, y enfermedades sistémicas con el pulmón o la cavidad nasal como la zona de administración.

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inhalador (1) que comprende un alojamiento (2) para recibir una tira de blísteres (3) cada uno de los cuales contiene una dosis de medicamento y un mecanismo (4) de indexación para mover secuencialmente cada blíster a alineación con medios (8) para abrir un blíster (3a) para permitir que un usuario inhale dicha dosis, incluyendo el movimiento de un activador (5) para extraer la tira (3) de blísteres a través del inhalador (1), incluyendo el alojamiento (2) una cámara para recibir blísteres usados, caracterizado por que la rueda está posicionada con relación a una pared del alojamiento (2) de tal forma que las cavidades de los blísteres usados son parcialmente aplastadas entre la rueda de indexación y la pared a medida que pasan alrededor de la rueda de indexación.
- 10 2. Un inhalador según la reivindicación 1, en el que la rueda de indexación comprende una pluralidad de bolsas para recibir cavidades de blísteres, siendo la máxima profundidad de cada bolsa menor que la máxima profundidad de una cavidad de blíster de tal manera que las cavidades sobresalen desde las bolsas en una distancia que es mayor que un espacio entre la parte superior de las bolsas y dicha pared, de tal forma que las cavidades son aplastadas cuando pasan a través de dicho espacio.

15

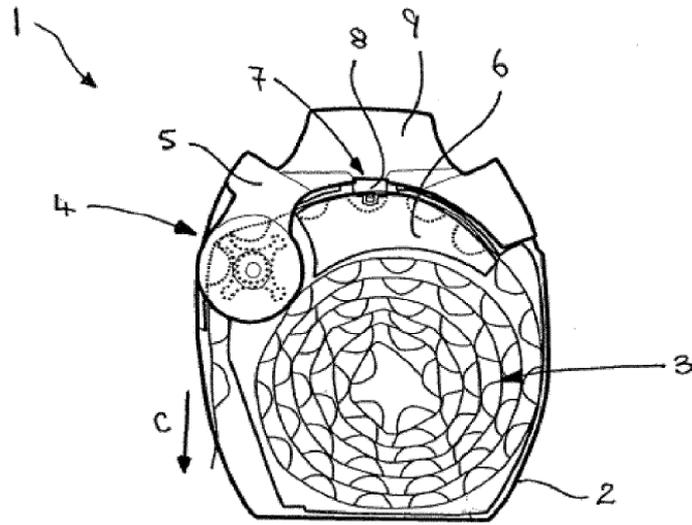


FIGURA 1(a)
(TÉCNICA ANTERIOR)

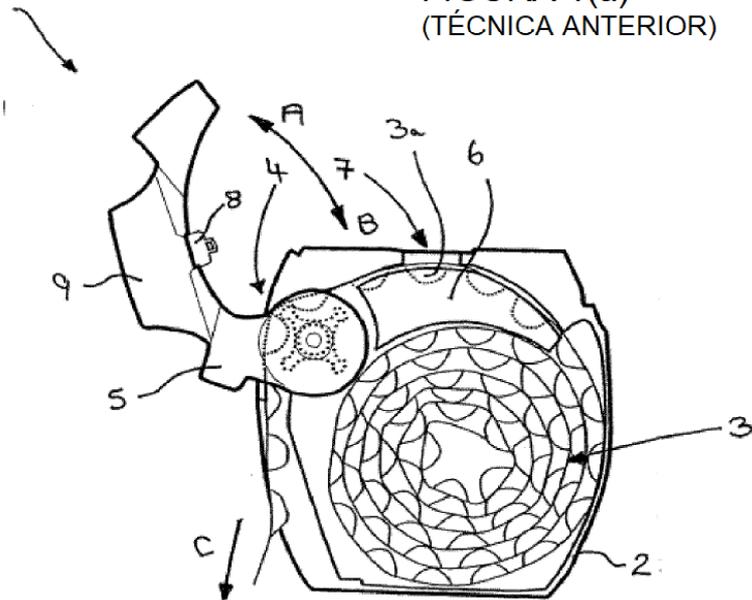


FIGURA 1(b)
(TÉCNICA ANTERIOR)

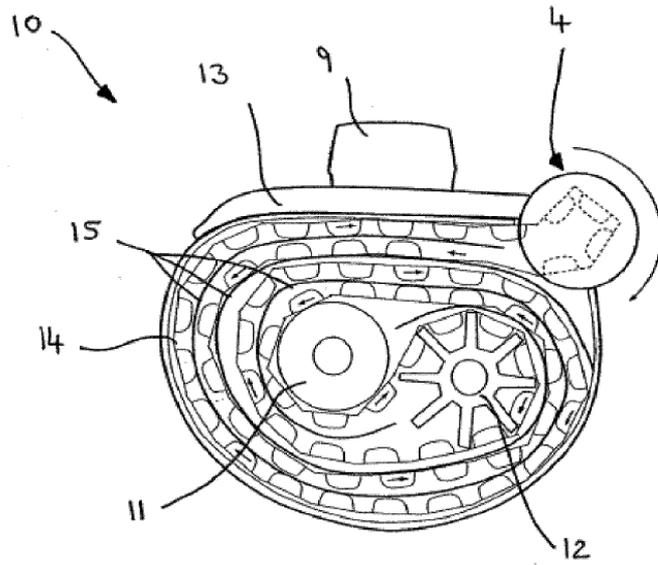


FIGURA 2
(TÉCNICA ANTERIOR)

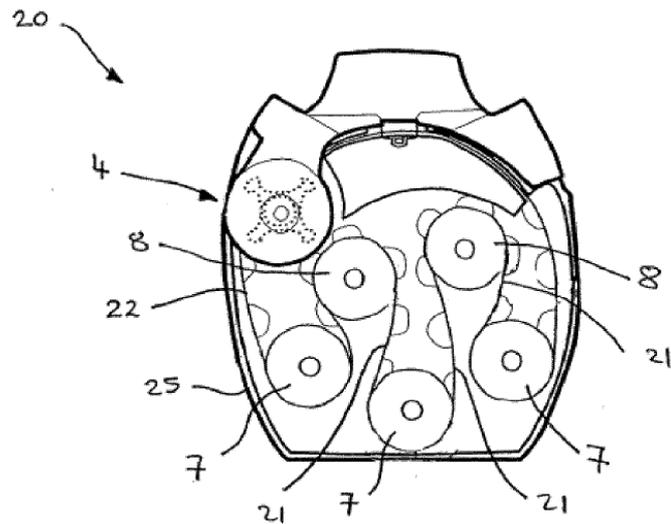


FIGURA 3(a)

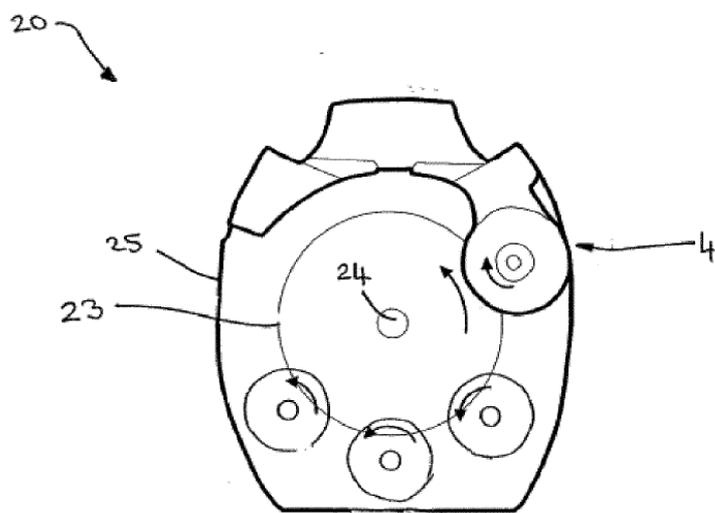


FIGURA 3(b)

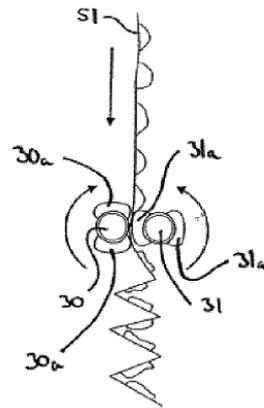


FIGURA 4(a)

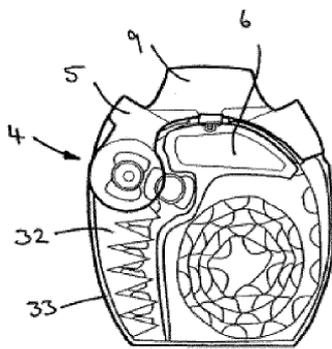


FIGURA 4(b)

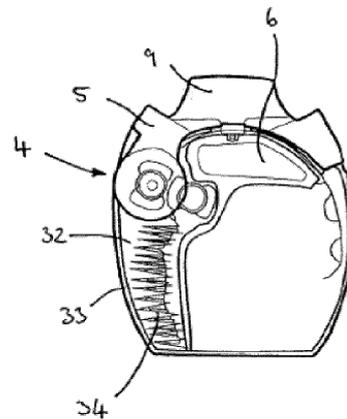


FIGURA 4(c)

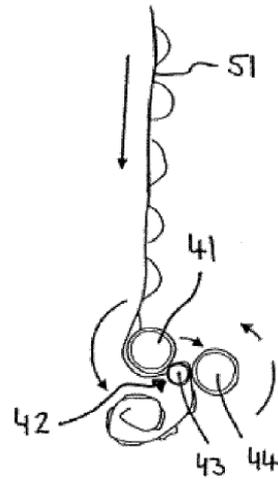


FIGURA 5(a)

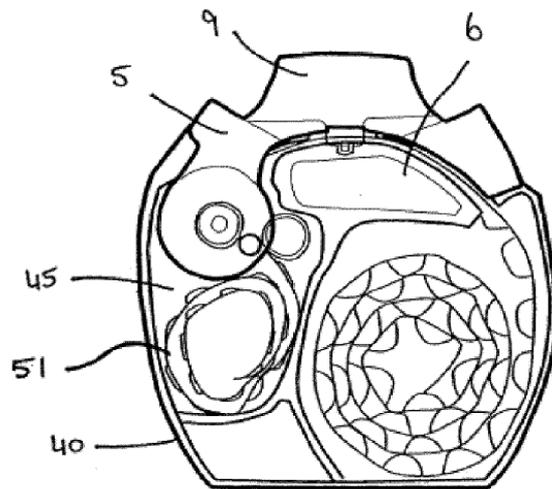


FIGURA 5(b)

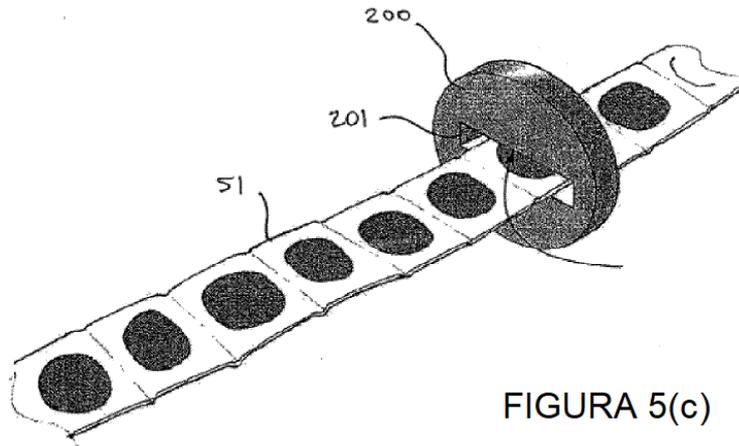


FIGURA 5(c)

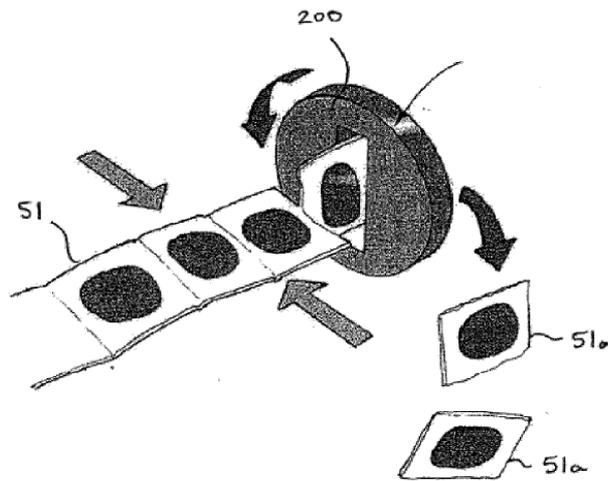


FIGURA 5(d)