

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 976**

51 Int. Cl.:

A61M 11/02 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2015 PCT/IL2015/051015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059630**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2015 E 15851122 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3206740**

54 Título: **Nebulizadores**

30 Prioridad:

13.10.2014 US 201462062966 P

21.10.2014 US 201462066401 P

17.06.2015 US 201562180627 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2021

73 Titular/es:

OMEGA LIFE SCIENCE LTD (100.0%)

**5 Hamada Street, Ramat Gabriel Industrial Park
23101 Migdal Haemek, IL**

72 Inventor/es:

HAZANI, MIRON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 806 976 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

Nebulizadores

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente descripción se refiere en general al campo de los nebulizadores para la generación de aerosol y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y trastornos.

10 ANTECEDENTES

[0002] Los nebulizadores se utilizan comúnmente para la entrega de medicación de aerosol a los pacientes a través del sistema respiratorio. Deseablemente, para una administración eficiente de la medicación, el diámetro de la gota de aerosol debe ser lo suficientemente pequeño como para alcanzar los pulmones del paciente sin ser obstruido por objetos u órganos (como la superficie interna de la boquilla en el nebulizador y perímetros de cavidad de boca) y lo suficientemente grande como para permanecer en los pulmones durante la exhalación.

[0003] La publicación de solicitud internacional número WO 2011/086552 describe un aparato con un medio poroso, un canal de gas y un mecanismo de humectación, para producir aerosol fino y concentrado a partir de líquidos. La publicación de solicitud internacional número WO 00/58022 describe un aparato con un medio poroso, un canal de gas y un mecanismo de humectación, para nebulizar un líquido para producir un aerosol de partículas pequeñas. La publicación del Reino Unido N° GB 2.404.867 describe un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración, para administrar sustancia a la vía aérea nasal de un sujeto. La patente de los Estados Unidos número 2.276.878 describe un nebulizador que comprende un medio poroso configurado para producir aerosoles, un material absorbente de líquido configurado para absorber líquido y un mecanismo de humectación configurado para presionar el material absorbente de líquido contra el medio poroso, para humedecer el medio poroso con el líquido absorbido en los materiales absorbentes de líquido.

[0004] Las técnicas principales para la producción de aerosol en nebulizadores incluyen tecnología de malla vibratoria, nebulizadores de chorro y nebulizadores de ondas ultrasónicas. Común a estas técnicas es el desafío de administrar un gran volumen de medicamentos al paciente mientras se mantiene el diámetro de las gotas dentro de los límites deseados.

35 RESUMEN

[0005] Las siguientes formas de realización y aspectos de las mismas se describen e ilustran conjuntamente con los sistemas, herramientas y métodos que están destinados a ser ejemplares y ilustrativos, no limitativos en su alcance. En diversas realizaciones, uno o más de los problemas descritos anteriormente se han reducido o eliminado, mientras que otras realizaciones se dirigen a otras ventajas o mejoras.

[0006] De acuerdo con algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento dispositivos, sistemas y métodos para la generación de aerosol para suministrar la medicación utilizando un medio poroso y un mecanismo de propagación desplazable. El aerosol puede generarse humedeciendo el medio poroso. La humectación puede incluir la aplicación del mecanismo de dispersión desplazable, extendiendo así el líquido sobre la superficie del medio poroso. Una vez que el medio poroso, o una superficie del mismo, está húmedo, la aplicación de un gradiente de presión sobre el medio poroso da como resultado la generación de aerosol.

[0007] Según algunas realizaciones, la aplicación de gradiente de presión implica la introducción de aire a presión a un lado del medio poroso. Según algunas realizaciones, la aplicación de gradiente de presión implica la introducción de vacío o presión subatmosférica cerca de un lado del medio poroso. Según algunas realizaciones, la aplicación de gradiente de presión sobre el medio poroso implica tener diferentes niveles de presión entre dos lados o superficies del medio poroso.

[0008] Ventajosamente, los dispositivos, sistemas y métodos descritos en este documento proporcionan una humectación relativamente uniforme o homogénea de la superficie porosa que puede resultar en pequeñas gotitas de aerosol de diámetro, y confieren la capacidad para producir tales gotas de aerosol de diámetro pequeño con alta eficiencia.

[0009] De acuerdo con algunas formas de realización, se proporciona un nebulizador que comprende un medio poroso configurado para aerosoles de producir, un mecanismo de humectación desplazable configurado para difundir un líquido sobre el medio poroso de este modo para mojar el medio poroso y un canal de gas configurado para introducir gradiente de presión al medio poroso.

[0010] El mecanismo de humectación desplazable incluye un miembro alargado giratorio.

[0011] El miembro alargado giratorio está configurado para moverse a través de la superficie del medio poroso para

difundir el líquido en la superficie de manera homogénea o semi-homogéneamente.

[0012] De acuerdo con algunas realizaciones, el miembro alargado es movable axialmente. Según algunas realizaciones, el miembro alargado es móvil para cubrir aproximadamente toda la superficie del medio poroso.

[0013] El término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento puede referirse al porcentaje de superficie del medio poroso que puede estar recubierto con el líquido por el movimiento de propagación del miembro alargado. Aproximadamente puede referirse a más del 50% de cobertura, más del 60% de cobertura, al menos 70% de cobertura, al menos 80% de cobertura, al menos 90% de cobertura o al menos 95% de cobertura. De acuerdo con algunas realizaciones, el mecanismo de humectación incluye además un actuador, configurado para desplazar o inducir el desplazamiento del miembro alargado.

[0014] El término "desplazamiento" como se usa en el presente documento puede ser intercambiable con uno cualquiera o más de los términos movimiento, movimiento a través. Este término puede referirse al movimiento del mecanismo de humectación a través, o a lo largo, de al menos una superficie del medio poroso.

[0015] Según algunas realizaciones, el miembro alargado comprende un primer imán, y el accionador comprende un segundo imán, magnéticamente asociado con el primer imán del miembro alargado, de manera que al mover/desplazar el segundo imán del dispositivo de accionamiento, un desplazamiento del miembro alargado es inducido.

[0016] De acuerdo con algunas realizaciones, dicho primer imán puede comprender una pluralidad de imanes. Conforme para algunas realizaciones, dicho segundo imán puede comprender una pluralidad de imanes.

[0017] De acuerdo con algunas realizaciones, uno o más de la pluralidad de imanes incluye un electroimán. Según algunas realizaciones, el actuador comprende un motor configurado para desplazar el miembro alargado.

[0018] Según algunas realizaciones, el miembro alargado está al menos parcialmente cubierto de politetrafluoroetileno (PTFE), datos comercialmente conocidos como Teflon®, o cualesquiera otros materiales de recubrimiento apropiados.

[0019] De acuerdo con algunas realizaciones, el miembro alargado es un miembro tubular alargado. Según algunas realizaciones, el miembro alargado es móvil mediante un actuador, conectado mecánicamente al mismo. Según algunas realizaciones, el miembro alargado es móvil por el flujo de aire dentro del nebulizador y/o a través del material poroso.

[0020] De acuerdo con algunas realizaciones, el miembro alargado es un rodillo. Según algunas realizaciones, el miembro alargado es un dispositivo manchado. Según algunas realizaciones, el miembro alargado es un dispositivo de extensión. Según algunas realizaciones, el miembro alargado está configurado para forzar al menos partes del líquido a al menos algunos de los poros del medio poroso.

[0021] De acuerdo con algunas formas de realización, el nebulizador comprende además un espaciador configurado para elevar dicho mecanismo de humectación desplazable de la superficie de dicho medio poroso. Según algunas realizaciones, dicho separador está formado integralmente con dicho mecanismo de humectación desplazable. Según algunas realizaciones, dicho separador comprende una protuberancia en dicho mecanismo de humectación desplazable. Según algunas realizaciones, dicho separador está configurado para colocarse entre dicho mecanismo de humectación desplazable y la superficie de dicho medio poroso. Según algunas realizaciones, dicho marcapasos comprende una forma de anillo configurada para facilitar el desplazamiento de baja fricción de dicho mecanismo de humectación desplazable.

[0022] De acuerdo con algunas formas de realización, el nebulizador comprende además un mecanismo de despliegue de líquido configurado para desplegar de forma controlable un líquido sobre la superficie de dicho medio poroso por ser propagación por dicho mecanismo de humectación desplazable. Según algunas realizaciones, dicho mecanismo de despliegue de líquido comprende un conducto. Según algunas realizaciones, dicho conducto tiene un extremo receptor, configurado para obtener un líquido de una fuente de líquido, y un extremo desplegable, configurado para desplegar el líquido en la superficie de dicho medio poroso. Según algunas realizaciones, dicho extremo de despliegue de dicho conducto es flexible y está configurado para moverse de manera flexible por el desplazamiento de dicho mecanismo de humectación desplazable, desplegando así el líquido en más de una ubicación en la superficie de dicho medio poroso.

[0023] De acuerdo con algunas formas de realización, el nebulizador comprende además una abertura configurada para entregar los aerosoles a un sistema respiratorio de un sujeto.

[0024] De acuerdo con algunas formas de realización, el líquido comprende al menos una composición farmacéutica.

[0025] De acuerdo con algunas formas de realización, el nebulizador comprende además un primer contenedor, configurado para contener líquidos, que se suministra al material absorbente de líquido.

[0026] De acuerdo con algunas formas de realización, el nebulizador comprende además un segundo recipiente configurado para contener al menos una composición farmacéutica. Según algunas realizaciones, los líquidos comprenden agua.

5 **[0027]** De acuerdo con algunas realizaciones, el canal de gas está conectado a una fuente de gas.

[0028] De acuerdo con algunas formas de realización, se proporciona un cartucho de nebulizador, que comprende un medio poroso, y un mecanismo de humectación desplazable configurado para difundir un líquido sobre el medio poroso, con el fin de mojar el medio poroso, en el que el mecanismo humectante desplazable comprende un miembro rotativo alargado.

[0029] De acuerdo con algunas realizaciones, el medio poroso comprende una pluralidad de poros, en el que al menos algunos de dicha pluralidad de poros comprenden líquido. Según algunas realizaciones, dicho líquido comprende una composición farmacéutica.

15 **[0030]** De acuerdo con algunas formas de realización, el mecanismo de humectación desplazable comprende además un accionador configurado para desplazar o inducir el desplazamiento del miembro alargado giratorio. De acuerdo con algunas realizaciones, el miembro alargado rotativo comprende un primer imán, y el accionador comprende un segundo imán, asociado magnéticamente con dicho primer imán, de modo que al mover el segundo imán se induce el desplazamiento del miembro alargado giratorio. De acuerdo con algunas realizaciones, dicho primer y/o segundo imán comprende una pluralidad de imanes.

[0031] De acuerdo con algunas formas de realización, el cartucho está configurado para ser insertado a un cuerpo principal del nebulizador. Según algunas realizaciones, el cuerpo principal del nebulizador comprende una abertura configurada para administrar aerosoles.

25 **[0032]** De acuerdo con algunas formas de realización, el nebulizador cuerpo principal comprende además una boquilla conectada mecánicamente a la abertura.

[0033] También se describe un sistema de nebulizador que comprende una carcasa, una abertura en la carcasa configurada para suministrar aerosoles a un sujeto, un cartucho, un receptáculo configurado para recibir el cartucho y un canal de gas, en el que el cartucho comprende un medio poroso configurado para producir aerosoles y un mecanismo de humectación configurado para esparcir el material absorbente de líquido sobre el medio poroso.

35 **[0034]** El sistema de nebulizador puede comprender además una boquilla, conectada mecánicamente a la abertura.

[0035] El mecanismo de humectación comprende un miembro alargado giratorio. Según algunas realizaciones, el miembro alargado giratorio comprende un accionador configurado para desplazar o inducir el desplazamiento del miembro alargado giratorio.

40 **[0036]** El actuador puede comprender un eje, configurado para ser conectado mecánicamente al mecanismo de humectación.

[0037] El sistema de nebulizador puede comprender además un primer contenedor, configurado para contener líquidos que se suministra al material absorbente de líquido.

[0038] El sistema de nebulizador puede comprender además un segundo recipiente configurado para contener al menos una composición farmacéutica.

50 **[0039]** El canal de gas puede estar conectado a una fuente de gas.

[0040] También se describe un método para producir aerosoles, comprendiendo el método:

55 proporcionar un nebulizador que comprende un medio poroso configurado para producir aerosoles, un mecanismo de humectación desplazable configurado para esparcir el líquido sobre el medio poroso para humedecer el medio poroso y un canal de gas, en el que dicho medio poroso tiene dos lados, un primer lado frente al mecanismo de humectación desplazable;
proporcionar un líquido;
operar el mecanismo de humectación desplazable, extendiendo así el líquido sobre dicho primer lado del medio poroso; y
60 conectar el canal de gas a una fuente de presión e introducir el gradiente de presión para el medio poroso produciendo de este modo aerosol en el primer lado del medio poroso, comprendiendo el aerosol gotitas del líquido;

65 **[0041]** El método puede comprender además la entrega de los aerosoles a un sistema respiratorio de un sujeto en necesidad del mismo.

[0042] El método puede comprender además proporcionar una composición farmacéutica y la mezcla de la composición farmacéutica con el líquido, antes de la humectación del líquido agente absorbente.

[0043] De acuerdo con algunas formas de realización, el líquido comprende una composición farmacéutica.

[0044] Ciertas realizaciones de la presente descripción pueden incluir algunas, todas o ninguna de las ventajas anteriores. Una o más ventajas técnicas pueden ser fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de las figuras, descripciones y reivindicaciones incluidas en este documento. Además, aunque las ventajas específicas se han enumerado anteriormente, varias realizaciones pueden incluir todas, algunas o ninguna de las ventajas enumeradas.

[0045] Además de los aspectos y ejemplos de realización descritos anteriormente, otros aspectos y realizaciones serán evidentes por referencia a las figuras y por el estudio de las siguientes descripciones detalladas.

Breve descripción de los dibujos

[0046] Los ejemplos ilustrativos de formas de realización se describen a continuación con referencia a las figuras adjuntas. En las figuras, las estructuras, elementos o partes idénticas que aparecen en más de una figura generalmente se etiquetan con un mismo número en todas las figuras en las que aparecen. Alternativamente, los elementos o partes que aparecen en más de una figura pueden etiquetarse con diferentes números en las diferentes figuras en las que aparecen. Las dimensiones de los componentes y características que se muestran en las figuras generalmente se eligen por conveniencia y claridad de presentación y no necesariamente se muestran a escala. Las cifras se enumeran a continuación.

Fig. 1 ilustra esquemáticamente un nebulizador con un medio poroso;

Fig. 2 ilustra esquemáticamente un nebulizador con medio poroso y recipientes de medicación;

Fig. 3 ilustra esquemáticamente un nebulizador con una esponja presionada contra un medio poroso;

Fig. 4 ilustra esquemáticamente la generación de aerosol dentro de un nebulizador;

Fig. 5 ilustra esquemáticamente un sistema de nebulizador;

Fig. 6 muestra una distribución acumulativa del tamaño de gota de una solución acuosa en aerosol de un tinte soluble en agua producido por un nebulizador que tiene (cuadrados), o sin (triángulos), un material absorbente de líquido;

Fig. 7 muestra una distribución acumulativa del tamaño de gota de una solución acuosa en aerosol de un colorante soluble en agua que contiene glicerol (5%) producido por un nebulizador que tiene (diamantes), o sin (triángulos), un material absorbente de líquido;

Fig. 8 muestra la distribución acumulativa del tamaño de gota del aerosol comercial Ventolin® (5 mg/ml de albuterol) producido por un nebulizador que tiene un material absorbente de líquido;

Fig. 9a ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un actuador inferior en la sección transversal lateral, de acuerdo con algunas realizaciones;

Fig. 9b ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un actuador inferior en la sección transversal superior;

Fig. 9c ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un actuador periférico en la sección transversal lateral;

Fig. 9d ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un actuador periférico en la sección transversal superior;

Fig. 9e ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un extremo de despliegue de medicación flexible en la sección transversal lateral;

Fig. 9f ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un extremo flexible de despliegue de medicamentos en la sección transversal superior;

Fig. 9g ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio que tiene extremos sobresalientes en secciones transversales laterales;

Fig. 9h ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio que tiene extremos sobresalientes en la sección transversal superior;

Fig. 9i ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un separador en las secciones transversales laterales;

Fig. 9j ilustra esquemáticamente un nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un separador en las secciones transversales superiores;

Fig. 10 ilustra esquemáticamente el nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y una estructura de despliegue de líquido;

Fig. 11 ilustra esquemáticamente el nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio y un material absorbente de líquido;

Fig. 12 ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un conjunto nebulizador que incluye un cartucho de aerosol que comprende un mecanismo de humectación giratorio;

Fig. 13 ilustra esquemáticamente un conjunto de sistema de nebulizador con un mecanismo de humectación giratorio;

Fig. 14 representa los valores de MMAD (diamante) y GSD (círculo) para diversas formulaciones acuosas que contienen un marcador de colorante soluble;

Fig. 15 representa fracciones de partículas finas (FPF) de las formulaciones acuosas mostradas en **Fig. 14**;

Fig. 16 representa la distribución de masa en el impactador de próxima generación (NGI; un instrumento analítico que mide las placas de distribución de tamaño de gota) para las formulaciones 2 (círculo), 5 (cuadrado) y 6 (triángulo); y

Fig. 17 representa gráficos de distribución de tamaños acumulativos de Ventolin™ (círculo) o insulina (cuadrado), producidos usando un nebulizador que tiene un mecanismo de humectación giratorio, en función de diámetros de corte efectivos (ECD).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0047] En la siguiente descripción, se describirán diversos aspectos de la divulgación. Para fines de explicación, se establecen configuraciones y detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión profunda de los diferentes aspectos de la divulgación. Sin embargo, también será evidente para un experto en la materia que la divulgación se puede practicar sin presentar detalles específicos en este documento. Además, las características bien conocidas pueden omitirse o simplificarse para no oscurecer la divulgación.

[0048] El nebulizador descrito en la presente puede funcionar como un inhalador en algunas circunstancias. Por lo tanto, los términos 'nebulizador' e 'inhalador' como se usan en el presente documento pueden ser intercambiables.

[0049] Los términos "medio" y "material" tal como se usa en el presente documento son intercambiables.

[0050] Se hace referencia ahora a la **Fig. 1**, que ilustra esquemáticamente un nebulizador **100** (no según la invención) que comprende un medio poroso **104**, nebulizador **100** comprende además una esponja **102**, un mecanismo de humectación **106**, un canal de gas **110** y una salida **112**. El mecanismo humectante **106** comprende una varilla y una placa sólida conectada a la esponja **102**.

[0051] Los términos "boquilla" y "salida" como se usa en el presente documento son intercambiables.

[0052] El material absorbente de líquido es una esponja, un tejido, un material de espuma, un tejido o cualquier otro material capaz de completamente o parcialmente recuperar líquidos absorbentes. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0053] El material absorbente de líquido está configurado para permitir que las gotitas de diámetro pequeño pasen a través de la estructura de la misma y para obstruir las gotitas de gran diámetro de pasar a través del material de las mismas.

[0054] El material absorbente de líquido está configurado para filtrar el paso de las gotitas en función de su diámetro, de tal manera que las gotitas de gran diámetro están obstruidas por el material absorbente de líquido.

[0055] Los términos "esponja" y "material absorbente líquido" como se usa en este documento se refieren a cualquier

material que es capaz de incorporar, absorber, captar o remojar líquidos, y al aplicar la misma presión física, liberar una porción o la totalidad del importe/volumen del líquido absorbido. La presión física se puede lograr, por ejemplo, presionando el material contra una estructura sólida.

[0056] El material absorbente de líquido está teniendo dos lados, en el que un primer lado se enfrenta al mecanismo de humectación y un segundo lado se enfrenta al medio poroso. Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación es un medio sólido móvil que se enfrenta al primer lado del material absorbente de líquido. Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación está muy cerca del primer lado del material absorbente de líquido. Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación está unido al primer lado del material absorbente de líquido.

[0057] El término “unido a” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ligado, unido, pegado, atado y similares.

[0058] El medio poroso está teniendo dos lados, en el que un primer lado se enfrenta al material absorbente de líquido y un segundo lado se enfrenta al canal de gas. Según algunas realizaciones, el primer lado del medio poroso está orientado hacia el material absorbente de líquido y el canal de gas. Según algunas realizaciones, el material absorbente de líquido y el medio poroso están muy cerca. Según algunas realizaciones, el primer lado del material absorbente de líquido y el primer lado del medio poroso están muy cerca.

[0059] Sin limitarse por ninguna teoría o mecanismo, un gradiente de presión en el medio poroso refleja la presencia de la diferencia de valor entre la presión en el primer lado del material poroso y la presión en el segundo lado del material poroso, de manera que los valores de presión varían dentro del volumen del medio poroso. Estos valores varían desde el valor de presión en el primer lado hasta el valor de presión en el segundo lado del medio poroso.

[0060] El canal de gas es un canal de suministro de gas configurado para introducir gradiente de presión para el medio poroso. Según algunas realizaciones, el canal de gas es un canal de suministro de gas configurado para introducir gas a presión en el medio poroso. Según algunas realizaciones, el canal de gas es un canal de succión de gas configurado para introducir gas subpresurizado al medio poroso.

[0061] El término “canal” tal como se utiliza en la presente memoria es intercambiable con uno cualquiera o más de los términos puerto, paso, abertura, orificio, tubo y similares.

[0062] Un recipiente de gas a presión está configurado para entregar gas a presión a través del canal de gas al medio poroso y crear una presión ultra-atmosférica en un lado del medio poroso, induciendo con ello un gradiente de presión en el medio poroso.

[0063] El término “gas a presión” tal como se utiliza en la presente memoria es intercambiable con el término “gas comprimido” y se refiere a gas bajo presión por encima de la presión atmosférica.

[0064] Un recipiente de vacío o recipiente a presión sub-atmosférica está configurado para aspirar gas a través del canal de gas y crear una presión sub-atmosférica en un lado del medio poroso, induciendo de este modo una presión gradiente dentro del medio poroso.

[0065] El canal de gas está conectado a una fuente de gas. De acuerdo con algunas realizaciones, la fuente de gas es una fuente de gas móvil, como un contenedor de gas. Según algunas realizaciones, la fuente de gas es una bomba de gas, configurada para introducir un gradiente de presión en el medio poroso bombeando gas hacia o desde el canal de suministro de gas. La fuente de gas es un recipiente de gas presurizado, configurado para contener gas presurizado e inducir un gradiente de presión en el medio poroso mediante la liberación de gas presurizado al canal de suministro de gas presurizado.

[0066] El nebulizador comprende además una abertura configurada para entregar los aerosoles a un sistema respiratorio de un sujeto. Según algunas realizaciones, la abertura está conectada a una boquilla. Según algunas realizaciones, la abertura está conectada mecánicamente a una boquilla. Según algunas realizaciones, la boquilla es desmontable.

[0067] La correlación entre tamaño de gota y la deposición de los mismos en el tracto respiratorio ha sido establecida. Las gotas de alrededor de 10 micras de diámetro son adecuadas para depositarse en la orofaringe y el área nasal; las gotas de alrededor de 2-4 micras de diámetro son adecuadas para depositarse en las vías respiratorias centrales (y pueden ser útiles para administrar un broncodilatador, como salbutamol) y las gotas de menos de 1 micra de diámetro son adecuadas para la entrega a los alvéolos (y pueden ser útiles para administrar productos farmacéuticos a la circulación sistémica, por ejemplo, insulina).

[0068] La al menos una composición farmacéutica comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos. De acuerdo con algunas realizaciones, el uno o más agentes farmacéuticamente activos son adecuados o pueden ajustarse para inhalación. Según algunas realizaciones, el uno o más agentes farmacéuticamente activos se dirigen para el tratamiento de una afección médica por inhalación.

[0069] Como se usa en este documento, una "composición farmacéutica" se refiere a una preparación de una composición que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos, adecuados para administración a un paciente a través del sistema respiratorio.

[0070] La composición farmacéutica comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más estabilizadores.

[0071] El nebulizador proporciona un aerosol que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad farmacéuticamente aceptable de una composición farmacéutica que previene o mejora al menos parcialmente, los síntomas de una enfermedad particular, por ejemplo, una enfermedad infecciosa o maligna, en un organismo vivo a quien se administra durante un período de tiempo.

[0072] El término "farmacéuticamente aceptable" como se ha usado en el presente documento significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o que figuran en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

[0073] La composición farmacéutica está en una forma líquida tal como una solución, emulsión o suspensión. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0074] Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de cualquier manera bien conocida en la técnica farmacéutica.

[0075] Vehículos farmacéuticamente aceptables útiles son bien conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, lactosa, glucosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, micro celulosa cristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua y metilcelulosa. Otros portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua, alcoholes (p. ej., etanol) y portadores de lípidos como aceites (incluidos los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares), fosfolípidos (por ejemplo, lecitina), polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos. Cada posibilidad representa como realización separada de la presente invención.

[0076] Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua estéril, solución salina de fosfato, solución salina tamponada, soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, y similares. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0077] El al menos un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de una hormona, un esteroide, agente antiinflamatorio, agente antibacteriano, anti-neoplásico, agente de alivio del dolor, narcóticos, agente anti-angiogénico, ARNsi, agente relacionado a inmuno-terapia, agente inhibidor del crecimiento, agente apoptótico, agente citotóxico y agente quimioterapéutico. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0078] La al menos una composición farmacéutica comprende albuterol, también conocido como, salbutamol y Ventolin®.

[0079] La condición médica es una enfermedad pulmonar. Según algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es broncoespasmo, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otros. Según algunas realizaciones, el asma es asma alérgico o asma inducido por ejercicio.

[0080] La condición médica es una enfermedad pulmonar que afecta las vías aéreas, los alveolos o el intersticio, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquitis aguda, fibrosis quística, neumonía, tuberculosis, las conexiones frágiles entre alvéolos, edema pulmonar, cáncer de pulmón en sus muchas formas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumoniosis, enfermedad pulmonar intersticial, entre otros.

[0081] Al menos una de las composiciones farmacéuticas comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de medicamento para tratar una o más de las condiciones médicas indicadas anteriormente.

[0082] La condición médica es una enfermedad metabólica, como por ejemplo, diabetes mellitus (diabetes) tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional, y la al menos una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina inhalable.

[0083] El mecanismo de humectación es un mecanismo mecánico configurado para aplicar presión sobre el medio absorbente líquido. Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación es un mecanismo neumático configurado para aplicar presión sobre el medio de absorción de líquido. En alguna realización, el mecanismo de humectación está acoplado con un actuador. Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación comprende una bomba dosificadora adaptada para suministrar un volumen predeterminado de líquido a la presión o presiones deseadas directamente a la superficie del medio poroso.

[0084] El nebulizador puede ser móvil. El nebulizador puede ser de mano. El nebulizador puede ser alimentado por una fuente de energía móvil.

5 **[0085]** Se da a conocer una carcasa de nebulizador configurada para acoger al menos un cartucho que tiene un material absorbente de líquido. La carcasa puede incluir además uno o más de un medio poroso, una abertura, una boquilla conectada a la abertura, uno o más recipientes que contienen líquidos, agentes farmacéuticamente activos y composición que comprende los mismos y una combinación de los mismos.

10 **[0086]** La carcasa de nebulizador puede ser móvil. La carcasa puede ser de mano. El nebulizador puede ser alimentado por una fuente de energía móvil. El cartucho puede ser desechable. El cartucho puede ser reciclable. El material absorbente de líquido puede ser desechable. El cartucho puede ser reutilizable.

15 **[0087]** El nebulizador está configurado para comunicarse de forma inalámbrica con servidores, bases de datos, dispositivos personales (ordenadores, teléfonos móviles), entre otros.

[0088] El nebulizador se ensambla mediante la introducción de un cartucho en la carcasa.

20 **[0089]** Se da a conocer un sistema de nebulizador que comprende una carcasa, una abertura en la carcasa configurada para ofrecer aerosoles a un sujeto, un receptáculo configurado para recibir un cartucho (el cartucho comprende un material absorbente de líquido, y un medio poroso, teniendo al menos una superficie porosa, configurada para producir aerosoles y un mecanismo de humectación configurado para presionar el material absorbente de líquido contra el medio poroso o contra una superficie del medio poroso), un actuador configurado para controlar el mecanismo de humectación y un canal de gas, para introducir un gradiente de presión al medio poroso.

25 **[0090]** Se da a conocer un sistema de nebulizador que comprende un receptáculo configurado para recibir un cartucho. En combinación, la carcasa del nebulizador y el cartucho comprenden los siguientes elementos: un material absorbente de líquido, un medio poroso que tiene una superficie porosa, un mecanismo de humectación y al menos un recipiente de líquido o medicamento.

30 **[0091]** Los elementos anteriores pueden estar comprendidos dentro de la carcasa o el cartucho en diversas combinaciones; a continuación se dan algunos ejemplos de estas combinaciones con fines ejemplares, sin limitar la divulgación de otras combinaciones posibles.

35 **[0092]** La carcasa comprende un receptáculo, un medio poroso, un recipiente de líquido o medicamento y un mecanismo humectante, mientras que el cartucho comprende un material absorbente de líquido.

40 **[0093]** La carcasa comprende un receptáculo, un medio poroso y un recipiente de líquido o medicamento, mientras que el cartucho comprende un material absorbente de líquido y un mecanismo de humectación.

[0094] La carcasa comprende un receptáculo y un recipiente de líquido o medicamento, mientras que el cartucho comprende un medio poroso, un material absorbente de líquido y un mecanismo de humectación.

45 **[0095]** La carcasa comprende un receptáculo y un medio poroso, mientras que el cartucho comprende un líquido o envase del medicamento, un material absorbente de líquido y un mecanismo de humectación.

[0096] La carcasa comprende un receptáculo, mientras que el cartucho comprende un contenedor de líquido o medicamento, un material absorbente de líquido de un medio poroso, y un mecanismo humectante.

50 **[0097]** La carcasa comprende al menos dos recipientes, un primer receptáculo configurado para recibir un cartucho que comprende un material absorbente de líquido, y un segundo receptáculo configurado para recibir un recipiente para líquidos o medicamentos.

55 **[0098]** El material absorbente de líquido puede estar remojado previamente con la medicación. El material absorbente de líquido previamente remojado está sellado hermética o semiherméticamente. El sello está configurado para ser interrumpido o de otro modo retirado con el uso. El sello está configurado para ser interrumpido automáticamente o eliminado de otra manera, por ejemplo, por un actuador en el sistema de nebulizador. El sello está configurado para ser removido o interrumpido manualmente por un usuario antes de su uso.

60 **[0099]** El control comprende, además, el mecanismo de control configurado para controlar la liberación del líquido desde el recipiente que contiene el mismo, en el material absorbente de líquido. El mecanismo de control está configurado para controlar la liberación del líquido de manera lenta y/o gradual. El sistema de nebulizador comprende además un mecanismo de despliegue configurado para desplegar el medicamento o líquido desde el recipiente que lo contiene y dentro del material absorbente de líquido.

65 **[0100]** El sistema o cartucho de nebulizador comprende un mecanismo de preparación de medicación para mezclar

la medicación con un líquido para permitir la reconstitución de la medicación, o su dilución, antes de la aerosolización de la composición.

[0101] Algunos mecanismos del sistema de nebulizador están configurados para proporcionar humectación homogénea o semi homogénea del medio poroso. Según algunas realizaciones, los mecanismos son distintos del material absorbente de líquido y el mecanismo de humectación. Los ejemplos de tales mecanismos incluyen, pero no se limitan a, mecanismo de pulverización, mecanismos de limpieza y similares.

[0102] Se hace referencia ahora a la **Fig. 2**, que ilustra esquemáticamente un nebulizador **200** que comprende un medio poroso **204** y una esponja **202**. El nebulizador **200** comprende, además, un recipiente de líquido **214** y un recipiente de medicación **216**. El recipiente de líquido **214** y el recipiente de medicación **216** están configurados para permitir el despliegue de su contenido posiblemente contenido a la esponja **202** para presionarse contra el medio poroso **204**.

[0103] Se hace referencia ahora a la **Fig. 3**, que ilustra esquemáticamente un nebulizador **300** que comprende un medio poroso **304** y una esponja **302**, de acuerdo con algunas realizaciones. Como se ilustra, un recipiente de líquido **314** y un recipiente de medicamento **316** han desplegado su contenido en la esponja **302**, y la esponja **302** se presiona contra el medio poroso **304** mediante un mecanismo de humectación **306**. Un gas presurizado **318** se suministra al medio poroso **304** a través de un canal de gas **310**.

[0104] Se hace referencia ahora a la **Fig. 4** que ilustra esquemáticamente la generación de aerosol dentro de un nebulizador, de acuerdo con algunas realizaciones. Se introduce un nebulizador **400** que comprende un medio poroso **404**, una esponja **402** y una boquilla **412**, según algunas realizaciones. La esponja **402** se libera de su posición previa de prensado y humectación (prensado y humectación del medio poroso **404**). Un gas a presión **418** suministrado al medio poroso **404** a través de un canal de gas **410** introduce un gradiente de presión en el medio poroso **404**. El gradiente de presión da como resultado la producción de un aerosol que tiene gotas grandes **422** y gotas pequeñas **420**. Las gotas grandes **422** son impactadas por la esponja **402** que obstruye su camino hacia la boquilla **412**.

[0105] Las gotas pequeñas **420**, son más ligeras que las gotas grandes **422**, y en su mayoría se alejan de la esponja impactante **402**, por lo que no están obstruidas y pueden fluir hacia la boquilla **412**. Las gotas grandes **422** se impactan y se obstruyen por la esponja **402**, resultando ventajosamente en un suministro de aerosol caracterizado por pequeñas gotas de diámetro/tamaño.

[0106] Los términos "tamaño de las gotas" y "diámetro aerodinámico mediano de masa", también conocidos como MMAD, tal como se usa en el presente documento son intercambiables. MMAD se considera comúnmente como el diámetro medio de partícula en masa.

[0107] El control sobre el tamaño de gota y la modalidad del aerosol generado se logra controlando las propiedades físicas del medio poroso. Según algunas realizaciones, las propiedades físicas del medio poroso se ajustan en función del tamaño de gota deseado. Las propiedades físicas del medio poroso pueden incluir, entre otras, dimensiones físicas del medio poroso en su conjunto, conteo de poros, densidad de poros, distribución de poros, forma de poros, homogeneidad de las características de poros mencionadas anteriormente, hidrofobicidad del material poroso y afinidad electromagnética entre otras propiedades. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0108] El término "modalidad" como se usa en el presente documento se refiere a la modalidad de distribuciones de tamaño e incluye, pero no se limita a, distribuciones de tamaño unimodales, bimodales y trimodales.

[0109] El control sobre el tamaño de gota y la modalidad del aerosol generado se logra controlando las propiedades físicas del material absorbente de líquido.

[0110] El control sobre el tamaño de gota y la modalidad del aerosol generado se logra controlando el gradiente de presión en el medio poroso.

[0111] El control sobre el tamaño de gota y la modalidad del aerosol generado se logra controlando las propiedades del medicamento y/o líquido y/o composición. Las propiedades de la medicación y/o líquido y/o composición que se pueden ajustar para lograr el aerosol deseado, incluyen, pero no se limitan a, viscosidad, tensión superficial, pH, concentración de electrolitos, contenido sólido y polaridad.

[0112] Control sobre el tamaño de gota y la modalidad del aerosol generado se logra mediante la introducción de un impactador. De acuerdo con algunas realizaciones, el material líquido de absorción está configurado para actuar como un impactador. Según algunas realizaciones, el material absorbente de líquido es el impactador. Según algunas realizaciones, el control sobre el tamaño de gota del aerosol generado se logra mediante la introducción de un filtro. El material absorbente de líquido está configurado para actuar como un filtro. El material absorbente de líquido es el filtro. El impactador es una estructura independiente, diferente del material absorbente de líquido. El filtro es una estructura independiente, diferente del material absorbente de líquido.

[0113] Se hace referencia ahora a la **Fig. 5**, que ilustra esquemáticamente un sistema de nebulizador **500**. El sistema de nebulizador **500** comprende una bomba de gas **528**, un actuador **530**, un primer controlador de despliegue **524**, un segundo controlador de despliegue **526**, un mecanismo de humectación **506**, una esponja **502**, un medio poroso **504**, un canal de gas **510**, un recipiente de líquido **514**, un recipiente de medicación **516** y una boquilla **512**.

[0114] La bomba **528** está configurada para suministrar gas comprimido al medio poroso **504** a través del canal de gas **510**. El actuador **530** está configurado para controlar el movimiento y la función del mecanismo de humectación **506** para presionar la esponja **502** contra el medio poroso **504**. Primero el controlador de despliegue **524** está configurado para controlar el despliegue del líquido contenido en el contenedor de líquido **514** para esponjar **502**, y el segundo controlador de despliegue **526** está configurado para controlar el despliegue de medicación en el contenedor de medicamento **516** a la esponja **502**.

[0115] El actuador está configurado para controlar la presión aplicada sobre el material absorbente de líquido. Según algunas realizaciones, el actuador está configurado para controlar el movimiento del mecanismo de humectación. El actuador funciona a través de mecanismos mecánicos, electromecánicos, electromagnéticos, electrotérmicos, hidráulicos, neumáticos o electrónicos. Cada posibilidad es una realización separada de la invención.

[0116] Se describe un método para producir aerosol que comprende las etapas de proporcionar un líquido que absorbe el material, un medio poroso que tiene dos lados en el que el primer lado que se enfrenta al material absorbente de líquido y además proporcionar líquido, mojando el material absorbente de líquido con el líquido, presionando material absorbente de líquido contra el medio poroso, introduciendo un gradiente de presión en el medio poroso y produciendo aerosol en el primer lado del medio poroso, comprendiendo el aerosol producido gotitas del líquido.

[0117] El líquido se proporciona en un recipiente. El método comprende además controlar la liberación del líquido desde el recipiente al material absorbente de líquido. El método comprende además liberar el líquido de manera lenta y/o gradual. El método comprende además desplegar el medicamento o líquido desde el recipiente y dentro del material absorbente de líquido.

[0118] El método comprende además proporcionar un primer recipiente con un líquido y un segundo recipiente con la medicación, y mezclar el medicamento con el líquido para permitir la reconstitución de la medicación, o dilución de la misma, antes de la aerosolización.

[0119] El término "humectación" tal como se utiliza aquí, se refiere a la humectación homogénea o pseudo homogénea de un lado del medio poroso.

[0120] El método comprende además humedecer el medio poroso de manera homogénea.

[0121] El método comprende además proporcionar una composición farmacéutica y mezclar la composición farmacéutica con el líquido, antes de humedecer el agente absorbente líquido.

[0122] El material absorbente de líquido ya incluye una composición farmacéutica. La composición farmacéutica dentro del material absorbente líquido puede estar en forma sólida, por ejemplo, un polvo, o concentrarse de otra manera, de modo que al humedecer el material absorbente líquido, la composición farmacéutica se reconstituye o se diluye de otro modo, dando como resultado la forma farmacéuticamente aceptable requerida adecuada para inhalación tras su conversión en aerosoles.

[0123] El líquido mezclado con la composición farmacéutica es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0124] La presión del material absorbente de líquido sobre el medio poroso se repite varias veces. Según algunas realizaciones, el prensado se ejecuta mientras se aplica una fuerza/presión de prensado no constante a través de las iteraciones. Después de desplegar un contenido de líquido o recipiente de medicamento en el material absorbente de líquido, se realiza una primera presión del material absorbente de líquido contra el medio poroso utilizando una primera fuerza de presión (presión), una segunda presión del material absorbente de líquido contra el medio poroso se ejecuta utilizando una segunda fuerza de presión, y así sucesivamente. Según algunas realizaciones, la primera fuerza de presión es menor que la segunda fuerza de presión, lo que resulta ventajosamente en una humectación más unificada de la superficie porosa del medio poroso.

[0125] Se realiza un despliegue de medicación en el material absorbente de líquido, luego el material absorbente de líquido se presiona contra el medio poroso, humedeciendo la superficie porosa del medio poroso para generar aerosol, y luego un despliegue de un líquido en el material absorbente líquido. Según algunas realizaciones, el líquido es estéril. El líquido es solución salina, agua, vehículo, líquido limpiador y similares, cuyo despliegue se realiza para diluir el contenido de la medicación en el material absorbente de líquido. En alguna realización, el despliegue del líquido se realiza para limpiar el material absorbente de líquido y liberar los residuos de medicación que pueden acumularse en el material absorbente de líquido para lograr un mejor suministro de medicación al sujeto, o para limpiar el material absorbente de líquido, el medio poroso o ambos.

[0126] Al limpiar el material absorbente de líquido, el medio poroso o ambos, los componentes pueden reutilizarse. Ventajosamente, la limpieza puede evitar la acumulación de residuos de medicación en el nebulizador o en algunos componentes del mismo.

5 **[0127]** Las gotitas del aerosol producidas por el método y nebulizadores descritos en este documento están teniendo un MMAD dentro del intervalo de 0,3 a 7 micras. El MMAD puede estar dentro del rango de 2 a 10 micras. El MMAD puede ser inferior a 5 micras.

10 **[0128]** Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación incluye un miembro alargado giratorio/desplazable, configurado para colocarse de forma móvil en la superficie del medio poroso, o muy cerca del mismo, o colocado sobre el material absorbente de líquido. Según algunas realizaciones, el mecanismo de humectación incluye un miembro alargado giratorio/desplazable (por ejemplo, un imán giratorio) configurado para colocarse sobre el material absorbente de líquido, de modo que el mecanismo de humectación extrae líquido del material absorbente de líquido. De acuerdo con algunas realizaciones, el miembro alargado giratorio está configurado para moverse a través de la superficie del medio poroso, para de ese modo esparcir homogénea o semi-homogéneamente el líquido sobre la superficie del medio poroso.

20 **[0129]** Según algunas realizaciones, el miembro alargado es axialmente móvil. Según algunas realizaciones, el miembro alargado es móvil para cubrir toda la superficie del medio poroso o porciones sustanciales del mismo. De acuerdo con algunas realizaciones, el mecanismo de humectación incluye además un accionador, configurado para desplazar/mover o inducir el desplazamiento/movimiento del miembro alargado.

25 **[0130]** El término "porciones sustanciales" como se usa en el presente documento se refiere comúnmente a al menos un 30% de cobertura de la superficie del medio poroso. Según algunas realizaciones, las porciones sustanciales incluyen al menos un 50% de cobertura de la superficie del medio poroso, al menos un 60% de cobertura de la superficie del medio poroso, al menos un 70% de cobertura de la superficie del medio poroso, al menos un 80% de cobertura de la superficie del medio poroso o al menos un 90% de cobertura de la superficie del medio poroso.

30 **[0131]** Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede incluir un imán, y el actuador también puede incluir un imán, asociado magnéticamente con el imán del miembro alargado, de modo que al mover/desplazar el imán/electroimán del actuador, puede inducirse el movimiento/desplazamiento del miembro alargado.

35 **[0132]** Según algunas realizaciones, uno o más de los imanes incluyen un electroimán. Según algunas realizaciones, el actuador puede incluir un motor configurado para mover/desplazar el imán de accionamiento.

40 **[0133]** Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede estar recubierto por un recubrimiento hidrófobo. Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede estar recubierto al menos parcialmente por un recubrimiento hidrófobo. Según algunas realizaciones, el revestimiento puede ser liso, no corrosivo, no tóxico, no evaporativo o una combinación de los mismos. Según algunas realizaciones, el recubrimiento puede incluir politetrafluoroetileno (por ejemplo, Teflon®).

45 **[0134]** El término "al menos parcialmente" como se usa en el presente documento puede incluir al menos 50% de recubrimiento del miembro alargado, al menos 60% de recubrimiento del miembro alargado, al menos 70% de recubrimiento del miembro alargado, al menos 80% de recubrimiento del miembro alargado o al menos 90% de recubrimiento del miembro alargado.

50 **[0135]** Según algunas realizaciones, el miembro alargado es un miembro tubular alargado. Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede ser movable por un actuador, conectado mecánicamente al mismo. Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede moverse mediante un flujo de aire dentro del nebulizador y/o a través del material poroso.

55 **[0136]** Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede ser un rodillo. De acuerdo con algunas realizaciones, el miembro alargado puede ser un dispositivo manchado. Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede ser un dispositivo de extensión. Según algunas realizaciones, el miembro alargado puede configurarse para forzar al menos porciones del líquido a al menos algunos de los poros del medio poroso.

60 **[0137]** Ahora se hace referencia a la **Fig. 9a**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio, de acuerdo con algunas realizaciones. De acuerdo con algunas realizaciones, el mecanismo de humectación del nebulizador **900** incluye un miembro alargado giratorio, tal como el imán móvil **940**, que se coloca sobre, o cerca de una superficie de un medio poroso, tal como el disco poroso **904**, dentro de una carcasa del nebulizador, como la carcasa **902**. El imán móvil **940** está configurado para girar sobre el disco poroso **904**, esparciendo homogénea o semi-homogéneamente un líquido sobre el disco poroso **904** y/o al menos forzando parcialmente un líquido dentro de los poros del disco poroso **904**. De acuerdo con algunas realizaciones, el nebulizador **900** incluye además un mecanismo de despliegue de líquido, tal como el conducto de medicación **946**, configurado para proporcionar líquidos y/o medicación al imán móvil **940** y/o al disco poroso **904**. Según algunas realizaciones, el nebulizador **900** incluye además un actuador configurado para mover o inducir directa

o indirectamente el desplazamiento del imán móvil **940**. Según algunas realizaciones, el actuador incluye un motor **944**, mecánica o electromecánicamente conectado a un imán actuador, tal como el imán motor **942** asociado con el imán móvil **940**, de modo que un desplazamiento del imán motor **942** induce un desplazamiento del imán móvil **940**. El motor **944** está configurado para rotar axialmente el imán motor **942**, induciendo por lo tanto una rotación axial del imán desplazable **940** sobre/en la superficie del medio poroso **904**.

[0138] En funcionamiento, se proporciona gas/aire a presión a la carcasa **902**, por ejemplo a través del conducto de gas presurizado **910**, y se introduce en un lado del disco poroso **904** que interrumpe el flujo de gases a través del mismo, por lo que se produce un gradiente de presión a través del disco poroso **904**. Se pueden proporcionar líquidos a través del conducto de medicación **946** y se introducen en la superficie del disco poroso **904**, y luego el imán móvil **940** extiende el líquido homogénea o semi-homogéneamente en la superficie y al menos parcialmente la fuerza a través de los poros del disco poroso **904** por la rotación axial del mismo, inducida por la rotación del imán del motor **942** y el motor **944**. De acuerdo con algunas formas de realización, el gradiente de presión en el disco poroso **904** genera una neblina de múltiples gotas a medida que el gas pasa a través de los poros, luego la neblina se entrega a través de una salida, como la boquilla **912**.

[0139] Ahora se hace referencia a la figura **9b**, que ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal superior de un nebulizador **901** con un mecanismo de humectación giratorio, de acuerdo con algunas realizaciones. El mecanismo de humectación giratorio incluye un miembro alargado desplazable/móvil, tal como un imán móvil **940**, que se coloca sobre o cerca de una superficie de un medio poroso, tal como un disco poroso **904** contenido dentro de una carcasa de nebulizador **902**. El imán móvil **940** está configurado para ser giratorio (flechas **950**) y para esparcir/untar/distribuir líquidos en la superficie del disco poroso **904**, los líquidos pueden proporcionarse sobre la superficie del disco poroso **904**, y según algunas realizaciones, los líquidos pueden ser proporcionados al imán giratorio **940**.

[0140] Se hace referencia ahora a la Fig. **9c**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio y un actuador periférico, de acuerdo con algunas realizaciones. De acuerdo con algunas realizaciones, el mecanismo de humectación del nebulizador **900** incluye un miembro alargado giratorio, tal como el imán móvil **940**, que se coloca sobre, o cerca de una superficie de un medio poroso, tal como el disco poroso **904**, dentro de una carcasa del nebulizador, tal como la carcasa **902**. El imán móvil **940** está configurado para girar sobre el disco poroso **904**, esparciendo homogénea o semi-homogéneamente un líquido sobre el disco poroso **904** y/o al menos forzar parcialmente un líquido en los poros del disco poroso **904**. De acuerdo con algunas realizaciones, el nebulizador **900** incluye además un mecanismo de despliegue de líquido, tal como el conducto de medicación **946**, configurado para proporcionar líquidos y/o medicamentos al imán móvil **940** y/o al disco poroso **904**. Según algunas realizaciones, el nebulizador **900** incluye además un actuador periférico configurado para mover o inducir directa o indirectamente el desplazamiento del imán móvil **940**. Según algunas realizaciones, el actuador periférico incluido está configurado para colocarse sobre, o rodear, el imán móvil **940** y fluctuar el flujo del campo magnético cerca del imán móvil **940**, induciendo así un movimiento mecánico del mismo (rotación). De acuerdo con algunas realizaciones, el actuador periférico puede ser un actuador de anillo tal como un anillo electromagnético controlable **960** que puede incluir una pluralidad de electroimanes controlables (no mostrados) que se controlan eléctricamente para inducir un gradiente en el flujo del campo electromagnético en el entorno del imán desplazable **940**, induciendo de ese modo una rotación axial del imán desplazable **940** sobre/en la superficie del medio poroso **904**.

[0141] Se hace referencia ahora a la Fig. **9d**, que ilustra esquemáticamente una vista superior en sección transversal de un nebulizador **901** con un mecanismo giratorio humectante, de acuerdo con algunas realizaciones. El mecanismo de humectación giratorio incluye un miembro alargado desplazable/móvil, tal como un imán móvil **940**, que se coloca sobre o cerca de una superficie de un medio poroso, tal como un disco poroso **904** mantenido dentro de una carcasa de nebulizador **902**. De acuerdo para algunas realizaciones, el nebulizador **901** también puede incluir un actuador periférico configurado para inducir un cambio en el flujo del campo magnético en el entorno del imán móvil **940**, induciendo así un movimiento giratorio del mismo **950**. Según algunas realizaciones, el actuador periférico puede ser un actuador de anillo tal como anillo electromagnético controlable **960**. De acuerdo con algunas realizaciones, el imán móvil **940** está configurado para ser giratorio (flechas **950**) y para esparcir/untar/distribuir líquidos en la superficie del disco poroso **904**, los líquidos pueden proporcionarse sobre la superficie del disco poroso **904**, y de acuerdo con algunas realizaciones, los líquidos pueden proporcionarse al imán giratorio **940**.

[0142] Se hace referencia ahora a la Fig. **9e**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio, de acuerdo con algunas realizaciones. Según algunas realizaciones, el nebulizador **900** es esencialmente similar al nebulizador de la Fig. **9a**, e incluye además un extremo flexible de despliegue de medicación, tal como el conducto flexible **948** que está conectado al conducto de medicación **946** y está configurado para proporcionar/desplegar medicación en disco poroso **904**. De acuerdo con algunas realizaciones, el conducto flexible **948** está configurado para alcanzar cerca de la superficie del disco poroso **904** y ser flexiblemente movable por la rotación del imán móvil **940** para desplegar la medicación cerca de la superficie del disco poroso **904** sin obstruir la rotación/movimiento axial del mismo.

[0143] De acuerdo con algunas formas de realización, la implementación de medicamento cerca de la superficie del

disco poroso **904** a través de un miembro flexible, tal como el conducto flexible **948**, pueden proporcionar un reparto homogéneo de la medicación sobre la superficie de disco poroso **904**.

[0144] La referencia es ahora hecha a la **Fig. 9f**, que ilustra esquemáticamente una vista en sección transversal superior de un nebulizador **901** con un mecanismo de humectación giratorio, de acuerdo con algunas realizaciones. El mecanismo de humectación giratorio incluye un miembro alargado desplazable/móvil, tal como un imán móvil **940**, que se coloca sobre o cerca de una superficie de un medio poroso, tal como un disco poroso **904** mantenido dentro de una carcasa de nebulizador **902**. El imán móvil **940** está configurado para ser giratorio (flechas **950**) y para esparcir/untar/distribuir líquidos en la superficie del disco poroso **904**, los líquidos pueden proporcionarse sobre la superficie del disco poroso **904**, y según algunas realizaciones, los líquidos pueden ser proporcionados a rotativo por un miembro de despliegue de medicación flexible, tal como el conducto flexible **948** mostrado en una primera ubicación, y es movable de manera flexible (flecha **951**) a una segunda ubicación **949** por la rotación del imán móvil **940**.

[0145] Ahora se hace referencia a la **Fig. 9g**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio, esencialmente como se describe en la **Fig. 9a**, de acuerdo con algunas realizaciones. Según algunas realizaciones, el nebulizador **900** incluye además dos espaciadores montados/sujetos en el imán móvil **940**, como una primera bola de Teflon™ **962** y una segunda bola de Teflon™ **964**, cada una de las cuales está conectada mecánicamente a un extremo del imán móvil **940** para elevarla desde la superficie del disco poroso **904** y de ese modo mejorar la dispersión homogénea del líquido y conducir a la producción de un tamaño de gota de aerosol controlable.

[0146] Según algunas realizaciones, los dos espacios pueden formarse integralmente con el imán móvil. Según algunas realizaciones, los dos separadores son protuberancias en los dos extremos del imán móvil.

[0147] Ahora se hace referencia a la **Fig. 9h**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal superior de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio, esencialmente como se describe en la **Fig. 9b**, de acuerdo con algunas realizaciones. Representados en la **Fig. 9h** son primero el balón Teflon™ **962** y segundo el balón Teflon™ **964**, estando cada uno conectado mecánicamente a un extremo del imán desplazable **940** para evitar el contacto directo de los mismos con la superficie del disco poroso **904**.

[0148] Se hace referencia ahora a la **Fig. 9i**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio, esencialmente como se describe en la **Fig. 9a**, según algunas realizaciones. Según algunas realizaciones, el nebulizador **900** incluye además un espaciador colocado/montado/integrado en la superficie del disco poroso **904**, tal como un anillo de teflón **970** que está configurado para elevar el imán móvil **940** por encima de la superficie del medio poroso **904** para proporcionar espacio y evitar un contacto directo entre ellos. De acuerdo con algunas realizaciones, el imán móvil **940** se aprieta al anillo de teflón **970**, y es arrastrado hacia el disco poroso por el campo magnético aplicado por el imán motor **942**. De acuerdo con algunas realizaciones, el anillo de teflón **970** está configurado para facilitar el movimiento de baja fricción de imán móvil **940** sobre el mismo.

[0149] Ahora se hace referencia a la **Fig. 9j**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal superior de un nebulizador **900** con un mecanismo de humectación giratorio, esencialmente como se describe en la **Fig. 9b**, según algunas realizaciones. Representado en la **Fig. 9j** es el anillo de teflón **970** colocado sobre la superficie de disco poroso **904**, para evitar el contacto directo de los mismos con el imán móvil **940**.

[0150] Según algunas realizaciones, la separación/distancia/elevación entre la superficie del medio poroso y el imán móvil es de aproximadamente 100 micras (0,1 μm). Según algunas realizaciones, la separación/distancia/elevación entre la superficie del medio poroso y el imán móvil está en el rango de 50 micras (0,05 μm) a 150 micras (0,15 μm). Según algunas realizaciones, la separación/distancia/elevación entre la superficie del medio poroso y el imán móvil está en el rango de 20 micras (0,02 μm) a 200 micras (0,2 μm).

[0151] Según algunas realizaciones, el término "aproximadamente" puede referirse a la distancia entre la superficie del medio poroso y el imán móvil, y por lo tanto puede referirse a valores dentro del intervalo de 20% o menos del valor indicado. Por ejemplo, un espacio/distancia/elevación de aproximadamente 100 micras (0,1 μm) incluye valores dentro del rango de 80-100 micras.

[0152] Sin estar limitado por ninguna teoría o mecanismo de acción, la distancia entre la superficie del medio poroso y el imán móvil parece dar como resultado una distribución ventajosa del tamaño de gota, posible debido a un mecanismo de humectación mejorado.

[0153] Ahora se hace referencia a la **Fig. 10**, que ilustra esquemáticamente el nebulizador **1000** con un mecanismo de humectación giratorio y una estructura de despliegue de líquido **1046**, de acuerdo con algunas realizaciones. El mecanismo de despliegue de líquido, como el conducto de líquido **1046**, está configurado para desplegar/proporcionar líquidos a la superficie de un medio poroso **1004** y un imán giratorio **1040** se coloca en la superficie del medio poroso **1004** y está configurado para ser móvil sobre él y distribuir homogénea o semi-homogéneamente los líquidos

proporcionados por el conducto de líquido **1046** sobre la superficie del medio poroso **1004**. El mecanismo de humectación comprende además un actuador que tiene, según algunas realizaciones, un imán de control **1042** asociado magnética/mecánicamente con el imán giratorio **1040** y girado por un motor **1044**.

5 **[0154]** Cuando se aplica un gradiente de presión en medio poroso **1004**, una neblina/aerosol de múltiples gotas se libera de la superficie mojada/amortiguada/humedecida del medio poroso **1004**.

10 **[0155]** Según algunas realizaciones, el motor **1044** puede comprender un motor de CC con escobillas o sin escobillas, por ejemplo, un motor steppe o similar. Según algunas realizaciones, el motor **1044** puede comprender un motor de CA, tal como un motor de inducción o similar.

15 **[0156]** Ahora se hace referencia a la **Fig. 11**, que ilustra esquemáticamente un nebulizador **1100** con un mecanismo de humectación giratorio y un material absorbente de líquido, tal como la esponja **1102**, según algunas realizaciones. El material absorbente de líquido se coloca sobre una superficie de un medio poroso **1104** y se configura para
20 contener/absorber líquidos de forma reversible, y liberar los líquidos con condiciones físicas cambiantes, como el prensado. Un esparcidor/prensa alargado móvil, como la varilla giratoria **1140**, se coloca sobre la esponja **1102** y está configurado para presionar al menos algunas partes de la misma contra la superficie del medio poroso **1104**, forzando así la liberación de líquidos absorbidos desde la esponja **1102**. El movimiento de la varilla giratoria **1140** es
25 inducida/causada por el desplazamiento giratorio de un actuador que está asociado mecánica y/o magnéticamente con la varilla giratoria **1140**. De acuerdo con algunas realizaciones, la varilla giratoria **1140** puede ser móvil/rotativa induciendo cambios en el campo magnético en su entorno, y el actuador incluye un inductor de campo magnético **1142** giratorio por un motor **1144** y configurado para inducir la rotación/desplazamiento de la varilla giratoria **1140** sobre la esponja **1102** presionando así contra diversas áreas sobre la misma y liberando de forma controlable líquido a la superficie del medio poroso **1104**.

30 **[0157]** Cuando se aplica un gradiente de presión en el medio poroso **1104**, se libera una neblina/aerosol de múltiples gotas de la superficie mojada/humedecida del medio poroso **1104**.

35 **[0158]** Ahora se hace referencia a la **Fig. 12**, que ilustra esquemáticamente una sección transversal lateral de un conjunto nebulizador **1300** con un mecanismo de humectación giratorio, de acuerdo con algunas realizaciones. El nebulizador **1300** incluye una carcasa **1302** con un orificio de entrada **1310**, un orificio de salida **1312**, un conducto de líquido **1346** y un conducto de sensor de presión **1348**. El nebulizador **1300** incluye además un mecanismo de dispersión giratorio, tal como extender el imán alargado **1340** colocado sobre una superficie de un disco poroso **1304** para esparcir líquidos sobre él, un actuador dentro de la carcasa **1302** está asociado con extender el imán alargado **1340**, el actuador incluye un motor **1344** conectado mecánicamente a un motor-imán **1342** y está configurado para
40 rotar el imán alargado de dispersión **1340** para esparcir líquidos en la superficie y/o a través de los poros del disco poroso **1304**. Según algunas realizaciones, el conducto de líquido **1346** está configurado para proporcionar líquidos a una sección central del imán de propagación alargada **1340**.

45 **[0159]** Se hace referencia ahora a la **Fig. 13**, que ilustra esquemáticamente un conjunto de sistema de nebulizador **1700** con un mecanismo de humectación giratorio, según algunas realizaciones. El conjunto del sistema de nebulizador **1700** incluye varios componentes funcionales, de control y/o indicativos. Para fines ejemplares, el conjunto de sistema **1700** incluye un nebulizador, una bomba de gas para proporcionar gas a presión al nebulizador, un sensor de presión, manómetros y botones de control y otros.

50 **[0160]** La terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende ser limitante. Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" están destinadas a incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entenderá además que los términos "comprende" o "que comprende", cuando se usan en esta especificación, especifican la presencia de características, números enteros, pasos, operaciones, elementos o componentes establecidos, pero no excluyen ni descartan la presencia o adición de una o más características, números enteros, pasos, operaciones, elementos, componentes o grupos de los mismos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1- Mediciones del diámetro de gota de aerosol de agua.

60 **[0161]** Se analizó la distribución acumulativa del tamaño de gota de una solución acuosa en aerosol de un colorante soluble en agua producido usando un nebulizador de acuerdo con algunas realizaciones, en ausencia o presencia de una esponja. Los resultados, presentados en la Figura 6 (cuadrado - con una esponja; triángulo - sin esponja) indican que en presencia de un material absorbente de líquido, aproximadamente el 100% de las gotas tiene diámetros de menos de 5 micras, en donde el 80% de las gotas tiene un diámetro de menos de 1 micra. Sin embargo, en ausencia de un material absorbente de líquido, solo aproximadamente el 70% de las gotas tiene un diámetro de menos de 5 micras.

Ejemplo 2- Mediciones del diámetro de gota de aerosol de agua viscosa.

[0162] Se analizó la distribución acumulativa del tamaño de gota de una solución acuosa en aerosol de un colorante soluble en agua que contiene glicerol (5%) producido usando un nebulizador de acuerdo con algunas realizaciones, en ausencia o presencia de una esponja. Los resultados, presentados en la Figura 7 (cuadrado - con una esponja; triángulo - sin esponja) indican que en presencia de un material absorbente de líquido, aproximadamente el 95% de las gotas tienen un diámetro de menos de 5 micras, en donde el 85% de las gotas tiene un diámetro de menos de aproximadamente 2 micras. Sin embargo, en ausencia de un material absorbente de líquidos, solo aproximadamente el 60% de las gotas tiene un diámetro de menos de 5 micras.

Ejemplo 3- Mediciones del diámetro de gota de aerosol de una composición farmacéutica.

[0163] Se analizó la distribución acumulativa del tamaño de gota del aerosol comercial Ventolin® (albuterol de 5 mg/ml) producido usando un nebulizador según algunas realizaciones, en presencia de una esponja. Los resultados, presentados en la Figura 8 indican que aproximadamente el 90% de las gotas tiene un diámetro de menos de 9 micras, en donde el 80% de las gotas tiene un diámetro de menos de 5 micras.

Ejemplo 4 - Mediciones del diámetro de gota de aerosol producidas por un nebulizador que tiene un mecanismo de humectación y un material absorbente de líquido.

[0164] Las distribuciones de tamaño de gotita acumuladas para diferentes formulaciones acuosas de un colorante soluble en agua (Formulaciones 1-7), Ventolin™ y la insulina se midió (Figura 14) - distribuciones de tamaño de las gotitas se obtuvieron utilizando un impactador enfriado de próxima generación (NGI) operado a un caudal de 15 litros/min. Los resultados indican que los valores del diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y el diámetro estándar geométrico (GSD) varían dentro del rango de aproximadamente 0,4-7 µm y aproximadamente 2-5 (dos a cinco) µm, respectivamente.

[0165] Las fracciones de partículas finas (por debajo de 5 µm) y extra finas (por debajo de 3 µm) obtenidas para las diferentes formulaciones se presentan en la Fig. 15.

Ejemplo 5 - Análisis de diámetro de gota de aerosol

[0166] En la Fig. 16 se presenta la distribución de masa en placas impactadoras de próxima generación (NGI) para diversas formulaciones acuosas (2, 5 y 6) que contienen un marcador de colorante soluble que tiene diferentes propiedades fisicoquímicas. Las formulaciones 2, 5 y 6 se seleccionaron por las siguientes razones: la formulación 2 proporciona gotas muy pequeñas adecuadas para el suministro sistémico, la formulación 6 proporciona gotas de un tamaño adecuado para el suministro a las vías aéreas centrales, y la formulación 5 proporciona gotas grandes adecuadas para el suministro nasal. Los resultados destacan la ventaja de los nebulizadores descritos en este documento: los aerosoles obtenidos usando los nebulizadores pueden usarse para dirigir composiciones farmacéuticas a diversas áreas del sistema respiratorio.

[0167] Un aspecto importante adicional presentado en la Fig. 16 es la modalidad de la distribución de tamaños. Al diseñar la formulación con una distribución adecuada del líquido, se puede controlar la modalidad. Por ejemplo, usando una formulación apropiada, la modalidad puede cambiarse de unimodal a bimodal e incluso trimodal.

Ejemplo 6 - Análisis del suministro de gotas de aerosol

[0168] Se midieron los gráficos de distribución de tamaño acumulativo, para formulaciones de Ventolin™ e insulina, usando NGI (Fig. 17). Como se muestra en la figura, el MMAD obtenido para Ventolin™ es de alrededor de 2,5 micras, lo que es propicio para el suministro de broncodilatadores a las vías aéreas centrales. Por otro lado, el MMAD para la insulina es inferior a 1 micra, lo que es propicio para el suministro al pulmón profundo y, por lo tanto, para la absorción sistémica.

REIVINDICACIONES

1. Un nebulizador (900, 901, 1000, 1300) para administrar medicamentos en aerosol a los pacientes a través del sistema respiratorio, que comprende un medio poroso (904, 1004, 1304) configurado para producir aerosoles, y un canal de gas configurado para introducir gradiente de presión al medio poroso,
5 **caracterizado porque** el nebulizador comprende además un mecanismo de humectación desplazable configurado para esparcir un líquido sobre el medio poroso para humedecer el medio poroso (904, 1004, 1304), en donde el mecanismo de humectación desplazable comprende un miembro alargado giratorio configurado para moverse a través de la superficie del medio poroso (904, 1004, 1304), para esparcir homogénea o semi-homogéneamente el líquido sobre la superficie.
10
2. El nebulizador de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de humectación desplazable comprende además un actuador configurado para desplazar o inducir el desplazamiento del miembro alargado giratorio.
- 15 3. El nebulizador de la reivindicación 2, en el que el miembro alargado giratorio comprende un primer imán (940, 1040, 1340), y el actuador comprende un segundo imán (942, 1042, 1342), asociado magnéticamente con dicho primer imán (940, 1040, 1340), de modo que al mover el segundo imán (942, 1042, 1342) se induce el desplazamiento del miembro alargado giratorio.
- 20 4. El nebulizador de la reivindicación 1, en el que el miembro alargado giratorio está revestido al menos parcialmente con politetrafluoroetileno.
5. El nebulizador de la reivindicación 1, que comprende además una abertura configurada para administrar los aerosoles a un sistema respiratorio de un sujeto.
25
6. Un cartucho de nebulizador para un nebulizador para administrar medicamentos en aerosol a pacientes a través del sistema respiratorio, que comprende un medio poroso,
caracterizado porque el cartucho de nebulizador comprende además un mecanismo de humectación desplazable configurado para difundir un líquido sobre el medio poroso de este modo para mojar el medio poroso en el que el mecanismo de humectación desplazable comprende un miembro alargado giratorio.
30
7. El cartucho de nebulizador de la reivindicación 6, en el que dicho líquido comprende una composición farmacéutica.
8. El cartucho de nebulizador de la reivindicación 6, en el que el miembro alargado giratorio comprende además un actuador configurado para desplazar o inducir el desplazamiento del miembro alargado giratorio.
35
9. El cartucho de nebulizador de la reivindicación 6, en el que el miembro alargado giratorio comprende un primer imán, y el accionador comprende un segundo imán, asociado magnéticamente con dicho primer imán, de modo que al mover el segundo imán se induce el desplazamiento del miembro alargado giratorio.
40
10. El cartucho de nebulizador de la reivindicación 6, configurado para ser insertado en un cuerpo principal del nebulizador.

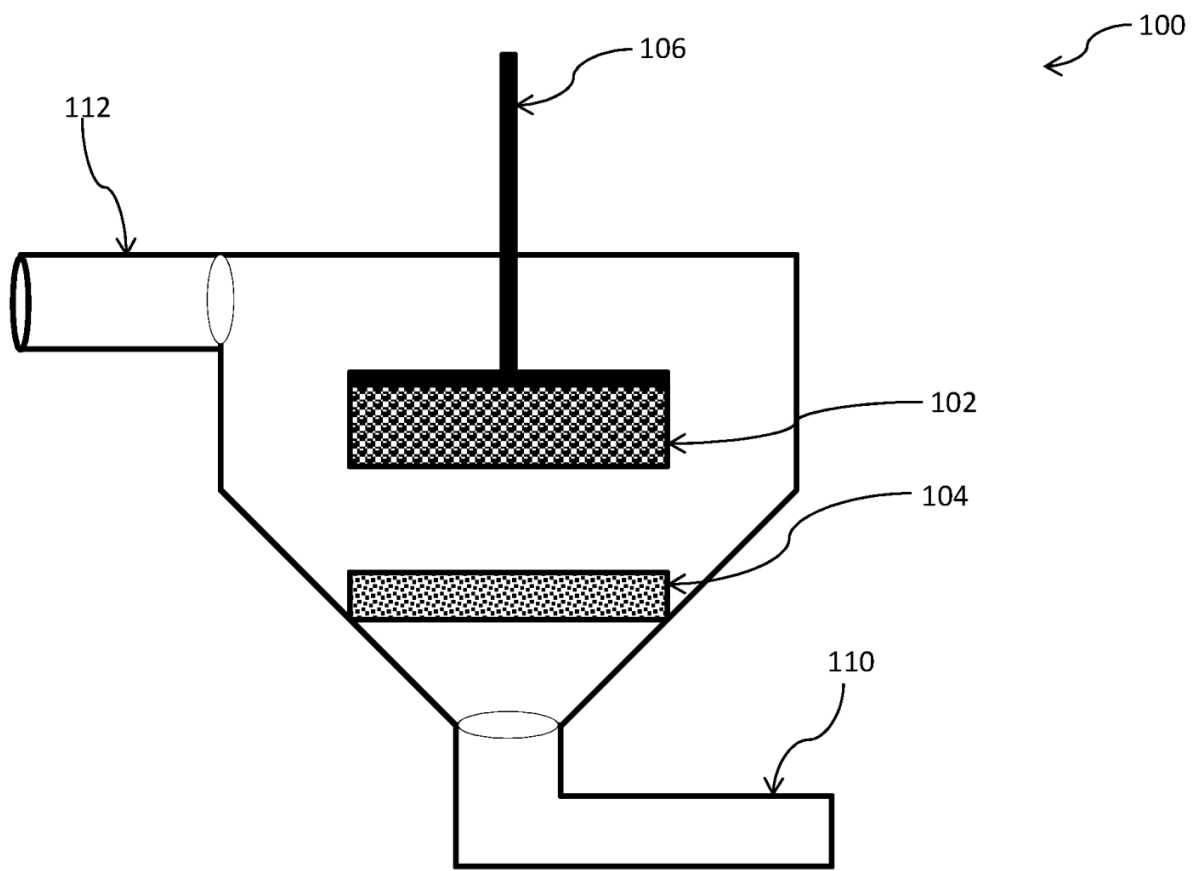


Fig. 1

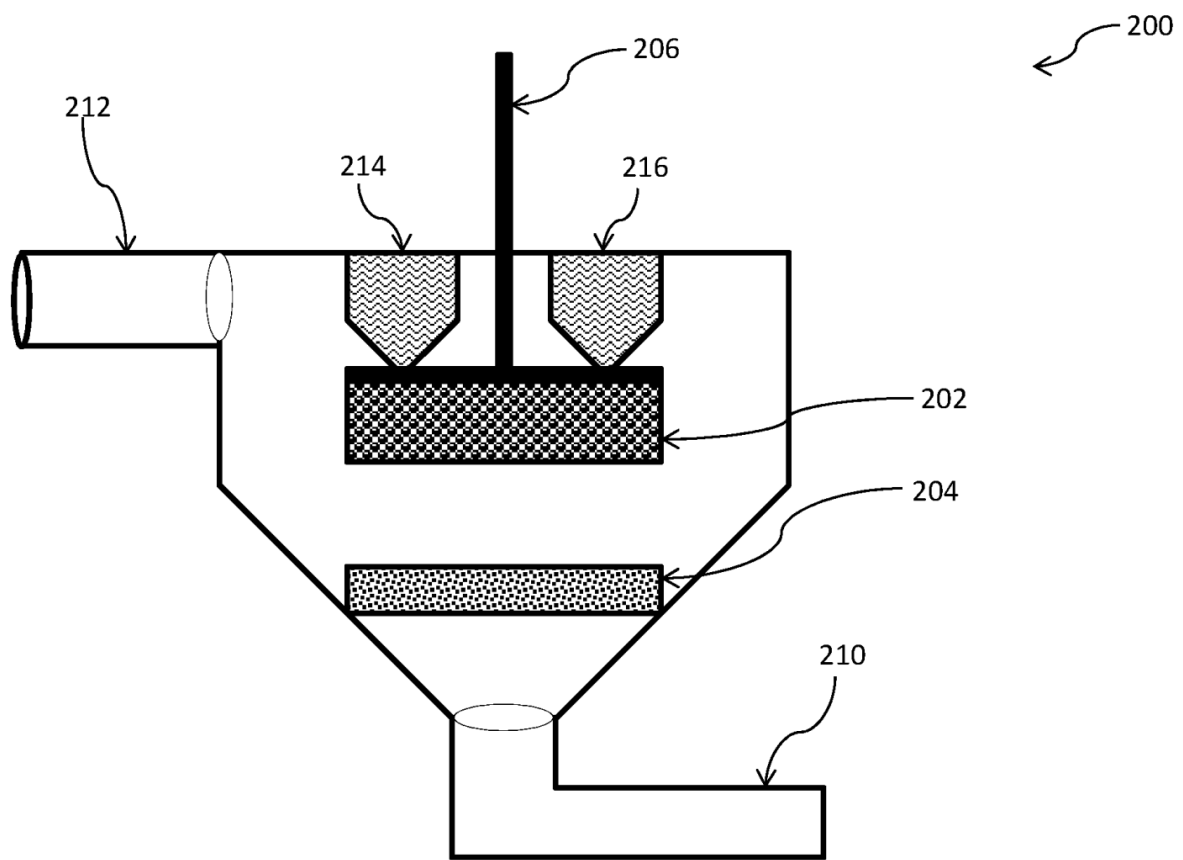


Fig. 2

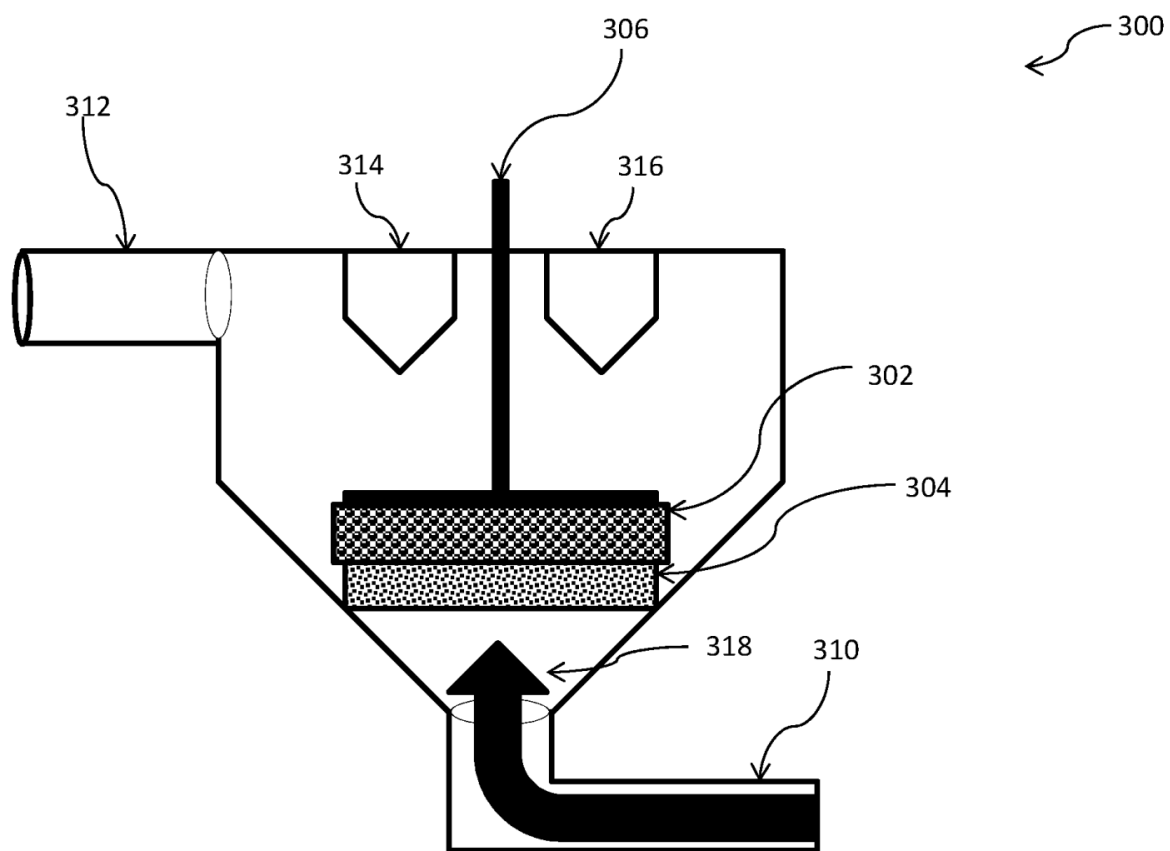


Fig. 3

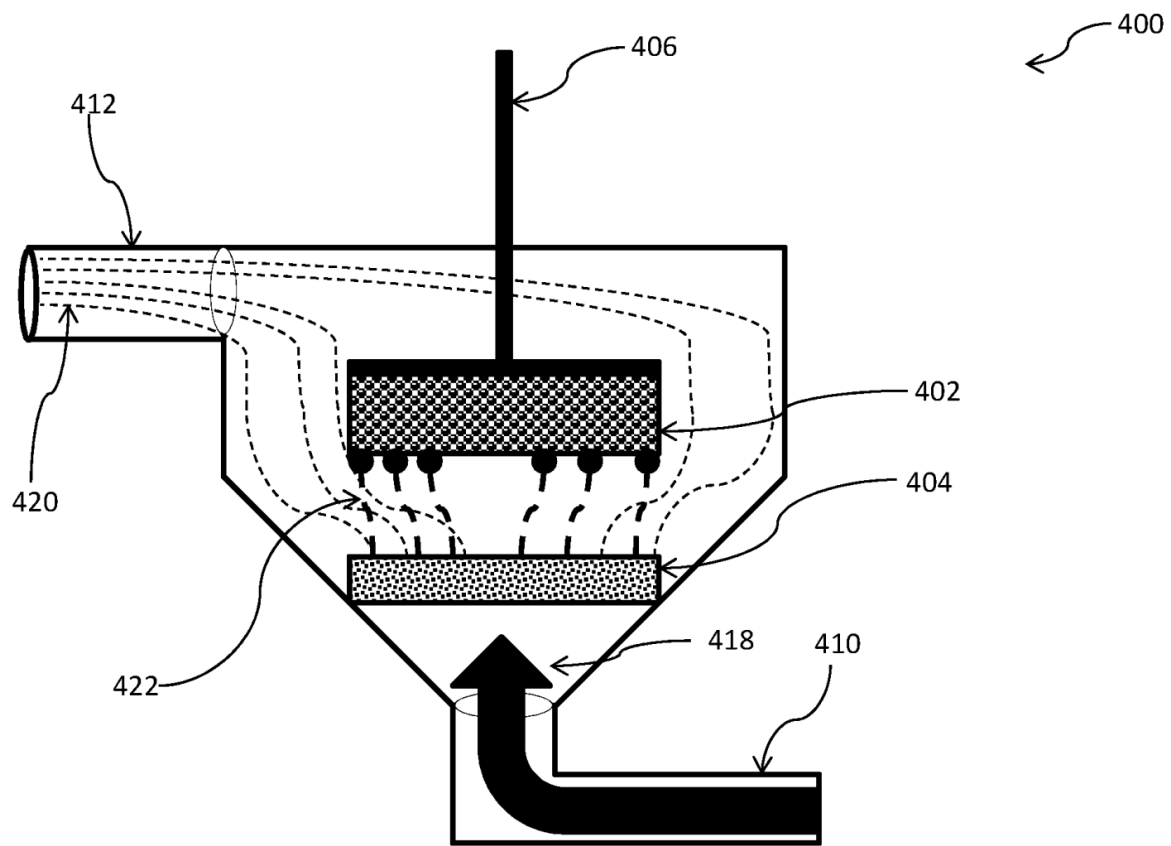


Fig. 4

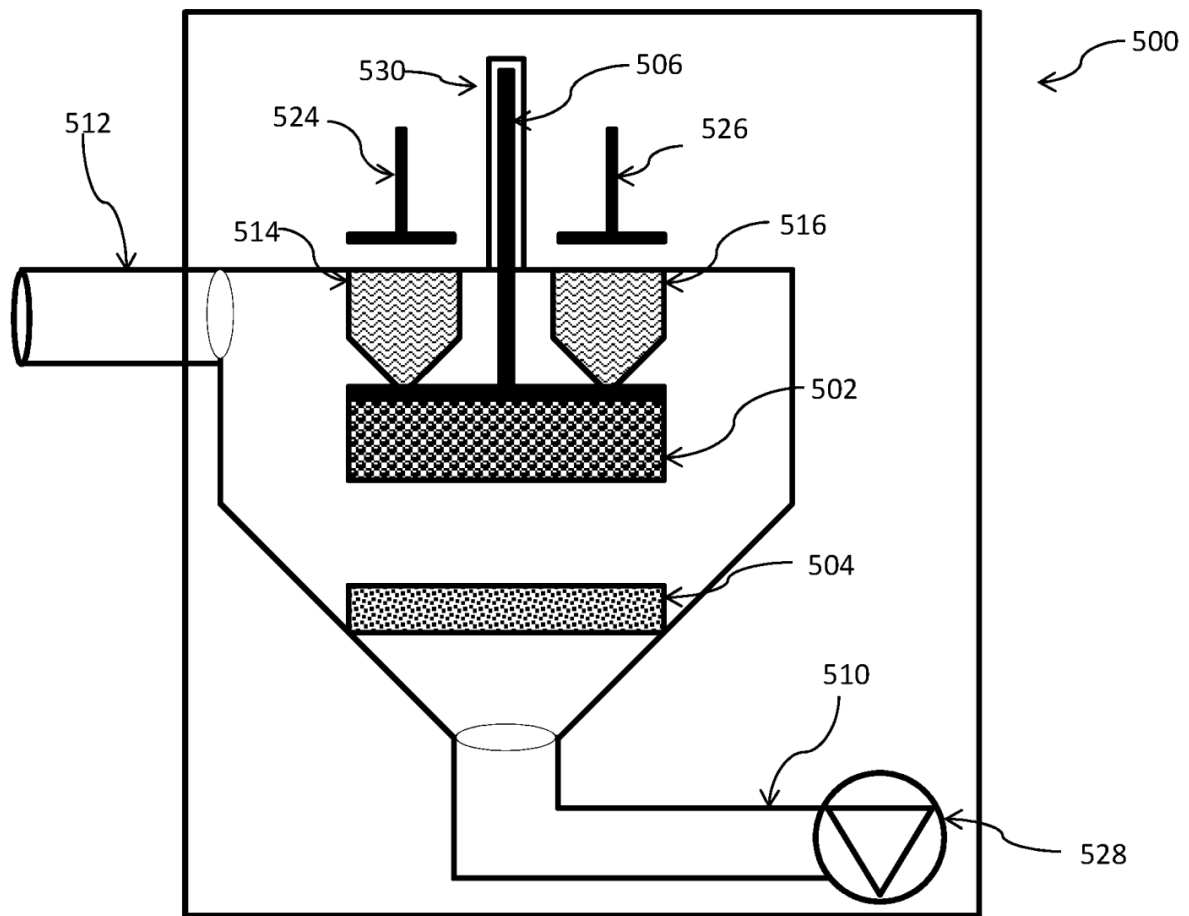


Fig. 5

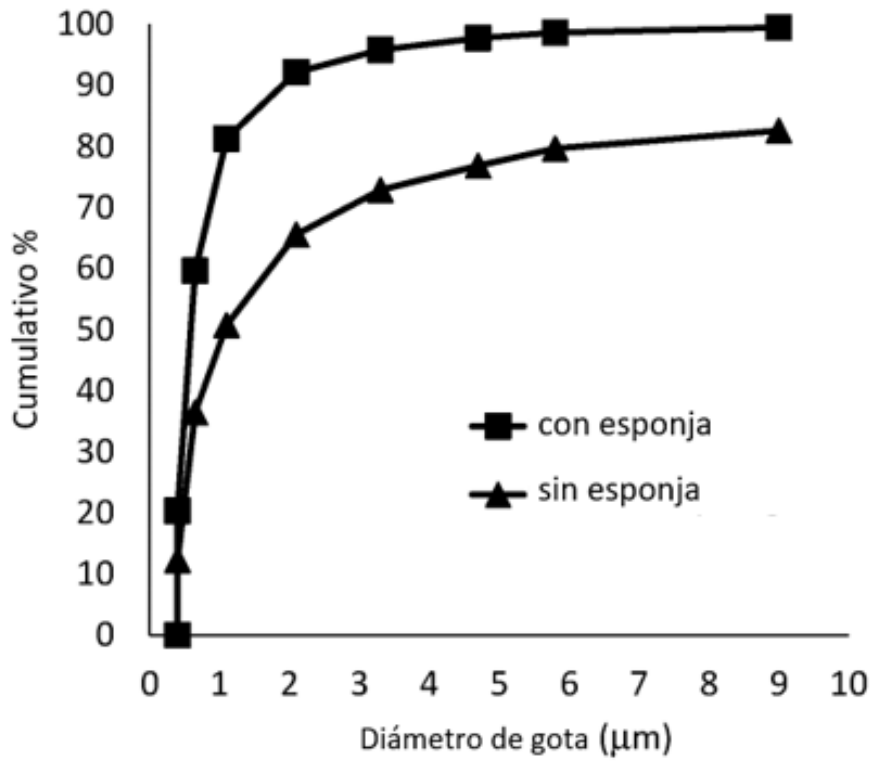


Fig. 6

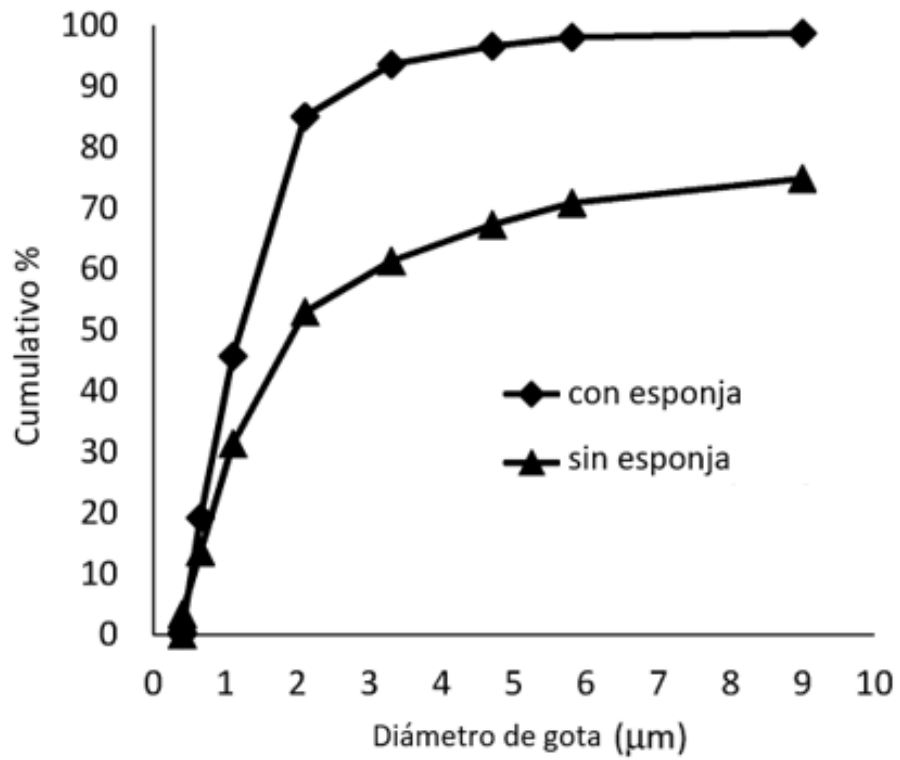


Fig. 7

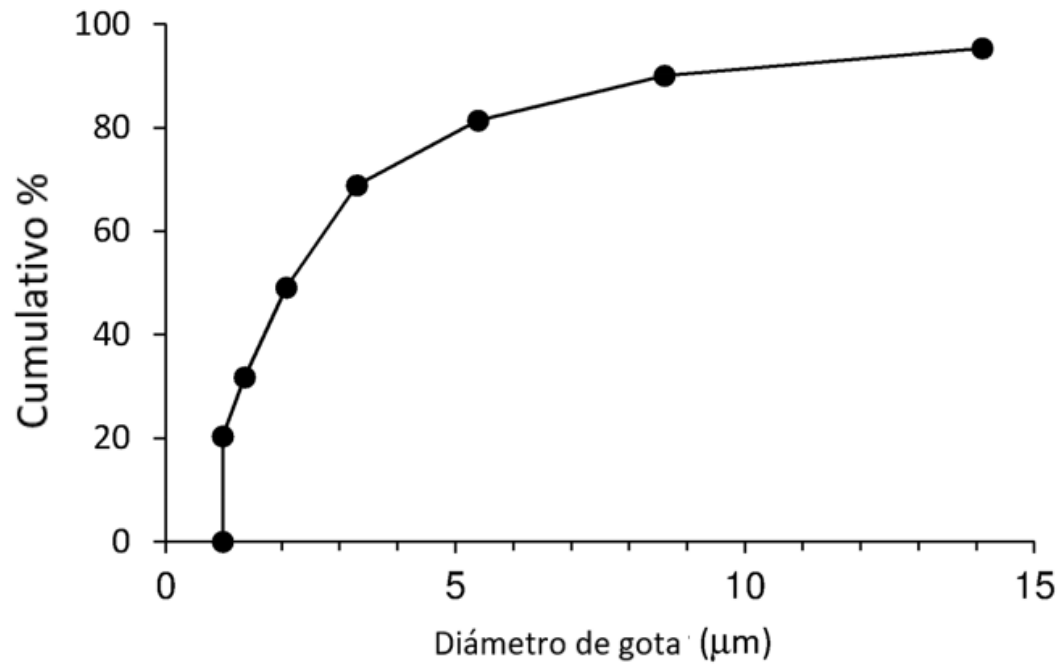


Fig. 8

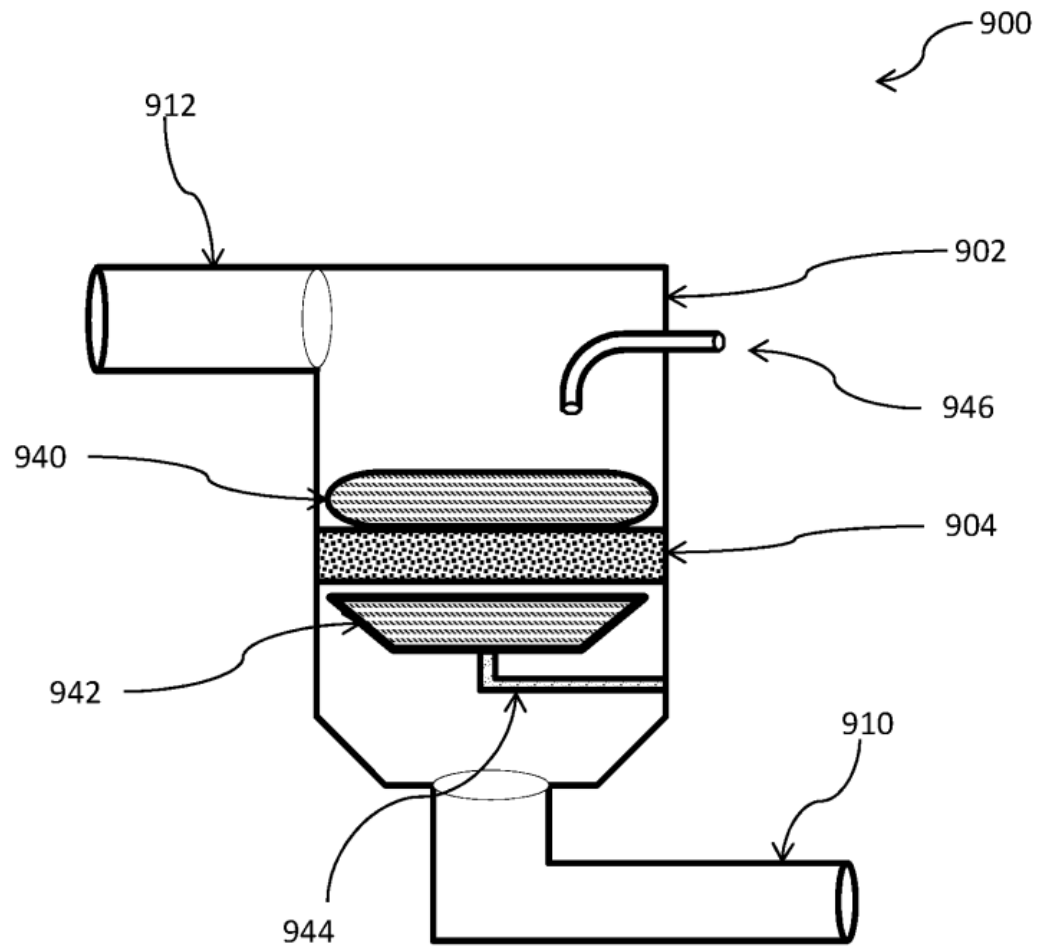


Fig. 9a

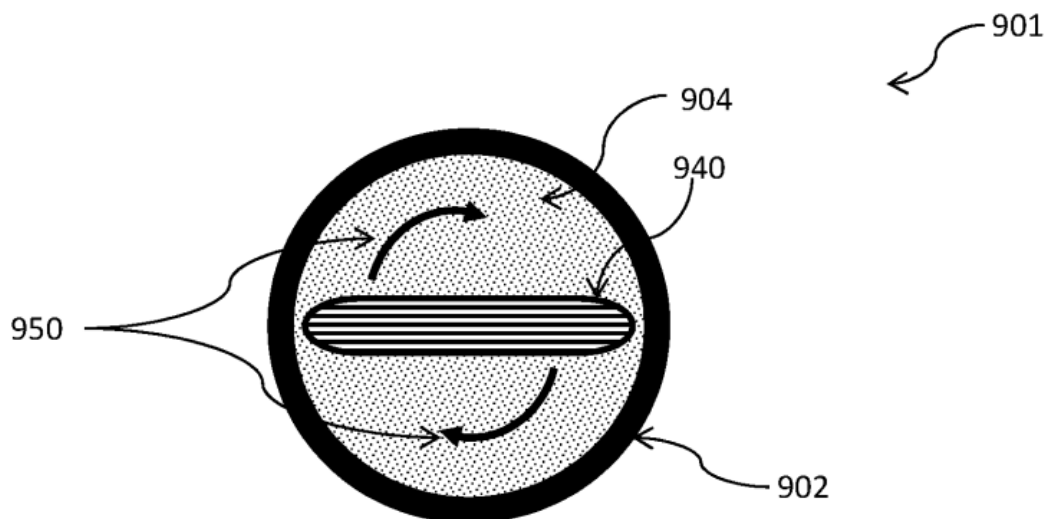


Fig. 9b

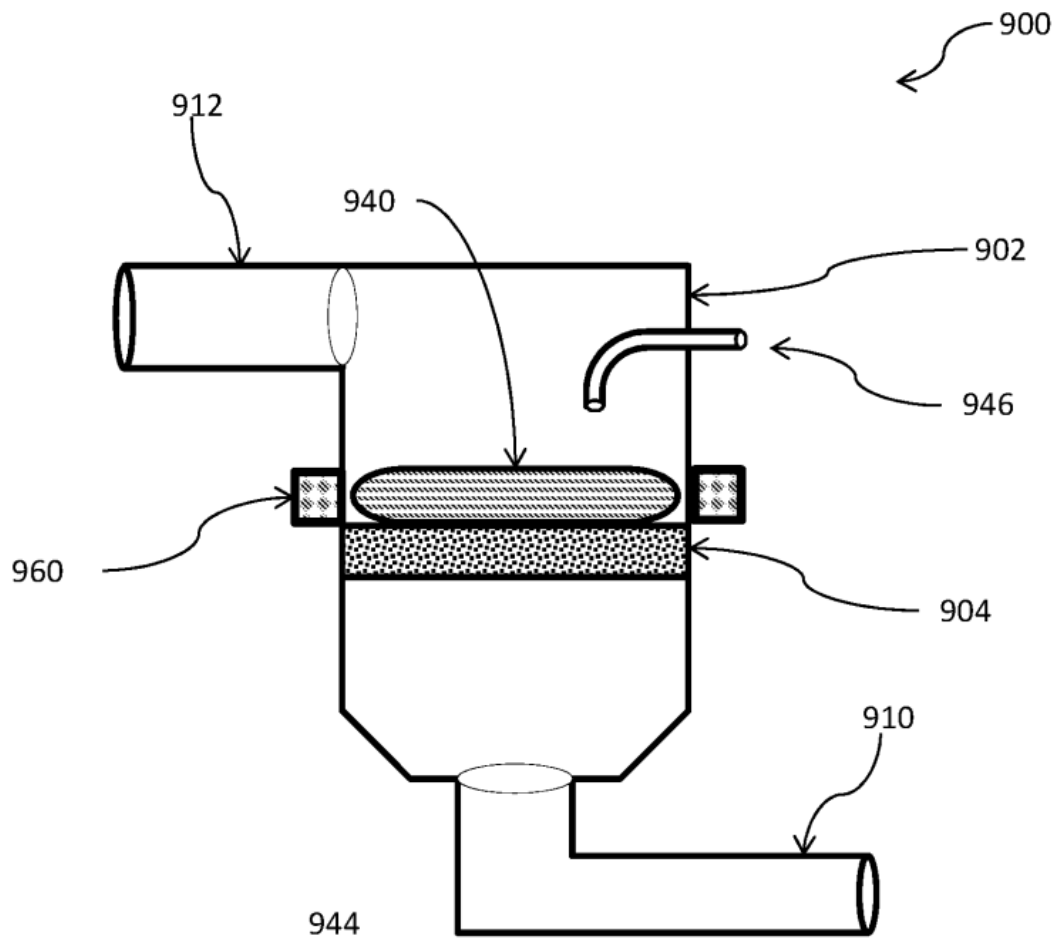


Fig. 9c

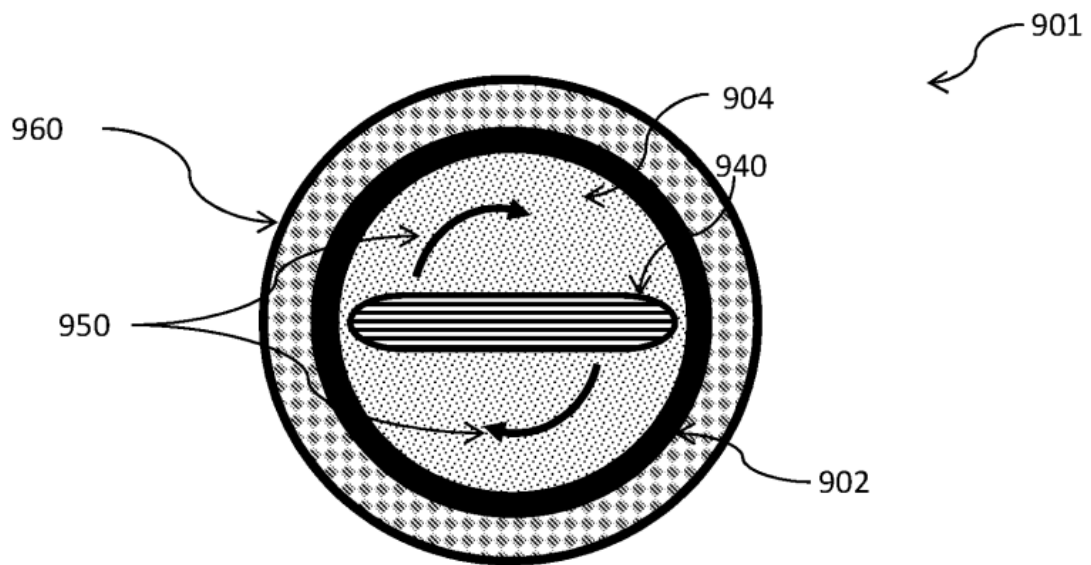


Fig. 9d

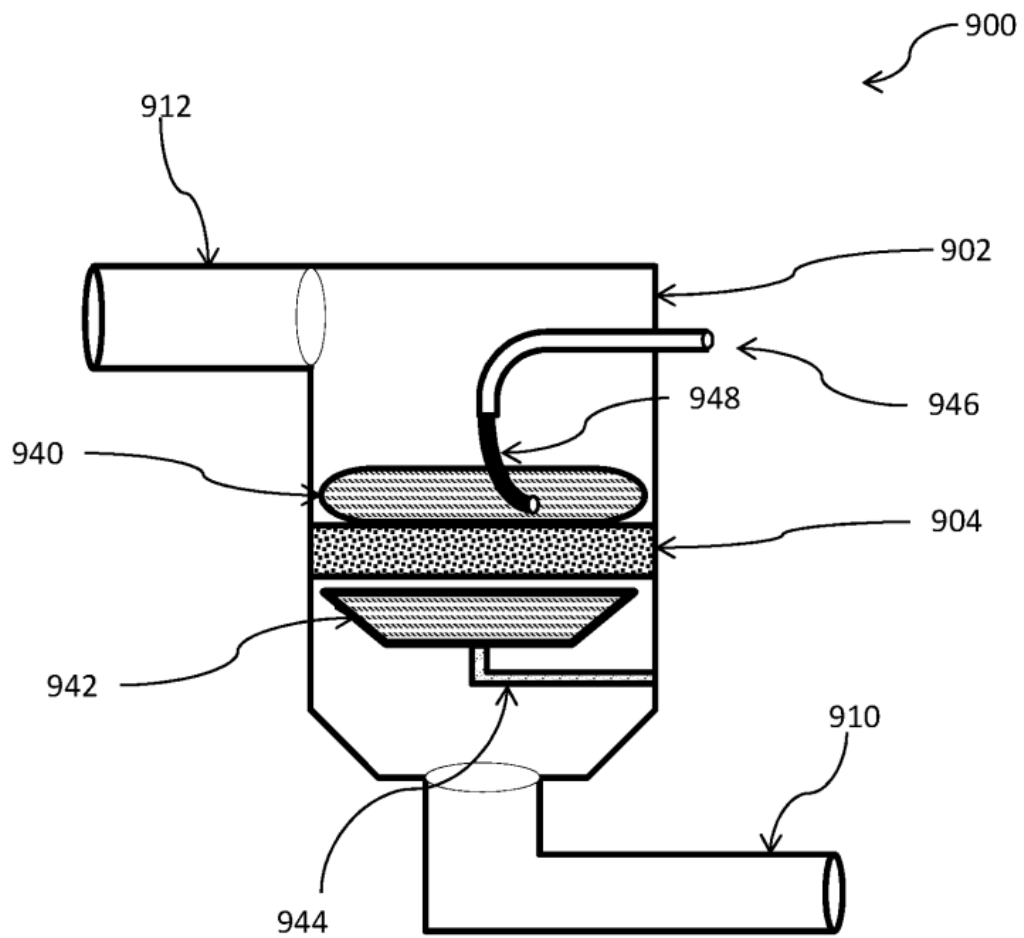


Fig. 9e

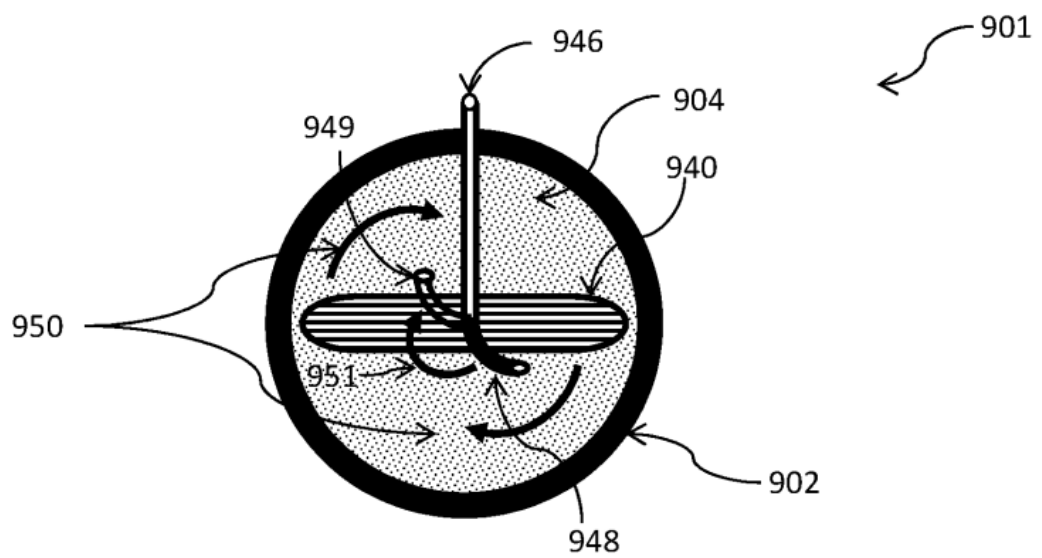


Fig. 9f

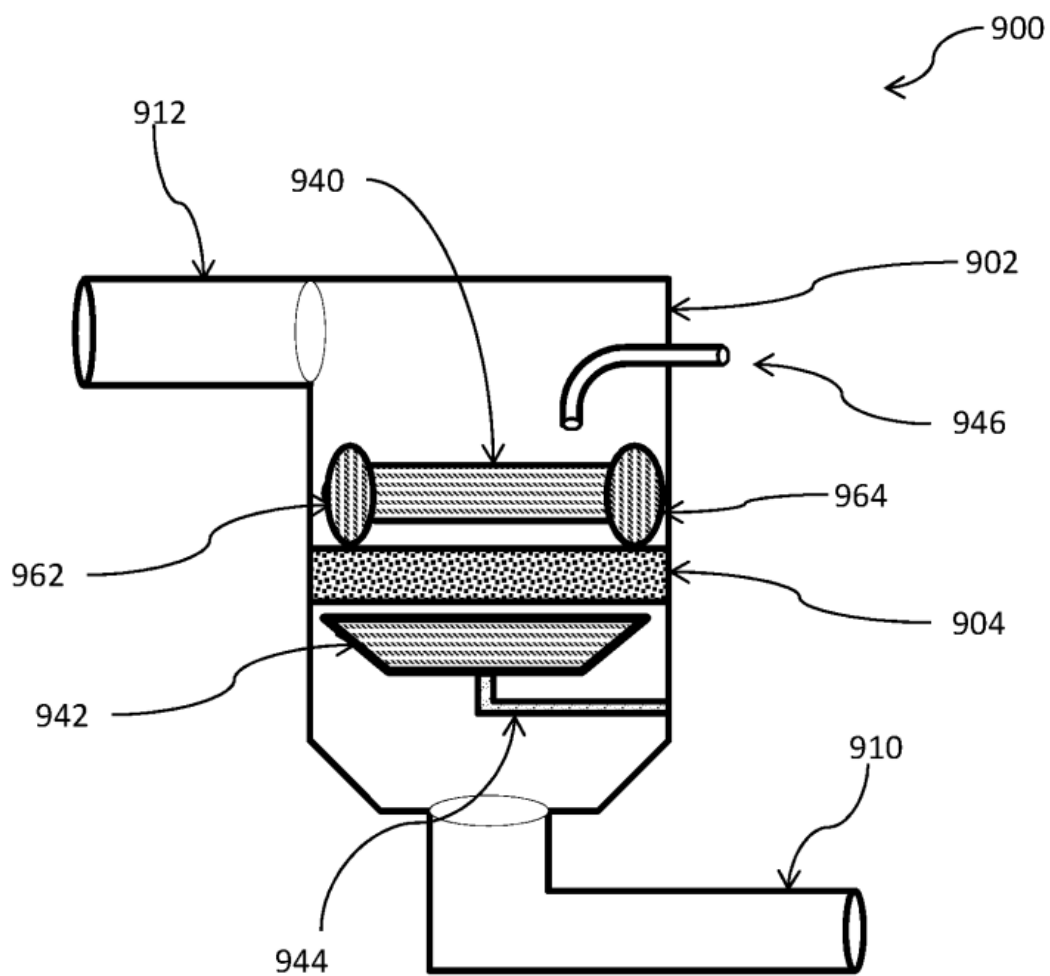


Fig. 9g

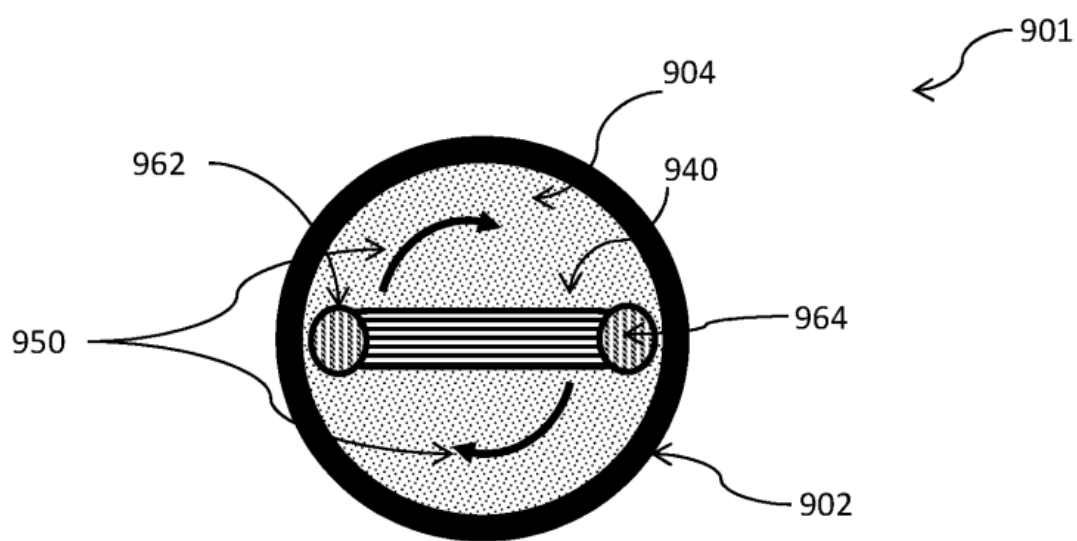


Fig. 9h

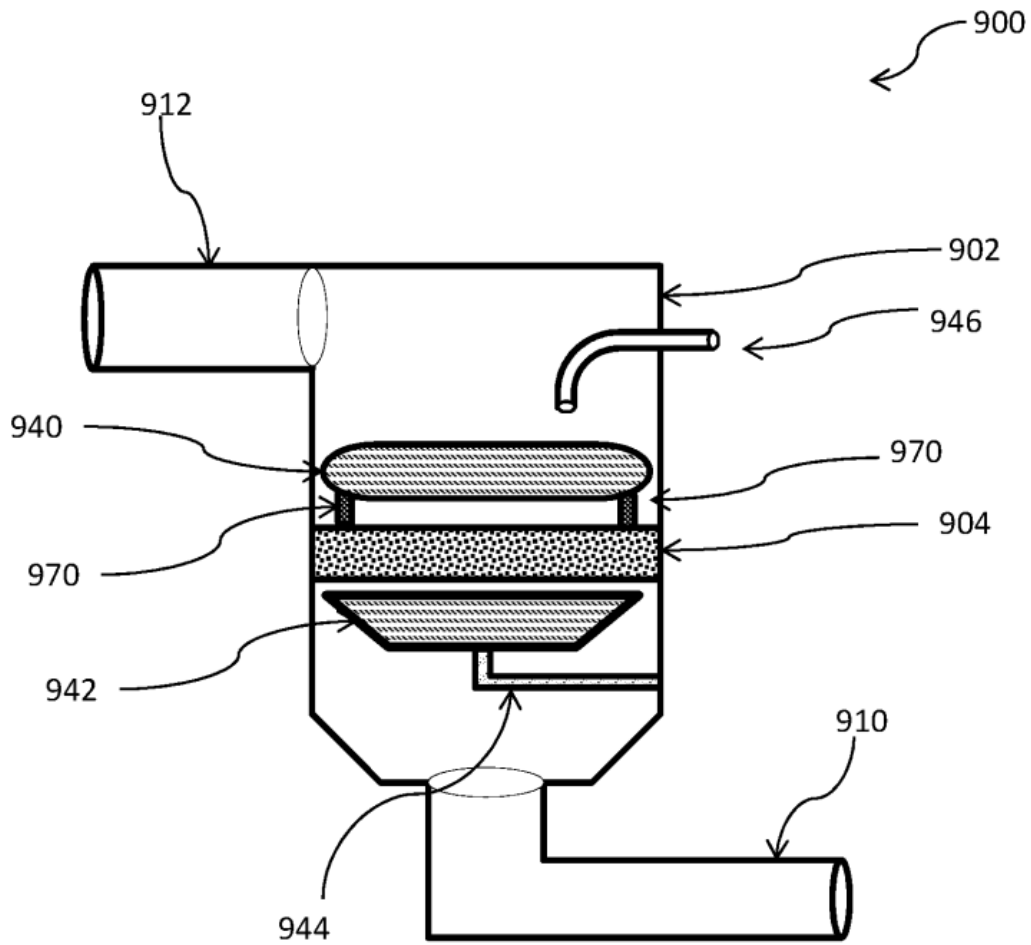


Fig. 9i

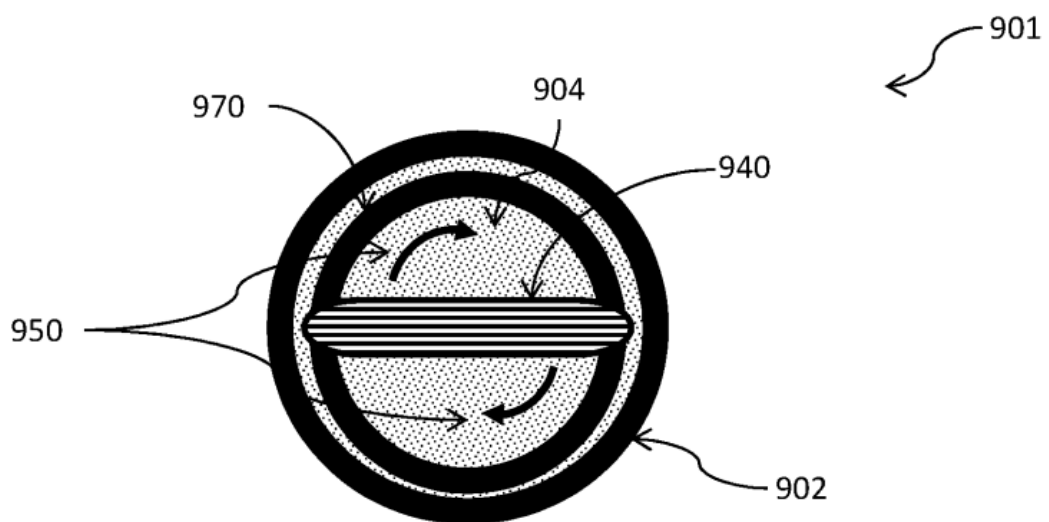


Fig. 9j

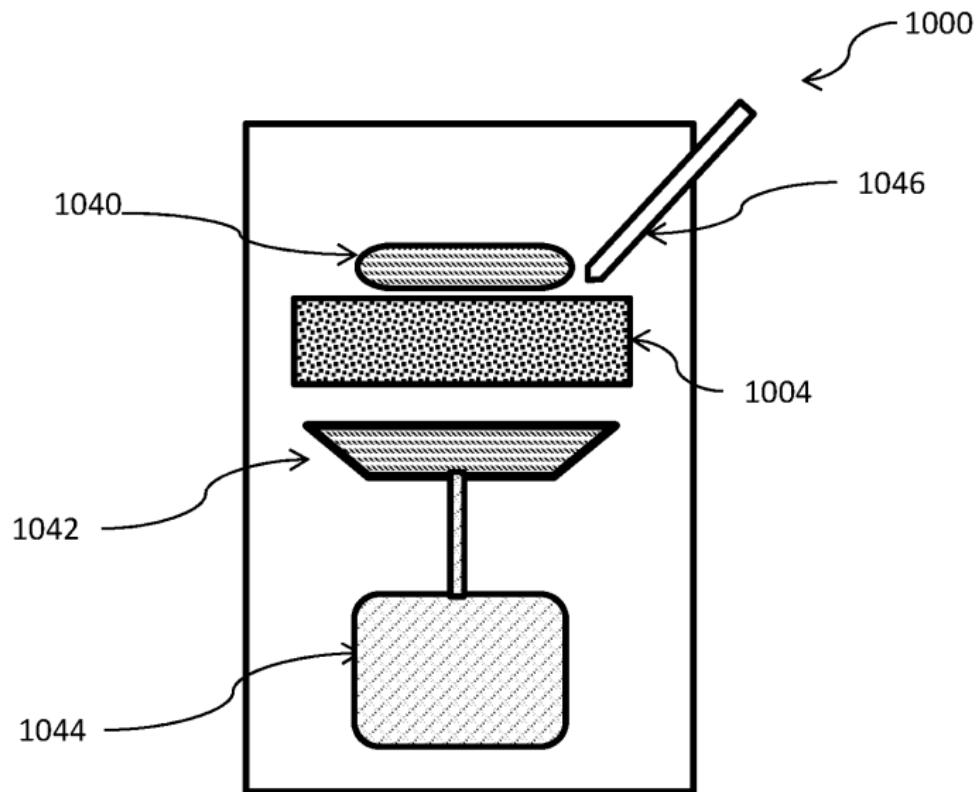


Fig. 10

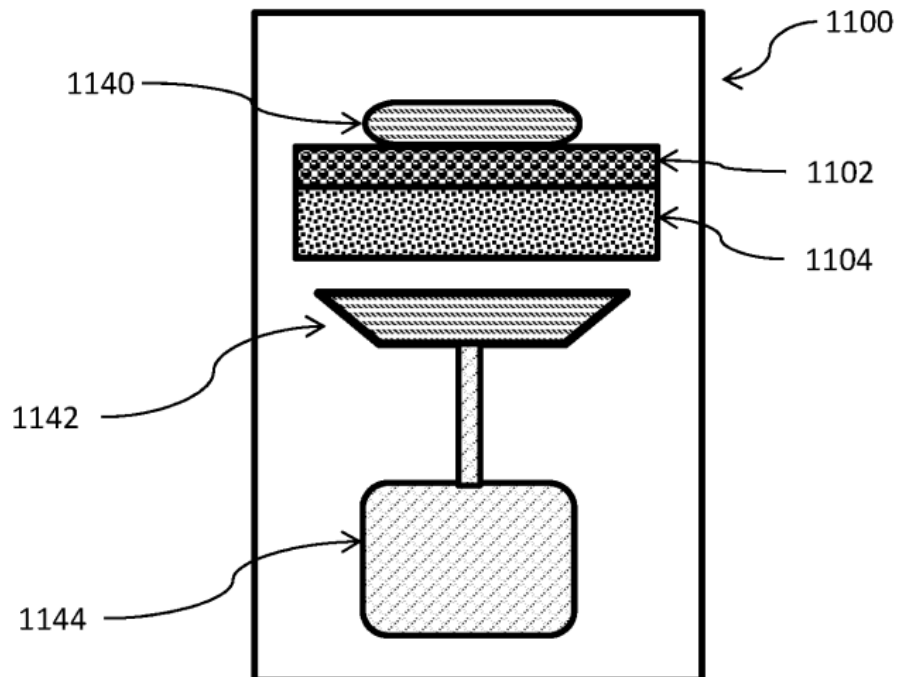


Fig. 11

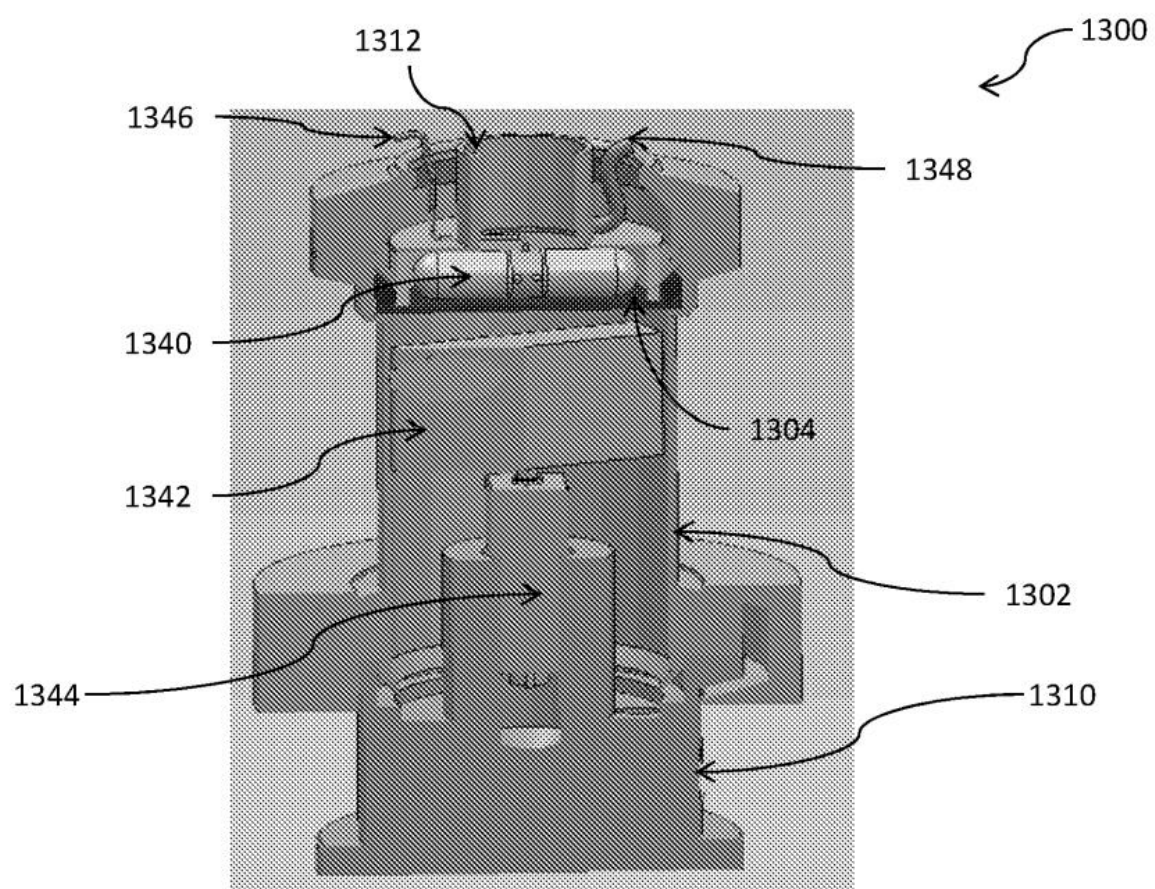


Fig. 12

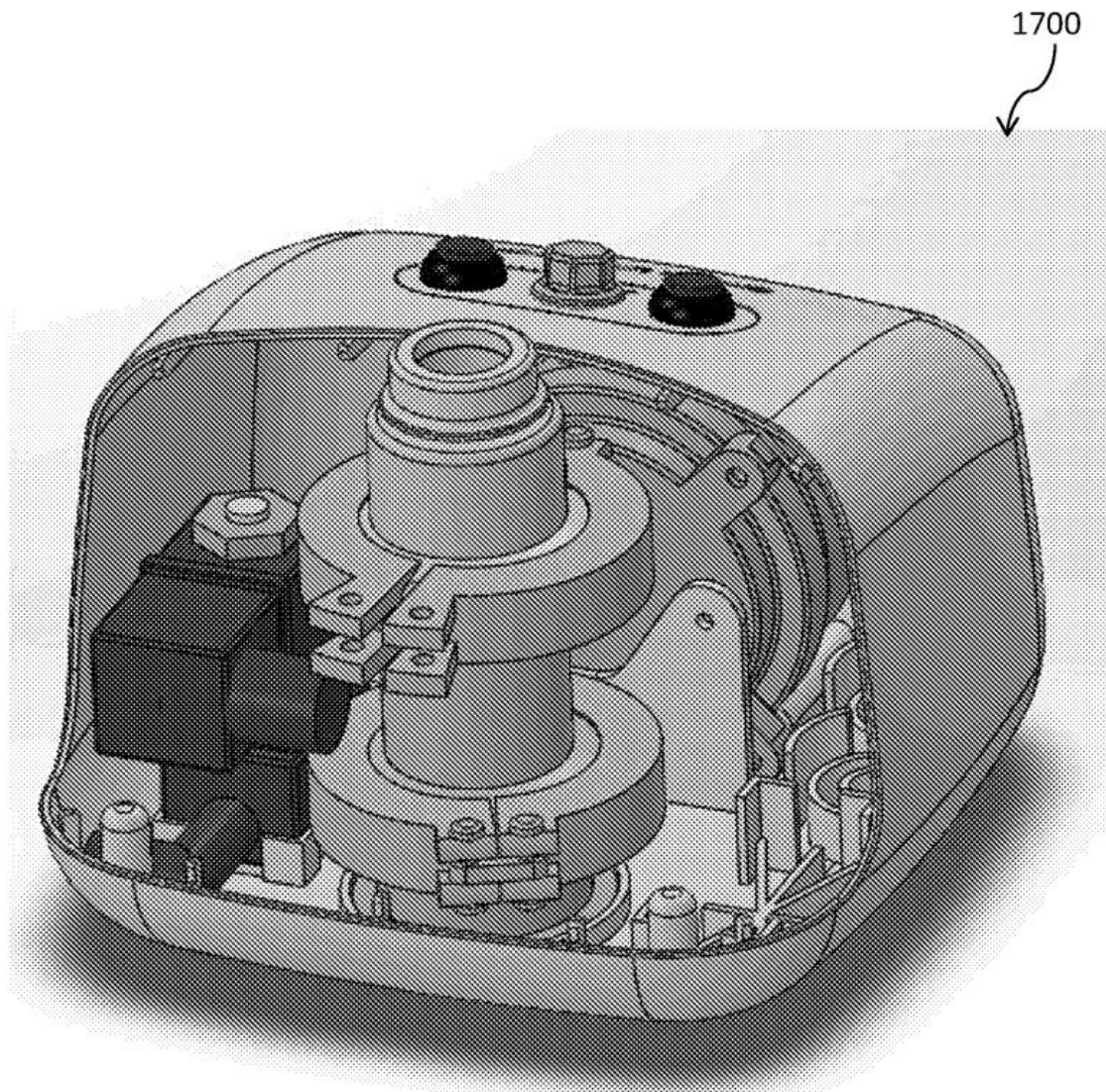


Fig. 13

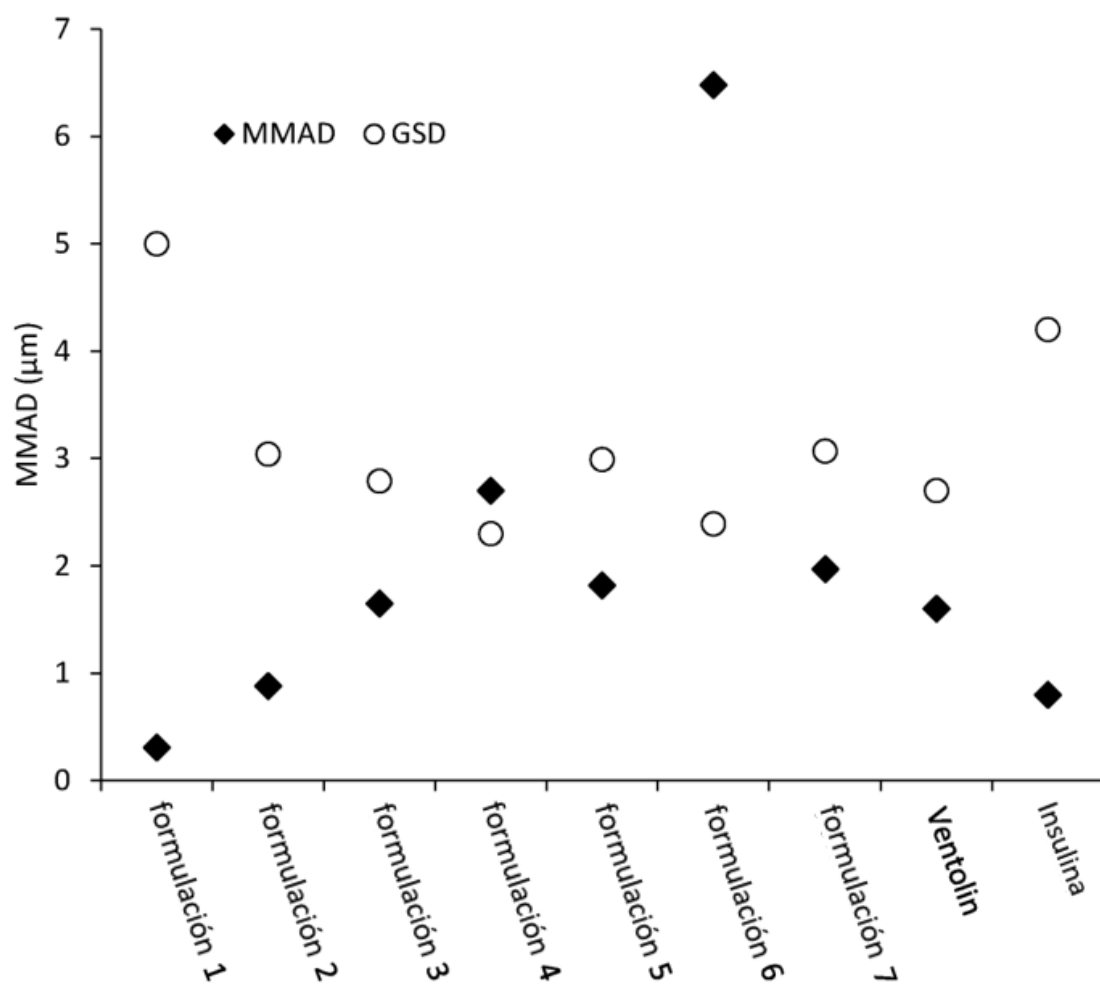


Fig. 14

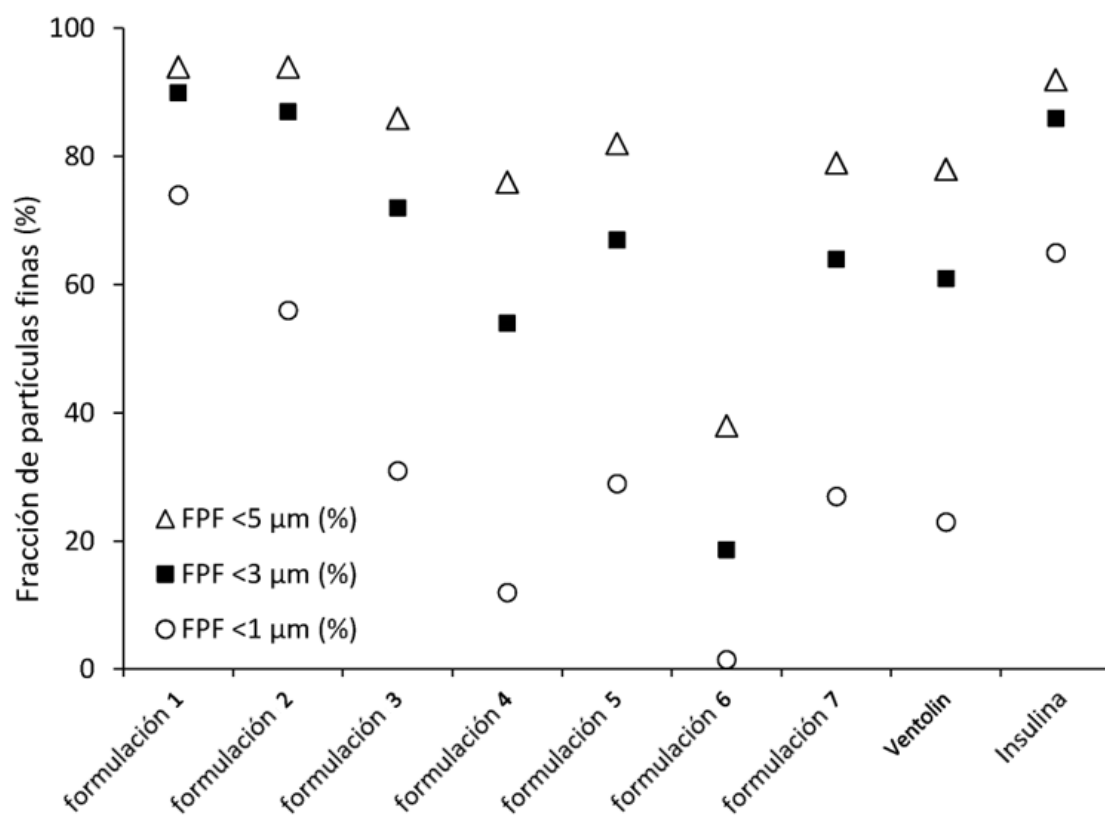


Fig. 15

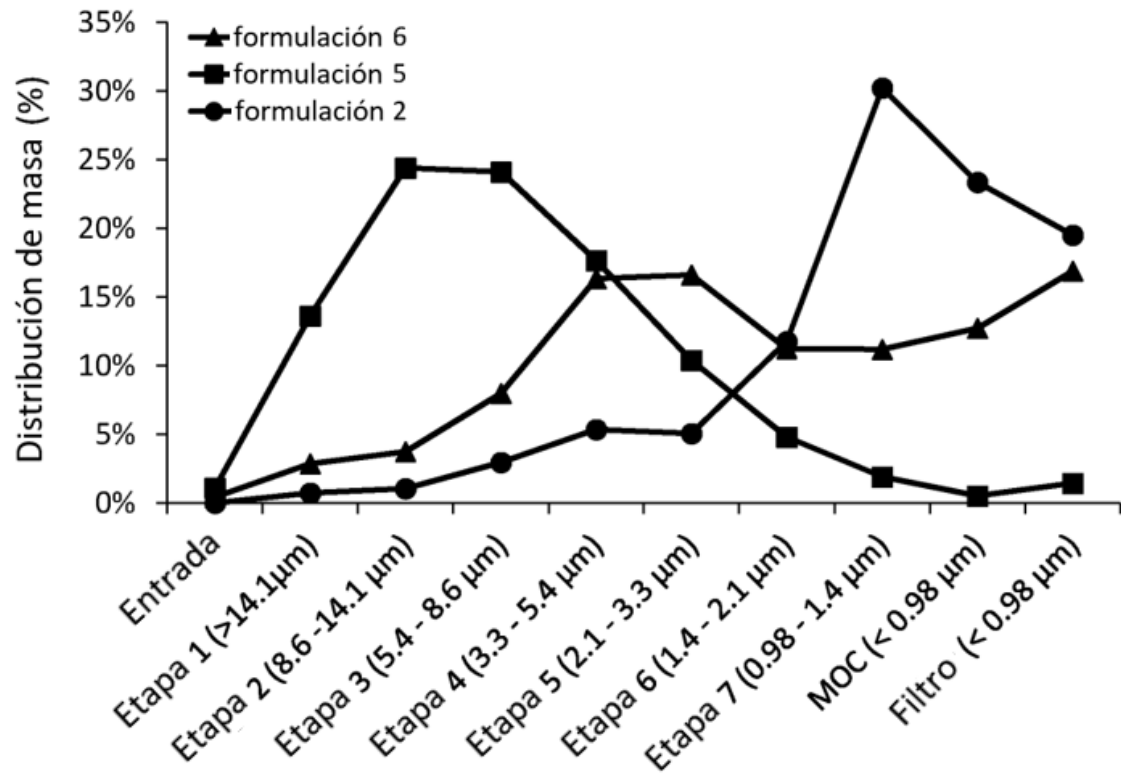


Fig. 16

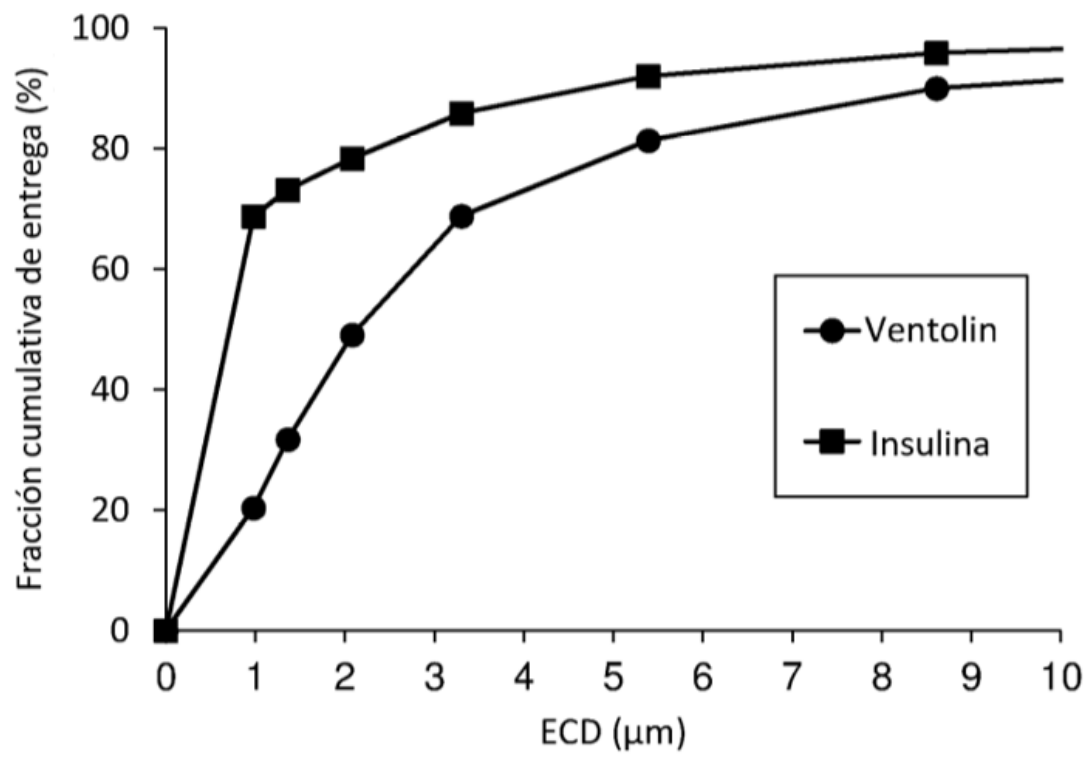


Fig. 17