



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1237608 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61M 15/00** (2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2000.12.15**

(30) Prioridade(s): **1999.12.17 US 172317**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.09.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.29**  
**002/2007**

(73) Titular(es):

**NEKTAR THERAPEUTICS**

**150 INDUSTRIAL ROAD SAN CARLOS, CA**  
**94070**

**US**

(72) Inventor(es):

**STEVE PABOOJIAN**

**CARLOS SCHULER**

**ANDREW CLARK**

**US**

**US**

**US**

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA**

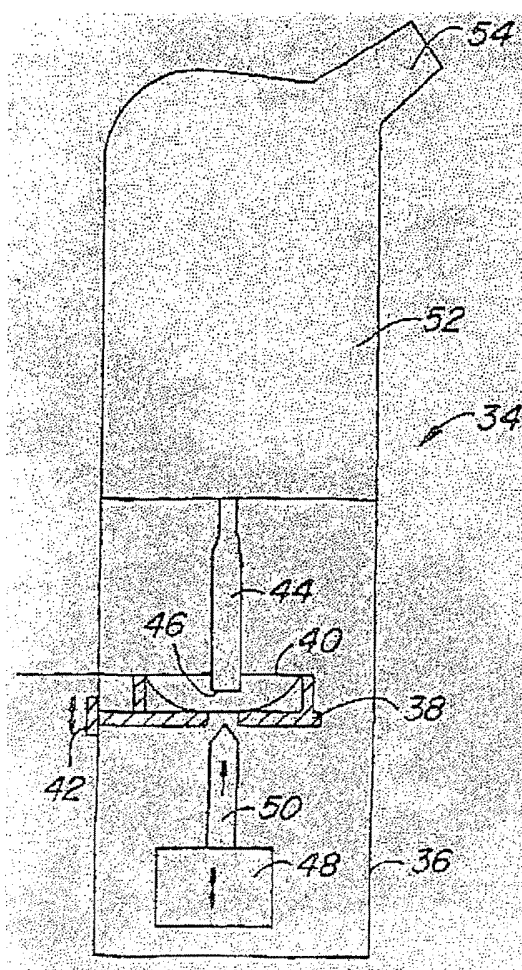
**PT**

(54) Epígrafe: **RECEPTÁCULOS PARA FACILITAR EXTRACÇÃO DE PÓS**

(57) Resumo:

**RESUMO****"RECEPTÁCULOS PARA FACILITAR EXTRACÇÃO DE PÓS"**

A presente invenção diz respeito a um método para dispersar um pó em aerossol que utiliza um receptáculo (40) com uma cavidade (20) que contem o pó. Na cavidade (20) insere-se a extremidade de acesso (46) de um tubo de extracção (44), e forma-se no receptáculo (40) uma abertura de admissão ("inlet"). Por meio dessa abertura de admissão, faz-se fluir um gás pressurizado, dentro da cavidade (20) e pelo tubo de extracção (44) para deslocar o pó da cavidade para o interior do tubo de extracção (44) local onde o gás arrasta esse pó para formar um aerossol.



## DESCRIÇÃO

### "RECEPTÁCULOS PARA FACILITAR A EXTRACÇÃO DE PÓS"

A presente invenção diz respeito na generalidade a técnicas de extracção de medicamentos em pó a partir de receptáculos durante o processo de produção de aerossóis.

Um modo promissor de administrar diversos fármacos a um doente consiste na administração por via pulmonar através da qual um doente inala um fármaco sob a forma de dispersão ou de aerossol para permitir que o fármaco activo incorporado na dispersão atinja as regiões distais ou alveolares do pulmão. A administração pulmonar de fármacos tem-se mostrado especialmente promissora porque se tem observado que alguns fármacos são facilmente absorvidos no período de conjugação ("copulation") com o sangue. Por exemplo, a administração pulmonar pode constituir um método útil para proteínas e polipéptidos que são difíceis de administrar por outras vias de administração.

Na administração pulmonar de fármacos têm-se utilizado diversas técnicas incluindo nebulizadores de líquidos, inaladores de dose regulada, e similares. Os dispositivos de dispersão de pós secos, que são capazes de dispersar em aerossol medicamentos em pó para o doente inalar, são de especial interesse para a presente invenção. As Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 458 135, 5 775 320, 5 740 794, 5 785 049, 6 089 228 e 6 257 233, descrevem aparelhos exemplificativos para a dispersão em aerossol de medicamentos em pó.

A Patente de invenção norte-americana No 5 239 991 refere um dispositivo para administração de medicamentos por inalação, que consiste em um receptáculo de acordo com o teor pré-caracterização da reivindicação 1. anexa.

Pelo menos alguns dos aparelhos descritos nas referências anteriores utilizam uma corrente gasosa sob pressão elevada para aspirar o pó para o interior do tubo de extracção onde é desaglomerado, arrastado pela corrente gasosa sob pressão elevada, e sai sob a forma de um aerossol apropriado para inalação. Em alguns casos, esses aparelhos podem utilizar um receptáculo que possui uma tampa penetrável. O tubo de extracção insere-se através da tampa e na mesma forma-se também um respiradouro. Em seguida a corrente gasosa sob pressão elevada aspira ar para o receptáculo e para o tubo de extracção. Quando se combina com a corrente gasosa sob pressão elevada o ar aspirado para o receptáculo extrai o pó para formar o aerossol.

A presente invenção diz respeito a processos alternativos de extrair pós dos receptáculos que os contêm. A presente invenção diz igualmente respeito ao design desses receptáculos para facilitar a remoção do pó.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, fornece-se um receptáculo para acondicionar pós finos como definido na reivindicação 1., informação sobre o qual se transmitirá seguidamente. As formas de realização desse aspecto da presente invenção estão definidas nas reivindicações dependentes 2. a 5. em anexo, informação sobre as quais se transmitirá seguidamente.

Essa configuração é vantajosa visto que permite que o ar em circulação permaneça adjacente à parede interior da cavidade até ser aspirado para o interior do tubo de extracção. Dessa forma, estabelece-se geralmente um fluxo laminar de ar nas paredes da cavidade até se atingir o tubo de extracção para se proporcionar um esforço de cisalhamento nas paredes. Dessa maneira, o fluxo de ar actua como um "esfregão" capaz de remover o pó das paredes de onde pode ser aspirado para o tubo de extracção.

Em uma forma de realização, a parede interior curva em associação com a região central sobreelevada forma, na cavidade, uma geometria geralmente semitoroidal. Com uma tal configuração, quando o ar é aspirado para dentro da cavidade, adere às paredes e circula suavemente ao longo da região central sobreelevada e no interior do tubo de extracção. Alternativamente, as paredes podem encurvar para formar uma configuração em "laço". Quando conveniente, uma porção da extremidade inferior do receptáculo pode apresentar-se plana quanto à forma geométrica para facilitar o necessário apoio do receptáculo sobre uma superfície plana e um rigoroso posicionamento vertical do mesmo. Em uma outra forma de realização, o corpo do receptáculo pode compreender um par de paredes curvas opostas e um par de paredes opostas geralmente planas que pelo menos formam parcialmente a cavidade. Quando conveniente, o corpo do receptáculo pode incluir ainda uma lingueta que se prolonga para além da cavidade para facilitar o manuseamento do receptáculo, por exemplo, como quando se insere o receptáculo em um dispositivo de produção de aerossóis.

De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, existe um método para produção em aerossóis de medicamentos

em pó como definido na reivindicação 6. anexa, sobre o qual se transmitirá informação seguidamente. Formas de realização desse aspecto da presente invenção encontram-se definidas nas reivindicações dependentes 7. a 14. em anexo, sobre as quais se transmitirá informação seguidamente. A corrente gasosa que origina a dispersão do pó sob a forma de aerossol não é produzida pelo doente.

A utilização da região central sobreelevada é vantajosa pelo facto da mesma formar canais de ou fazer convergir o ar em direcção ao tubo de extracção para impedir que o pó permaneça no centro da cavidade.

Em uma forma de realização, o receptáculo apresenta uma ou mais paredes interiores curvas. Desse modo, o ar circula ao longo da parede fundamentalmente ao longo de toda a extensão da cavidade para remover essencialmente todo o pó do receptáculo. Propiciando uma parede com uma curvatura contínua, altera-se a quantidade do movimento do ar circulante o que faz com que o fluxo aéreo permaneça adjacente à parede, originando que o pó adjacente à parede seja aspirado para o interior do tubo de extracção.

Em uma outra forma de realização, o ar aspirado pela corrente gasosa circula através de uma área de circulação que se torna progressivamente menor. Nesse processo acelera-se o ar quando circula através do receptáculo e no tubo de extracção para auxiliar posteriormente na remoção efectiva de todo o pó do receptáculo.

Ainda em uma outra forma de realização, faz-se a abertura de um orifício na extremidade superior do receptáculo para permitir a inserção do tubo de extracção no

interior da cavidade através do citado orifício na extremidade superior. Em uma opção, pode introduzir-se a corrente gasosa no tubo de extracção em uma posição separada da extremidade inferior desse tubo de extracção. A corrente gasosa pode introduzir-se ainda na posição de um ângulo agudo relativamente ao eixo central do tubo de extracção. Nesse processo, pode controlar-se a área de circulação no receptáculo e no tubo de extracção para acelerar o ar através do receptáculo. Alternativamente, pode formar-se um orifício na extremidade inferior do corpo do receptáculo, e a corrente gasosa pode circular através do orifício na extremidade inferior e seguidamente através do tubo de extracção, sendo o ar do exterior aspirado para a cavidade através de um ou mais respiradouros para deslocar o pó para o interior do tubo de extracção. Em uma outra forma de realização, pode proporcionar-se um dispositivo de apoio à circulação para controlar o posicionamento do tubo de extracção relativamente ao receptáculo. Nesse processo, a área de circulação através do receptáculo e do tubo de extracção pode controlar-se para acelerar o ar no receptáculo.

Para produzir uma corrente gasosa sob pressão elevada, que se utiliza para extrair o pó do receptáculo, liberta-se uma quantidade de gás, preferivelmente pressurizado.

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, fornece-se um sistema para dispersar em aerossóis um medicamento em pó como definido na reivindicação 15. anexa, sobre a qual se transmitirá informação seguidamente. Formas de realização desse aspecto da presente invenção encontram-se definidas nas reivindicações dependentes 16. a 18. em anexo, sobre as quais se transmitirá também informação seguidamente.

O sistema pode ainda incluir uma fonte de pressão para produzir uma corrente gasosa sob pressão elevada no interior de pelo menos uma parte do tubo de extracção. Nesse processo, pode aspirar-se o ar através dos respiradouros para deslocar o pó da cavidade para o interior do tubo de extracção onde o pó é arrastado pela corrente gasosa para formar um aerossol.

Em uma forma de realização, pode proporcionar-se um dispositivo de apoio à circulação para controlar o posicionamento do tubo de extracção relativamente ao receptáculo. Além disso, um dispositivo de apoio à circulação em associação com os respiradouros e o tubo de extracção podem utilizar-se para acelerar a circulação de ar através do receptáculo. Por exemplo, os respiradores podem configurar-se para formar uma primeira área de circulação, e um espaço entre o tubo de extracção e a extremidade inferior do receptáculo pode definir uma segunda área de circulação. Um corte transversal do tubo de extracção pode definir uma terceira área de circulação. Nesse processo, pode configurar-se o suporte para deslocar o receptáculo relativamente à extremidade inferior do tubo de extracção, ou vice-versa, de tal modo que a primeira área de circulação é muito maior do que a segunda área de circulação, e a segunda área de circulação é muito maior do que a terceira área de circulação.

Ainda em uma outra forma de realização, podem pré-formar-se linguetas ou lâminas curvas na extremidade superior do corpo do receptáculo para criar um vórtice no interior da cavidade quando o ar circula nessa mesma cavidade. Nesse processo, a remoção de basicamente todo o pó do receptáculo está facilitada. Em um outro aspecto, uma parte da extremidade inferior do receptáculo pode, quanto à forma



geométrica, apresentar-se plana para facilitar a sua disposição sobre o suporte.

Em uma outra forma de realização alternativa, o receptáculo pode apresentar um orifício central e respiradouros ao redor da periferia da cavidade. À extremidade superior do receptáculo pode fixar-se uma tampa removível. Nesse processo, após a inserção do receptáculo no aparelho produtor de aerossol, pode tirar-se a tampa do receptáculo para permitir a inserção do tubo de extracção no orifício central e expor os respiradouros.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 representa uma vista de topo de uma forma de realização de um receptáculo para acondicionar um pó de acordo com a presente invenção.

A Fig. 2 representa um corte lateral do receptáculo da Fig. 1, captado ao longo das linhas 2-2.

A Fig. 3 representa uma vista em perspectiva do receptáculo da Fig. 1 que mostra os respiradouros formados na extremidade superior e no tubo de extracção que se inseriu na extremidade superior de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

A Fig. 4 representa uma vista lateral esquemática de um método exemplificativo para extracção de pós do receptáculo da Fig. 3 de acordo com a presente invenção.

A Fig. 5 representa uma vista de topo parcial de um outro exemplo de um receptáculo com linguetas ou lâminas curvas para produzir um vórtice no receptáculo quando se extrai o pó de acordo com a presente invenção.

A Fig. 6 representa um corte lateral parcial de uma das linguetas do receptáculo da Fig. 5.

A Fig. 7 representa uma vista de topo de uma forma de realização alternativa de um receptáculo de acordo com a presente invenção.

A Fig. 8A representa um corte lateral do receptáculo da Fig. 7 captado ao longo das linhas A-A.

A Fig. 8B representa um corte lateral do receptáculo da Fig. 7 captado ao longo das linhas B-B.

A Fig. 9 representa uma vista em perspectiva de um receptáculo no qual se insere um tubo de extracção, e ilustra as diversas áreas de circulação através das quais o ar circula quando se extrai o pó desse receptáculo.

A Fig. 10 representa uma vista lateral esquemática de uma forma de realização de um dispositivo produtor de aerossóis que se pode utilizar para dispersar um pó sob a forma de um aerossol.

A Fig. 11 representa uma vista lateral esquemática de um receptáculo e de um tubo de extracção e ilustra uma técnica alternativa para extrair o pó.

A Fig. 12 representa uma vista lateral esquemática de uma forma de realização alternativa de um dispositivo produtor de aerossóis.

A Fig. 13 representa uma vista de topo de uma outra forma de realização alternativa de um receptáculo com uma tampa removível.

A Fig. 14 representa um corte lateral do receptáculo da Fig. 13.

A Fig. 15 representa uma vista lateral esquemática de um dispositivo produtor de aerossóis que actua através da respiração.

## DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO ESPECÍFICAS

A presente invenção fornece técnicas exemplificativas e equipamento para extrair o pó que se encontra acondicionado no receptáculo, especialmente em uma cavidade hermeticamente fechada. Em um aspecto, uma corrente gasosa sob pressão elevada arrasta o pó extraído para o dispersar sob a forma de um aerossol de modo que o doente o possa inalar de um modo apropriado. A presente invenção pode utilizar-se com, evidentemente, qualquer tipo de receptáculo no interior do qual o pó se encontra hermeticamente acondicionado. Simplesmente a título de exemplo, um tipo de receptáculos que se podem utilizar na presente invenção apresentam-se como "embalagens blister" muito acessíveis. Exemplos de outros tipos de receptáculos estão descritos na Patente de invenção norte-americana N° 5 740 794. No entanto, compreende-se que a presente invenção não pretende ficar limitada a esses tipos específicos de receptáculos.

Os pós de acordo com a presente invenção podem extrair-se mediante a criação de uma abertura ou de uma via de acesso para o interior do receptáculo e seguidamente fazendo circular ar ou outros gases no receptáculo para deslocar o pó para o exterior pela via de acesso. Para facilitar a circulação do ar através do receptáculo, também se podem criar, facilmente, nesse receptáculo um ou mais respiradores. Um modo exemplificativo de aspirar o ar do receptáculo é pelo tubo de extracção que está inserido na cavidade. Faz-se fluir uma corrente gasosa sob pressão elevada em pelo menos uma parte do tubo de extracção para provocar a aspiração do ar do receptáculo para o interior da extremidade inferior do tubo de extracção onde o pó é arrastado pela corrente gasosa sob pressão elevada para formar um aerossol. A Patente de

invenção norte-americana N° 5 740 794 descreve exemplos de técnicas que recorrem à utilização de um desses tubos de extracção. Além disso, para induzir a aspiração do ar através do receptáculo, podem utilizar-se diversas técnicas para gerar a corrente gasosa sob pressão. Por exemplo, as Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 740 794, 6 089 228 e 6 257 233 descrevem diversas técnicas para produzir a corrente gasosa sob pressão elevada. Os gases que se podem utilizar para produzir a corrente gasosa incluem o ar, o CO<sub>2</sub>, HFCs, CFCs, e similares.

Para aspirar o ar do receptáculo e do interior da extremidade inferior do tubo de extracção, pode introduzir-se a corrente gasosa sob pressão elevada no interior do tubo de extracção em uma posição separada da extremidade inferior desse mesmo tubo de extracção. Por exemplo, a corrente gasosa sob pressão elevada pode introduzir-se no tubo de extracção formando um ângulo agudo como descrito na generalidade na Patente de invenção norte-americana N° 5 740 794. Alternativamente, pode formar-se um orifício na extremidade inferior do receptáculo junto com um ou mais respiradores, e dessa forma, o tubo de extracção inserido na extremidade superior do receptáculo fica, geralmente, alinhado com o orifício. Seguidamente, a corrente gasosa sob pressão elevada pode circular através do orifício e no interior do tubo de extracção para induzir ar para aspiração através dos respiradouros, no receptáculo e no interior da extremidade inferior do tubo de extracção.

Para facilitar a extracção do pó utilizando ar circulante através do receptáculo, podem utilizar-se diversos esquemas, individualmente ou em associação. Por exemplo, para "esfregar" uniformemente as superfícies laterais da cavidade,

uma técnica aplica a utilização de ar ou de outros gases. Mais especificamente, o ar pode circular adjacente à parede ou paredes interior(es) até sair do receptáculo pelo tubo de extracção. Nesse processo, proporciona-se um esforço de cisalhamento essencialmente ao longo de toda a parede interior para auxiliar a remoção de qualquer pó que adira a essa parede de forma que o mesmo se possa deslocar no interior do tubo de extracção. As paredes podem construir-se com diversas formas geométricas para facilitar um fluxo laminar através das mesmas de forma que esse fluxo não se separe das paredes quando circula no receptáculo. Nesse processo, proporciona-se uma "esfrega" uniforme das paredes. Simplesmente a título de exemplo, um aspecto adequado para a forma das paredes consiste em prepará-las com um grau de curvatura de forma que as mesmas curvem de um modo contínuo até ao tubo de extracção. Uma tal superfície curva contínua permite um fluxo laminar essencialmente ao longo da superfície total das paredes e até ao tubo de extracção. A curvatura das paredes tende também a induzir instabilidades que se manifestam como um grande número de vórtices contra-rotação, algumas vezes denominados vórtices de Taylor-Goertler, possuindo eixos de rotação localmente paralelos às paredes curvas. Esses vórtices servem para esfregar o pó das paredes. Convenientemente, o receptáculo inclui uma região sobreelevada no seu centro de forma que as paredes se inclinam até ao tubo de extracção. Nesse processo, não se proporciona qualquer espaço morto no meio do receptáculo e o fluxo permanece adjacente às paredes até sair pelo tubo de extracção.

Uma outra técnica para facilitar a remoção do pó consiste em acelerar o fluxo de ar no receptáculo. Um processo conveniente para acelerar o fluxo de ar consiste em

reduzir progressivamente a área através da qual o ar passa quando circula no receptáculo e para fora do tubo de extracção. Reduzindo progressivamente a área de circulação, acelera-se o ar quando o mesmo circula no receptáculo e no interior do tubo de extracção.

Ainda uma outra técnica para facilitar a remoção do pó consiste em criar um vórtice na cavidade para permitir que o ar varra as superfícies laterais do receptáculo quando gira em torno da cavidade e até ao interior do tubo de extracção. Para iniciar o vórtice quando se aspira o ar no receptáculo, é conveniente formarem-se extremidades, linguetas ou lâminas curvas na extremidade superior desse receptáculo.

Um outro aspecto da presente invenção é que os receptáculos podem construir-se de modo a possuírem orifícios e/ou respiradouros pré-formados. Nesse processo, a superfície superior do receptáculo não necessita de ser perfurada quando se insere o tubo de extracção ou se falha os respiradouros. Convenientemente, pode colocar-se uma tampa removível sobre a extremidade do receptáculo. Após a inserção no aparelho de produção de aerossóis, pode tirar-se a tampa do receptáculo para expor os orifícios e/ou os respiradouros. Seguidamente, pode inserir-se o tubo de extracção no receptáculo e extrair-se o pó como se descreve na presente memória descritiva.

Recorrendo seguidamente às Fig. 1 e 2 descrever-se-á uma forma de realização de um receptáculo 10. Um receptáculo 10 compreende um corpo de receptáculo 12 com uma extremidade superior 14 e uma extremidade inferior 16 (ver Fig. 2). Convenientemente, para facilitar o manuseamento do receptáculo 10 pode fornecer-se uma lingueta 18. O corpo de receptáculo 12 define uma cavidade 20 no interior da qual se

acondiciona hermeticamente um pó. Apropriadamente, pode construir-se o corpo de receptáculo 12 naturalmente de qualquer tipo de material que seja compatível com o pó acondicionado na cavidade 20. Exemplos de materiais que se podem utilizar incluem metais, como alumínio, compostos, plásticos e similares. Um processo útil para construir um receptáculo 10 consiste em proporcionar uma fina tira de um metal ou de um composto e formar a cavidade 20 seguidamente por compressão utilizando uma matriz. Uma outra fina tira de metal pode fixar-se seguidamente à tira onde se formou a cavidade para a envolver e vedar. Convenientemente, pode utilizar-se soldagem ultra-sónica ou vedação pelo calor para as duas tiras metálicas aderirem entre si. No entanto, percebe-se que para construir o receptáculo 10 se podem utilizar outras técnicas e materiais. Além disso, pode moldar-se uma série de receptáculos em uma única linha de produção para dispositivos para administração de doses múltiplas de aerossóis.

A cavidade 20 apresenta uma zona periférica externa geralmente circular 22 e é constituída por uma parede sempre curva 24 que forma uma região central sobreelevada 26 no ou próximo do centro do receptáculo. Nesse processo, forma-se geralmente um interior com uma forma semitoroidal.

Recordando seguidamente a Fig. 3, mostra-se um tubo de extracção 28 inserido na cavidade 20. O tubo de extracção 28 apresenta uma extremidade inferior 30 que na generalidade, quando inserida no receptáculo 10, está alinhada com uma região central sobreelevada 26. Convenientemente, a extremidade inferior 30 do tubo de extracção 28 pode incluir uma extremidade pontiaguda para facilitar a sua entrada na cavidade 20. Alternativamente, pode criar-se um orifício pré-

-formado na extremidade superior 14 para permitir a entrada do tubo de extracção 28 na cavidade 20. A extremidade inferior 30 posiciona-se de forma a ficar separada da extremidade inferior 16 da cavidade 20. Nesse processo, propicia-se um espaço entre a extremidade inferior 30 e a extremidade inferior 16 para permitir a circulação do ar nesse espaço. Também representado na Fig. 3 existe um grande número de respiradouros 32 que se formam em torno da periferia 22. Em um aspecto, esses respiradouros 32 podem formar-se de tal modo que se posicionem próximos uns dos outros numa tentativa para formarem um anel ao redor da zona periférica 22. Nesse processo, pode introduzir-se o ar na cavidade 20 essencialmente ao redor de toda a periferia 22.

Referindo seguidamente a Fig. 4, descrever-se-á uma técnica para extrair pós do receptáculo 10 utilizando um tubo de extracção 28. Próximo da parte do tubo de extracção 28 em um local posicionado acima da extremidade inferior 30, como descrito na generalidade na Patente de invenção norte-americana N° 5 740 794, faz-se fluir uma corrente gasosa sob pressão elevada (não apresentada). Isso provoca a aspiração do ar para o interior do receptáculo 10 pelos respiradouros 32 como ilustrado pelas setas. O ar circula na cavidade 20 até entrar pela extremidade inferior 30 onde prossegue pelo tubo de extracção 28. Por fim, o ar que contem o pó junta-se à corrente gasosa sob pressão elevada que desaglomera o pó e o arrasta para formar um aerossol.

Como se mostra na Fig. 4, a parede 24 apresenta uma curvatura contínua de forma que o ar que circula na cavidade 20 permanece geralmente adjacente a essa parede 24 por meio de um fluxo laminar. Nesse processo, cria-se um esforço de cisalhamento, essencialmente ao longo de toda a parede 24,



para remover qualquer pó que tenha aderido à superfície da parede 24. Além disso, a região central 26 dirige o ar até à extremidade inferior 30 de forma que essencialmente não existe qualquer espaço morto na cavidade 20. Desse modo, todo o pó é realmente aspirado no tubo de extracção 30. Compreender-se-á que a dimensão da cavidade 20 bem como o grau de curvatura da parede 24 pode variar dependendo de um grande número de aspectos, incluindo, por exemplo, o volume e a velocidade do ar circulante na cavidade 20, a quantidade e o tipo de pó acondicionado na mesma cavidade 20, e similares.

Apontando agora para as Fig. 5 e 6 descrever-se-á um outro exemplo de um receptáculo. Um receptáculo 34 compreende um corpo de receptáculo 36 que forma uma cavidade 38 (representada pela imaginária). A cavidade 38 apresenta uma zona periférica externa geralmente circular 40 e pode incluir eventualmente uma região central sobreelevada como descrita em associação com outras formas de apresentação. Formados na extremidade superior 42 do corpo do receptáculo 36 existe um grande número de respiradouros 44. Na extremidade superior 42 forma-se também um orifício central 46 que está configurado para receber um tubo de extracção. Assim, pode aspirar-se o ar através dos respiradouros 44, na cavidade 38 e pelo tubo de extracção a partir do receptáculo de um modo similar ao descrito previamente para outras formas de realização.

Um aspecto do receptáculo 34 é que inclui lâminas curvas 48 em cada um dos respiradouros 44. Como melhor se mostra na Fig. 6, as lâminas 48 estendem-se para o interior da cavidade 38 para assim produzir um vórtice no interior da cavidade 38 quando o ar é aspirado através dos respiradouros 44. Geralmente isso é ilustrado pelas setas na Fig. 5. Criando um vórtice no interior da cavidade 38, dispersa-se o ar

circulante ao redor das paredes interiores que definem a cavidade 38 para auxiliar na remoção do pó que aderiu às paredes. Favoravelmente, o vórtice origina a aceleração do ar para auxiliar, além do mais, na remoção do pó do receptáculo. Além disso, no vórtice podem capturar-se grandes aglomerados de pó no interior da cavidade 38 e atirar-se radialmente para o exterior devido à aceleração centrípeta coincidente com a sua maior massa em comparação com a das menores partículas do pó. Assim, estatisticamente, os maiores aglomerados são mais provavelmente os mais capazes de acometer a superfície do tubo para induzir a desaglomeração.

As Fig. 7, 8A e 8B ilustram uma outra forma de realização de um receptáculo 50. Um receptáculo 50 compreende um corpo de receptáculo 52 que possui uma extremidade superior 54, uma extremidade inferior 56 e uma lingueta 58. Um corpo de receptáculo 52 define uma cavidade 60 no interior da qual se acondiciona um pó. A cavidade 60 é definida por duas paredes laterais 62 e duas paredes exteriores 64 para formar uma configuração de "ligação em arco". Uma região central sobreelevada 66 estende-se até ao interior da cavidade 60 de um modo similar à região central sobreelevada 26 do receptáculo 10.

Para extrair pó de um receptáculo 50, pode inserir-se um tubo de extracção (não representado) através de uma extremidade superior 54 e alinhar-se por cima da região central sobreelevada 66 de um modo similar ao descrito anteriormente em relação ao receptáculo 10. Seguidamente podem formar-se respiradouros na extremidade superior 54 adjacente às paredes curvas 64. Segundo esse processo, o ar será aspirado através dos respiradouros e junto à parede curva 64 onde o ar convergirá, utilizando a região central

sobreelevada 66, para o interior da extremidade inferior do tubo de extracção. Propiciado pelas paredes curvas 64, o ar tenderá a circular junto a essas paredes para auxiliar a remover o pó a elas aderente de um modo similar ao descrito anteriormente em relação ao receptáculo 10.

Uma outra técnica que se pode utilizar para facilitar a extracção do pó consiste em acelerar o fluxo de ar na cavidade. A Fig. 9 ilustra uma técnica de aceleração do fluxo de ar na cavidade. A Fig. 9 representa um receptáculo 68 que consiste em um corpo de receptáculo 70 com uma extremidade superior 72 e uma extremidade inferior 74. O corpo de receptáculo 68 forma uma cavidade 76 que é definida pela parede interior 78. A cavidade 76 pode configurar-se para estar geralmente aberta ou pode possuir uma região central sobreelevada como anteriormente descrito relativamente a outras formas de realização. Na extremidade superior 72 ao redor da zona periférica da cavidade 76 forma-se um grande número de respiradouros 79. Na extremidade superior 72 estabelece-se também um orifício central 80 para permitir, como se mostra, a inserção de um tubo de extracção 82 na cavidade 76. O tubo de extracção 82 possui uma extremidade inferior 84 e uma extremidade superior 86. Eventualmente, o tubo de extracção 82 pode exibir uma reduzida área de secção transversal na extremidade superior 86 para facilitar a dispersão do pó sob a forma de aerossol como descrito na generalidade na Patente de invenção norte-americana N° 5 740 794. Apesar da não representação, compreender-se-á que uma corrente gasosa sob pressão elevada pode circular próximo de uma porção do tubo de extracção 82 em uma posição separada da extremidade inferior 84 de um modo semelhante ao descrito anteriormente. Alternativamente, a corrente gasosa sob pressão elevada pode circular através de um orifício na

extremidade inferior 74 e seguidamente no tubo de extracção 82 como descrito em seguida. Em qualquer caso, a utilização dessa corrente gasosa sob pressão elevada origina a aspiração do ar para o interior da cavidade 76 através dos respiradouros 79 onde o pó se desloca para o tubo de extracção 82 através da extremidade inferior 84 onde é arrastado pela corrente gasosa sob pressão elevada e se dispersa sob a forma de aerossol.

Cada um dos respiradouros 79 forma uma área de circulação  $A_i$ . Quando utilizadas simultaneamente, as áreas  $A_i$  formam uma área de fluxo de aporte total  $A_I$ . Quando o ar passa através da cavidade 76, circula através de um espaço criado entre a extremidade inferior 84 do tubo de extracção 82 e a extremidade inferior 74 da cavidade 76. Essa área de circulação pode calcular-se multiplicando a extensão do espaço pelo diâmetro do tubo de extracção 82 na extremidade inferior 84. Essa área designa-se por área  $A_G$  do espaço. Quando o ar circula através do tubo de extracção 82, a área de circulação restringe-se próximo da extremidade superior 86 como se mostra. Essa área é a área  $A_o$  da secção transversal do tubo de extracção. Para acelerar a circulação do ar através da cavidade 76, as áreas  $A_I$ ,  $A_G$  e  $A_o$  podem configurar-se tal que  $A_I > A_G > A_o$ . Desse modo, a área de circulação diminui progressivamente quando o ar passa através do sistema. Como tal, acelera-se a circulação do ar quando o mesmo passa pela cavidade 76. Embora se possam utilizar diversas proporções de áreas, uma proporção específica é aquela em que  $A_I=2$ ,  $A_G=1,5$ , e  $A_o=1$ . Compreende-se, contudo, que se podem utilizar outras proporções.

Apresentando seguidamente a Fig. 10, descrever-se-á uma forma de realização de um aparelho de produção de aerossóis

90. Um aparelho 90 compreende uma base 92 que forma um invólucro para diversos dos seus componentes. Encerrado em uma base 92 encontra-se um suporte 94 para encaixar um receptáculo. Por conveniência de ilustração, o receptáculo 10 da Fig. 1 representa-se acondicionado em uma base 92. Compreender-se-á, contudo, que com o aparelho 90 se podem utilizar outros tipos de receptáculos. No suporte 94 fornece-se um botão 96 para permitir a deslocação desse suporte para cima e para baixo no interior da base 92 como indicado pelas setas. Como se mostra, o suporte 94 apresenta uma superfície geralmente plana. Como descrito anteriormente, pode incluir-se um corpo de receptáculo 12 com uma parte plana na extremidade inferior 16 para facilitar a sua colocação sobre o suporte 94. Contudo, deverá ter-se em consideração que o suporte 94 se pode construir de modo a apresentar diferentes formas geométricas para facilitar a acção de segurar o receptáculo 10, bem como para facilitar a introdução e a remoção do mesmo receptáculo 10.

Posicionado por cima do receptáculo 10 encontra-se um mecanismo de produção de aerossóis 98 que inclui um tubo de extracção 100 que se pode inserir na cavidade 20 do receptáculo 10. Eventualmente, a extremidade inferior 102 do tubo de extracção 100 pode incluir uma extremidade pontiaguda ou outra estrutura perfurante para formar um orifício na extremidade superior do receptáculo 10 para facilitar a sua introdução na cavidade 20. Em associação com um tubo de extracção 100 na posição de um ângulo agudo relativamente ao eixo central desse tubo de extracção 100 (e relativamente à extremidade inferior 102) existe um par de canais 104. No interior desses canais 104 utiliza-se uma fonte de pressão 106 para produzir uma corrente gasosa sob pressão elevada. A corrente gasosa sob pressão elevada introduz-se no tubo de

extracção 100 para originar ar que se aspira para o interior da extremidade inferior 102 a partir da cavidade 20 como se descreve na generalidade na Patente de invenção norte-americana N° 5 740 794. A fonte de pressão 106 pode ser uma qualquer de uma variedade de fontes de pressão, incluindo êmbolos activados manualmente, gases comprimidos, fluorocarbonetos, e similares como descrito na generalidade nas patentes previamente referidas. Consequentemente, compreende-se que a fonte de pressão 106 se mostra simplesmente esquematicamente por conveniência de ilustração. Apesar de não representado, pode utilizar-se um mecanismo de accionamento para libertar o gás pressurizado a partir da fonte de pressão 106 quando o doente está pronto para dispersar o medicamento sob a forma de aerossol.

O mecanismo de produção de aerossóis 98 inclui uma extremidade inferior 108 que actua como um batente ou um dispositivo de apoio à circulação para controlar o espaço entre a extremidade inferior 102 do tubo de extracção 100 em relação à extremidade inferior 16 do receptáculo 10. Nesse processo, quando se desloca o botão 96 para cima, a extremidade superior do receptáculo 10 engrena na extremidade inferior 108 para fixar a distância do tubo de extracção 100 em relação à extremidade inferior do receptáculo 10. A utilização de um tal dispositivo de apoio à circulação é vantajosa visto que a área  $A_g$  do espaço (ver Fig. 9) pode ser exactamente controlada para facilitar a aceleração do ar através da cavidade 20 de um modo similar ao previamente descrito em associação com a Fig. 9.

Prolongando-se para além da extremidade inferior 108 existe um grande número de elementos perfurantes 110 que estão configurados para produzir respiradouros no receptáculo

10 ao redor da periferia da cavidade 20. Nesse processo pode aspirar-se o ar pelos respiradouros quando se liberta a corrente de gases sob pressão elevada proveniente da fonte de pressão 106.

Acoplada à base 92 existe uma câmara de captura 112. A câmara de captura 112 está configurada para capturar o medicamento disperso sob a forma de aerossol que sai do tubo de extracção 100. A câmara de captura 112 inclui um bocal 114 pelo qual o doente pode inalar o medicamento capturado.

Consequentemente, pode utilizar-se um aparelho 90 para dispersar um medicamento sob a forma de um aerossol mediante a inserção de um receptáculo 10 no interior da base 92. Sobreleva-se seguidamente o suporte 94 para inserir o tubo de extracção 102 na cavidade 20 e para perfurar os elementos 110 para formar respiradouros no receptáculo 10. Acciona-se a fonte de pressão 106 para libertar uma quantidade de gás pressurizado que origina a aspiração do ar no interior e através dos respiradouros e ao longo das paredes da cavidade 20 até entrar no tubo de extracção 100. Quando o pó se desloca no interior do tubo de extracção 100, encontra a corrente gasosa sob pressão elevada que desaglomera o pó e o expulsa para o interior da câmara de captura 112 sob a forma de aerossol. Apesar de se apresentar o suporte 94 a mover-se verticalmente no sentido ascendente, compreende-se que o tubo de extracção 100 e/ou os elementos perfurantes 110 podem configurar-se de modo a se moverem no sentido descendente para se inserirem na cavidade 20. Além disso, para a produção de aerossóis podem utilizar-se mecanismos 98 alternativos como os descritos na presente memória descritiva.

Referindo seguidamente a Fig. 11, descrever-se-á uma técnica alternativa para aspirar o ar através do receptáculo para deslocar o pó no interior do receptáculo para o interior de um tubo de extracção. Esquemáticamente representado na Fig. 11 encontra-se um receptáculo 116 com uma extremidade superior 118 e uma extremidade inferior 120. O receptáculo 116 inclui uma cavidade 122 com uma região central sobreelevada 124. Para permitir a aspiração do ar na cavidade 122, forma-se um grande número de respiradouros 126 na extremidade superior 118. Na cavidade 122 insere-se um tubo de extracção 128, estando a extremidade inferior 130 separada da região central sobreelevada 124 como se mostra. Na extremidade inferior 120 do receptáculo 116 forma-se um orifício inferior 132. Nesse processo, uma corrente gasosa sob pressão elevada pode circular através de um orifício inferior 132 e seguidamente através da extremidade inferior 130 de um tubo de extracção 128, como mostram as setas. Durante um tal procedimento, o ar é aspirado através dos respiradouros 126 e através da cavidade 122 onde entra para a extremidade inferior 130 do tubo de extracção 128 como representado pelas setas. Quando o ar circula através da cavidade 122, desloca o pó para o interior do tubo de extracção 128 de um modo similar ao previamente descrito em associação com outras formas de realização.

Representado esquematicamente na Fig. 12 está um aparelho de produção de aerossóis 134 que se pode utilizar para dispersar sob a forma de aerossol um medicamento em pó utilizando as técnicas acabadas de descrever em relação à Fig. 11. Um aparelho 134 compreende uma base 136 com um suporte 138 para suportar um receptáculo 140. O suporte 138 inclui um botão 142 para permitir a deslocação do receptáculo 140 para cima e para baixo como representado pelas setas.



Incluído também no interior da base 136 encontra-se um tubo de extracção 144 com uma extremidade inferior 146. Deslocando o botão 142, pode inserir-se o tubo de extracção 144 no interior do receptáculo 140 como representado. Alternativamente, pode construir-se um tubo de extracção 144 movível de forma que se possa deslocar para o interior do receptáculo 140.

Posicionado por baixo de um suporte 138 encontra-se uma fonte de pressão 148 e um tubo de introdução 150. A fonte de pressão 148 e/ou o tubo de introdução 150 pode mover-se verticalmente no sentido ascendente como ilustrado pelas setas para perfurar o receptáculo 140 e inserir o tubo de introdução 150 no interior ou próximo desse receptáculo 140. Uma quantidade de gás pressurizado pode libertar-se seguidamente a partir da fonte de pressão 150 onde circula através do orifício na extremidade inferior do receptáculo 140 e no interior da extremidade inferior 146 do tubo de extracção 144. Como uma alternativa, o suporte 142 pode baixar enquanto a fonte de pressão 148 se conserva estacionária para formar um orifício na extremidade inferior do receptáculo 140. Apesar de não representado, percebe-se que se pode utilizar um mecanismo perfurante para formar um ou mais respiradouros no receptáculo 140 (ou o receptáculo 140 pode incluir respiradouros pré-formados). Nesse processo, o ar exterior pode circular no interior do receptáculo através dos respiradouros para auxiliar a deslocação do pó no interior do tubo 144.

Posicionada na base 136 encontra-se uma câmara de captura 152 com um bocal 154. Com uma tal configuração, pode colocar-se o receptáculo 140 no suporte 138 e inserir-se o tubo de extracção 144 no receptáculo 140. Pode formar-se

seguidamente um orifício na extremidade inferior do receptáculo 140 e libertar-se um gás pressurizado a partir da fonte de pressão 148 para originar uma corrente gasosa sob pressão elevada para circular pelo tubo de extracção 144. Nesse procedimento, arrasta-se o ar para o interior e através do receptáculo e para o interior do tubo de extracção 144 onde se dispersa o pó sob a forma de aerossol e se expulsa o mesmo para o interior da câmara de captura 152.

Nas Fig. 13 e 14 encontra-se representada uma forma de realização alternativa de um receptáculo 156. Um receptáculo 156 compreende um corpo de receptáculo 158 com uma extremidade superior 160 e uma extremidade inferior 162. O corpo do receptáculo 158 forma uma cavidade 164 que acondiciona um pó 166. prolongando-se para além da cavidade 164 existe uma lingueta 168 para facilitar o manuseamento do receptáculo. Formados ao redor da periferia da cavidade 164 existe um grande número de respiradouros 170 que se prolongam através da extremidade superior 160. Prolongando-se através da extremidade superior 160 no centro da cavidade 164 existe um orifício 172 que está adaptado para receber um tubo de extracção (não representado) de um modo similar ao descrito nas formas de realização anteriores.

Presa à extremidade superior 160 em um local por cima da cavidade 164 encontra-se uma tampa 174. A tampa 174 está presa à extremidade superior 160 de um tal modo que os respiradouros 170 e o orifício 172 estão cobertos de modo a selar o pó 166 no interior da cavidade 164. Como representado, a cavidade 164 inclui uma região central sobreelevada 176. A tampa 174 dobra-se sobre si própria e prolonga-se novamente sobre a lingueta 168. Nesse processo, a tampa 174 prolonga-se geralmente para o exterior do aparelho

de produção de aerossóis. Como tal, quando o utilizador está pronto para dispersar o medicamento sob a forma de um aerossol, o receptáculo 156 é inserido no interior do aparelho para produção de aerossóis e puxa-se a tampa 174 da extremidade superior 160. Nesse processo, os respiradores 170 e o orifício 172 estão expostos. Seguidamente, pode inserir-se um tubo de extracção através do orifício 172 de um modo similar ao previamente descrito. Mediante pré-formação dos respiradouros 170 e 172, não é necessário perfurar a extremidade superior 160 enquanto no interior do aparelho de produção de aerossóis.

Na Fig. 15 representa-se esquematicamente um aparelho de produção de aerossóis 200 que se pode utilizar para dispersar um medicamento em pó sob a forma de um aerossol. Um aparelho 200 compreende uma base 202 com um suporte 204 para suportar um receptáculo 206, que é representativo de um qualquer dos receptáculos descritos na presente memória descritiva. O suporte 204 inclui um botão 208 para permitir a deslocação do receptáculo 206 para cima e para baixo como mostram as setas. Também incluído no interior da base 202 encontra-se um tubo de extracção 210 com uma extremidade inferior 212. Deslocando o botão 208, pode inserir-se o tubo de extracção 210 no receptáculo 206 como se mostra. Alternativamente, pode construir-se o tubo de extracção 210 amovível de forma que se possa deslocar para o interior do receptáculo 206. Convenientemente, pode posicionar-se um mecanismo de perfuração 214 por baixo do suporte 204 para permitir a abertura de um orifício na região inferior do receptáculo 206 quando se baixa o botão 208. Posicionado na parte superior da base 202 encontra-se um bocal 216 sobre o qual o doente pode colocar a sua boca quando se encontra pronto para receber a dose da medicação.

Eventualmente, o tubo de extracção 210 pode possuir uma ou mais curva(s) 218 para facilitar a desaglomeração do pó quando este passa através do tubo de extracção 210. Como uma outra opção, pode(m) colocar-se um ou mais obstáculo(s) 220 no interior do tubo de extracção 210 para facilitar a desaglomeração do pó. Além disso, percebe-se que se podem proporcionar curvas e obstáculos nos tubos de extracção dos outros dispositivos produtores de aerossóis descritos na presente memória descritiva.

Com o propósito de clareza de entendimento descreveu-se já, detalhadamente, a presente invenção. Contudo, percebe-se que se podem realizar determinadas alterações e modificações no âmbito das reivindicações anexas.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2007

## REIVINDICAÇÕES

1. Receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) para acondicionar pós finos, receptáculo esse que compreende:

um corpo de receptáculo (12) (36) (52) (158) que define uma cavidade fechada (20) (38) (60) (122) (164), possuindo o corpo do receptáculo uma extremidade superior (14) (42) (54) (118) (160) e uma extremidade inferior (16) (56) (120) (162), caracterizado pelo facto da extremidade inferior (16) (56) (120) (162) do corpo do receptáculo incluir uma região central sobreelevada (26) (66) (124) (176) que se estende de modo ascendente para o interior da cavidade (20) (38) (60) (122) (164).

2. Receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) de acordo com a reivindicação 1., em que o corpo do receptáculo (12) inclui ainda, pelo menos, uma parede curva (24) que em associação com a região central sobreelevada (26) forma na cavidade (20) uma geometria geralmente semitoroidal.

3. Receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) de acordo com a reivindicação 1., em que uma porção da extremidade inferior é de geometria plana.

4. Receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) de acordo com a reivindicação 1., em que o corpo do receptáculo (12) (52) (158) inclui ainda uma lingueta (18) (55) (168) que se prolonga para além da cavidade (20) (60) (164).

5. Receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) de acordo com a reivindicação 1., que inclui ainda um orifício central (172) na extremidade superior (160) e múltiplos respiradores (170),

e uma tampa (174) fixada de modo removível à extremidade superior para cobrir o orifício e os respiradouros.

6. Método de produção de um aerossol de um medicamento em pó, método esse que consiste em:

fornecer um receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) como definido na reivindicação 1.;

inserir a extremidade inferior (30) de um tubo de extracção (28) no interior da cavidade de tal modo a extremidade inferior do tubo de extracção fica alinhada com a região central sobreelevada (26) (66) (124) (176) e fica posicionada por cima da extremidade inferior do receptáculo;

formar respiradouros (32) (44) (126) (170) na extremidade superior do receptáculo ao redor da periferia da cavidade, e

fazer circular uma corrente de gás pelo menos por uma porção do tubo de extracção (28) para aspirar o ar através dos respiradouros (32) (44) (126) (170) e seguidamente dentro da cavidade para deslocar o pó da cavidade para o interior do tubo de extracção onde é arrastado pela corrente gasosa para formar um aerossol.

7. Método de acordo com a reivindicação 6., em que o receptáculo inclui uma parede curva, e em que o ar circula sobre essa parede para fundamentalmente remover todo o pó do receptáculo.

8. Método de acordo com a reivindicação 6., em que o ar aspirado pela corrente gasosa circula através de uma área de circulação, e que consiste ainda em reduzir essa área de circulação à medida que o ar circula no receptáculo e no tubo de extracção para acelerar a circulação do ar no receptáculo.

**9.** Método de acordo com a reivindicação 8., em que os respiradouros formam uma primeira área de circulação, em que um espaço entre o tubo de extracção e a extremidade inferior do receptáculo define uma segunda área de circulação, e em que um corte transversal do tubo de extracção define uma terceira área de circulação, e em que a primeira área de circulação é muito maior do que a segunda área de circulação, e em que a segunda área de circulação é muito maior do que a terceira área de circulação.

**10.** Método de acordo com a reivindicação 9., em que a proporção entre a primeira área de circulação e a segunda área de circulação e a terceira área de circulação é aproximadamente 2,0:1,5:1,0.

**11.** Método de acordo com a reivindicação 6., que compreende ainda a abertura de um orifício através da extremidade superior do receptáculo e a inserção do tubo de extracção na cavidade através do orifício na extremidade superior.

**12.** Método de acordo com a reivindicação 6., que compreende ainda a introdução da corrente gasosa no tubo de extracção em uma posição separada da extremidade inferior do tubo de extracção.

**13.** Método de acordo com a reivindicação 6., que compreende ainda a formação de um orifício na extremidade inferior do corpo do receptáculo, e a circulação da corrente gasosa através do orifício na extremidade inferior.

**14.** Método de acordo com a reivindicação 6., que compreende ainda a libertação de uma quantidade de gás pressurizado para produzir a corrente gasosa.

**15.** Sistema de produção de um aerossol de um medicamento em pó, sistema esse que compreende:

pelo menos um receptáculo (10) (34) (50) (116) (156) como definido na reivindicação 1; e

um aparelho de produção de aerossóis (90) que possui um suporte (94) para suportar o receptáculo (10) (34) (50) (116) (156), um tubo de extracção (100) que se pode inserir na cavidade (20) (38) (60) (122) (164), um dispositivo de formação de respiradores (110) para formar respiradores múltiplos na extremidade superior do receptáculo ao redor da periferia da cavidade.

**16.** Sistema de acordo com a reivindicação 15., que compreende ainda uma fonte de pressão (106) para produzir uma corrente gasosa sob pressão elevada no interior de pelo menos uma parte do tubo de extracção para aspirar ar através dos respiradores para deslocar o pó da cavidade e no interior do tubo de extracção onde o mesmo é arrastado pela corrente gasosa sob pressão elevada para formar um aerossol.

**17.** Sistema de acordo com a reivindicação 15., que compreende ainda um dispositivo de apoio à circulação (108) para controlar o espaçamento do tubo de extracção relativamente ao receptáculo.

**18.** Sistema de acordo com a reivindicação 15., em que uma parte da extremidade inferior do receptáculo é plana em geometria.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2007



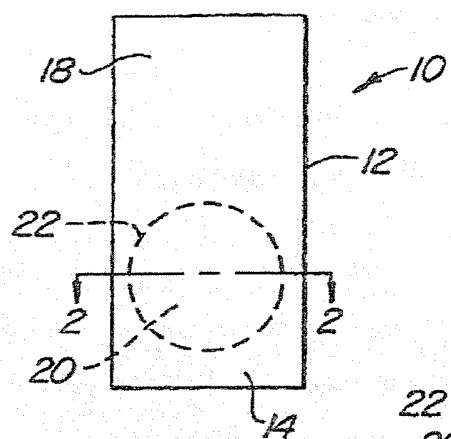


FIG. 1.

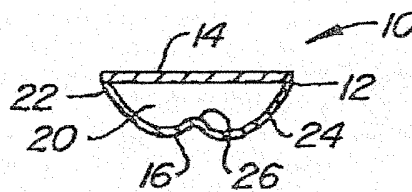


FIG. 2.

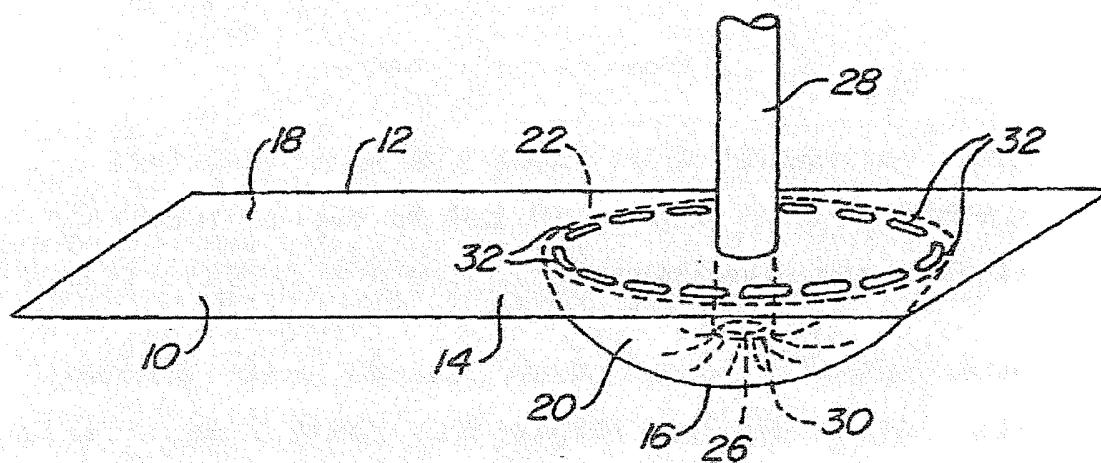


FIG. 3.

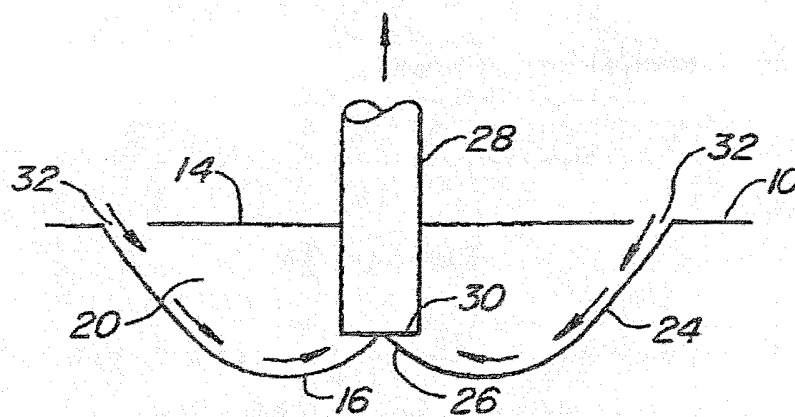
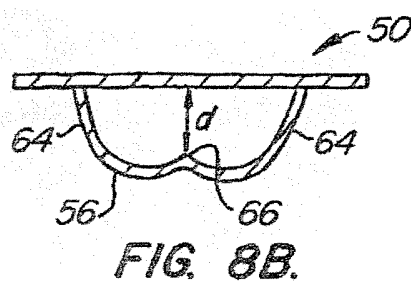
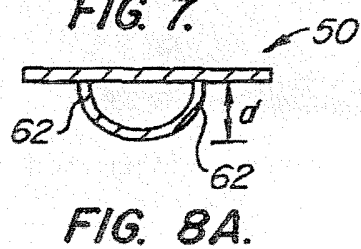
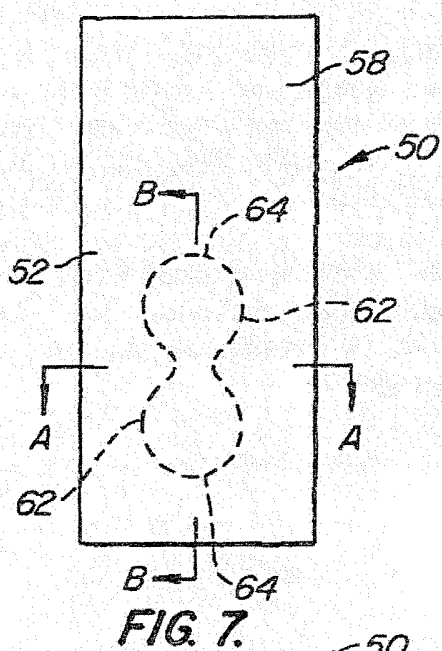
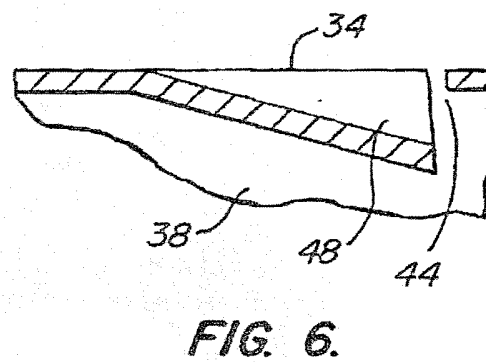
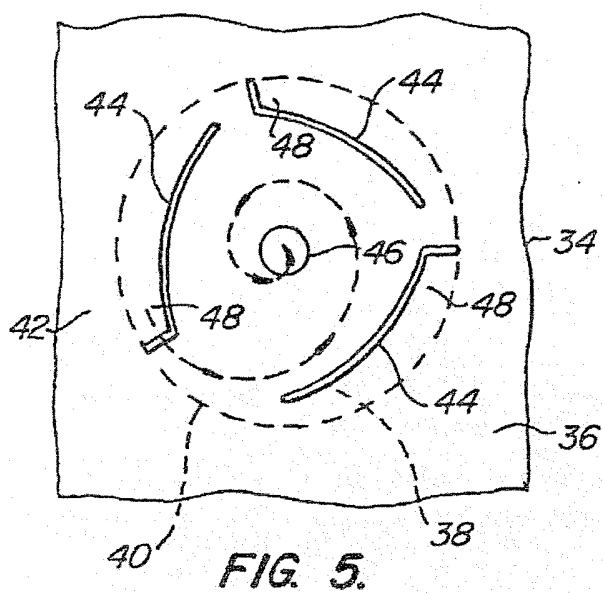
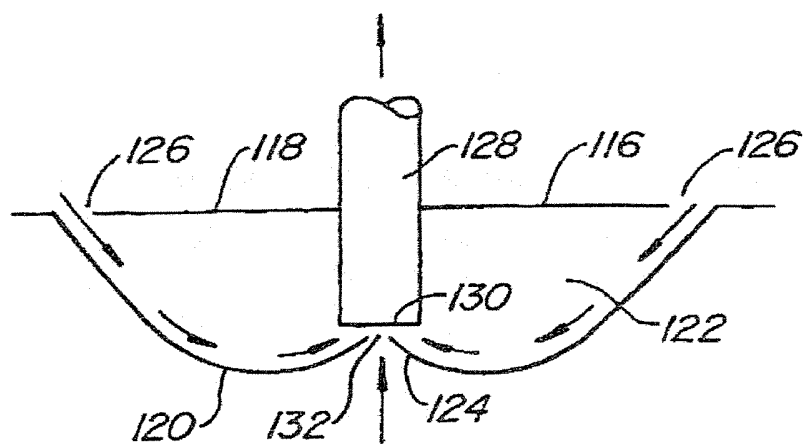
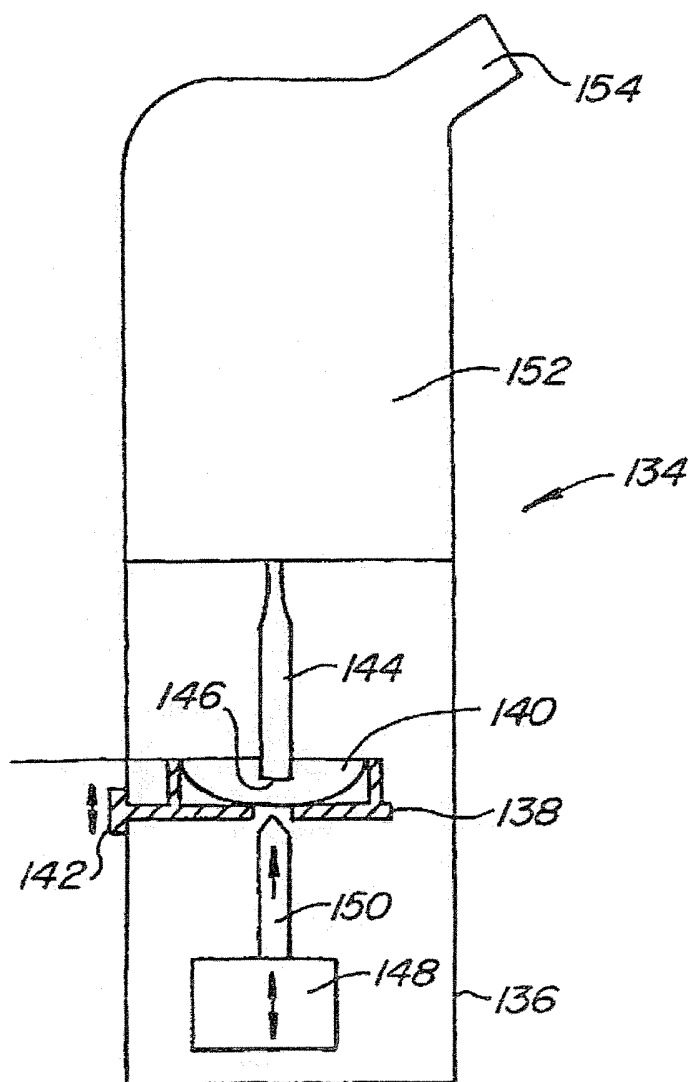
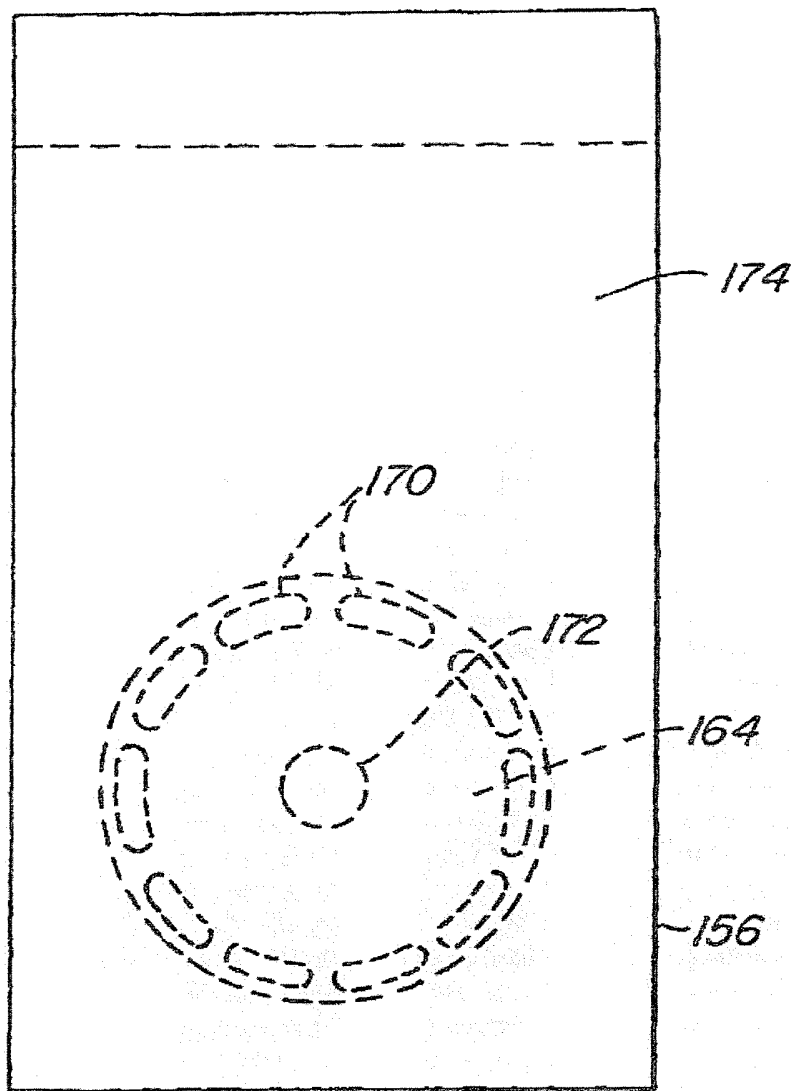
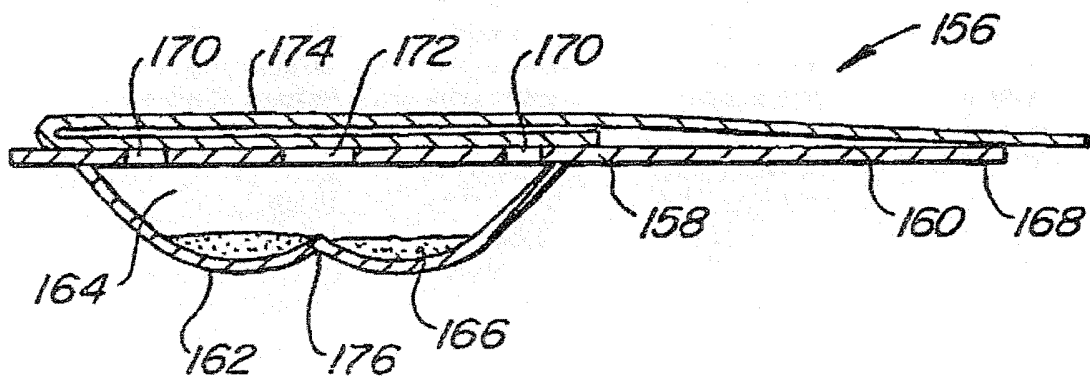


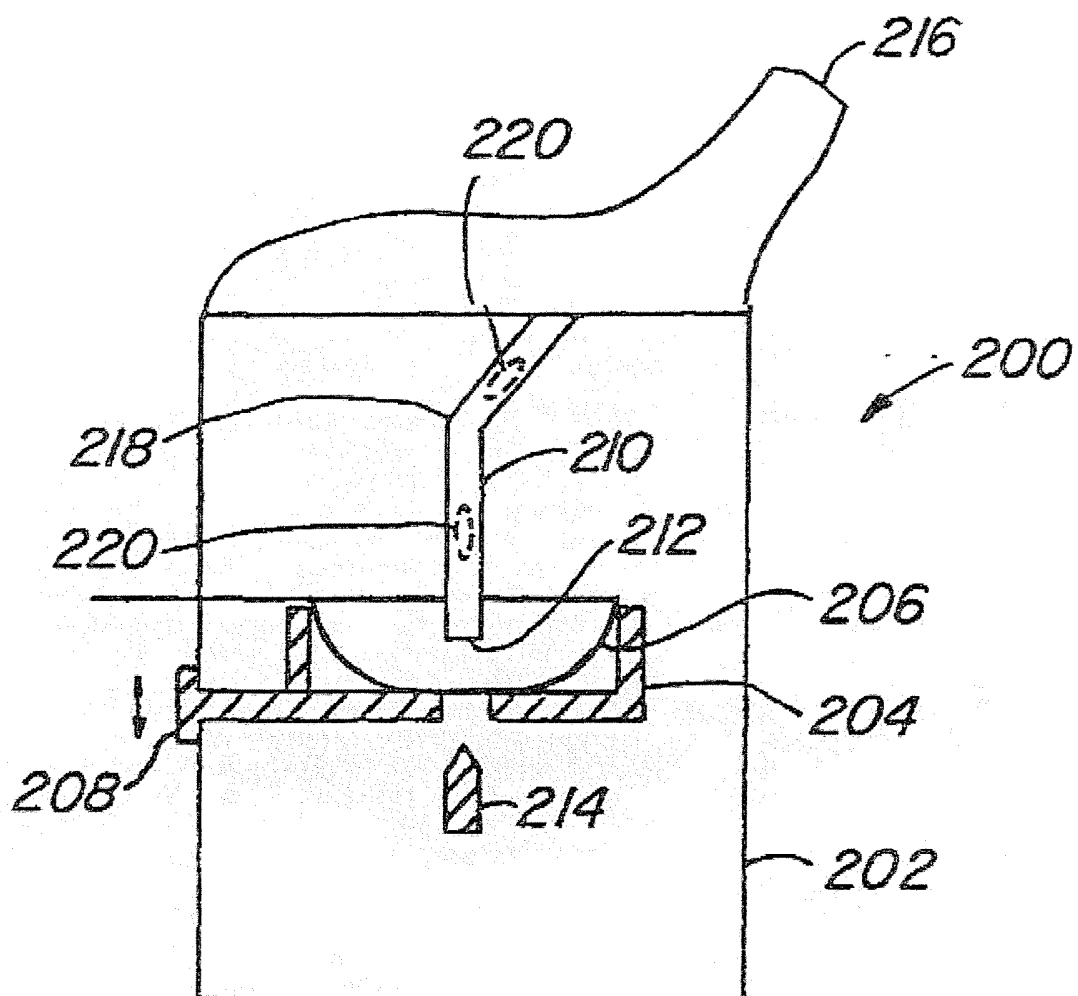
FIG. 4.





**FIG. 11.****FIG. 12.**

**FIG. 13.****FIG. 14.**



**FIG. 15.**