

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 234**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2019** **PCT/EP2019/081993**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2020** **WO20114783**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2019** **E 19809409 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023** **EP 3890811**

54 Título: **Inhalador desechable de dosis grandes y método de llenado sencillo**

30 Prioridad:

04.12.2018 PT 2018115189

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

25.03.2024

73 Titular/es:

HOVIONE TECHNOLOGY LIMITED (100.0%)
LoughBeg, Ringaskiddy
County Cork P43 DY23, IE

72 Inventor/es:

VENTURA, JOÃO;
VILLAX, PETER;
CARVALHO, AGOSTINHO;
CARAMELO, DANIEL y
JOSUÉ, SÓNIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 963 234 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhalador desechable de dosis grandes y método de llenado sencillo

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención describe un novedoso inhalador pulmonar o nasal desechable de construcción y funcionamiento sencillos, facilidad de llenado industrial y bajo costo adecuado para la administración de dosis muy grandes de compuestos farmacéuticos.

15 Los inhaladores utilizados para la administración de compuestos farmacéuticos se han generalizado, particularmente inhaladores a base de polvo que utilizan el esfuerzo inspiratorio del paciente como fuente de energía para la administración del medicamento, principalmente para el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero también para el tratamiento de enfermedades agudas, como por ejemplo para administrar medicamentos antiinfecciosos, medicamentos de rescate en situaciones respiratorias de emergencia y para administrar antibióticos y cáncer localmente al pulmón enfermo. Además, para la administración sistémica de fármacos también se ha explorado el potencial de la rápida aparición del fármaco y la menor dosis total de la administración pulmonar mediante inhaladores de polvo. Un ejemplo de esta administración sistémica de fármacos es la insulina inhalada, que ha supuesto un avance científico y comercial ampliamente conocido.

25 En la actualidad, de cara al desarrollo de fármacos, existe un interés creciente en administrar dosis muy grandes de medicamentos mediante inhaladores de polvo, siendo un ejemplo no limitativo el intervalo de 100 a 400 mg, ya que se prevé que los tipos de moléculas de los medicamentos utilizados para el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras afecciones respiratorias, pase predominantemente de moléculas pequeñas muy potentes a grandes moléculas biofarmacéuticas, como proteínas, péptidos, anticuerpos, oligonucleótidos e incluso compuestos biológicos basados en genes/células/ARN, todos los cuales deben administrarse en grandes dosis a los pacientes.

30 Por otra parte, estos compuestos (grandes moléculas biofarmacéuticas) deben formularse mediante sofisticadas tecnologías de ingeniería de partículas en formulaciones libres de portadores y con alta carga de fármaco, y administrarse de forma muy eficiente para minimizar las pérdidas de fármaco, ya que dichas moléculas biofarmacéuticas son extremadamente caras, debido a las múltiples inhalaciones consecutivas realizadas por el paciente a partir de un gran volumen de polvo llenado y puesto a disposición por el inhalador, dado que esa administración eficiente minimiza el efecto de "boca polvorienta", irritación de garganta y pérdidas extensas de fármacos en las vías respiratorias superiores.

40 Por lo anterior, se requiere un inhalador de polvo de dosis grande, capaz de administrar eficientemente una dosis de fármaco en el intervalo entre 100 y 400 mg de formulaciones sin portador, cómodamente al paciente mediante múltiples inhalaciones consecutivas. Dado que aún no se ha presentado un inhalador de gran dosis de un solo uso de este tipo, uno de los principales retos a los que se enfrenta el desarrollador es el diseño de un inhalador de uso y construcción sencillos, fácil de rellenar industrialmente con las actuales tecnologías tradicionales de llenado de polvos, y que pueda fabricarse en grandes volúmenes con un bajo coste unitario de los productos.

45 **Discusión del estado de la técnica**

50 Existe abundante técnica anterior en el campo de los inhaladores desechables de un solo uso, pero aún no se ha proporcionado un inhalador desechable de gran tamaño que resuelva los requisitos anteriores. La presente solicitud está dirigida particularmente a la mejora inventiva del inhalador descrito en las solicitudes de patente portuguesa números PT103481 y PT108426, ambas asignadas a Hovione.

Anteriormente, en la patente PT103481, se conocía un inhalador desechable que comprendía un cuerpo 101 que incluía una boquilla 102 y un cartucho 103 montado en una abertura 104 proporcionada en el cuerpo 101 y que tenía al menos un compartimento de polvo 105. El compartimento de polvo 105 tenía orificios de entrada 106 para admitir 55 aire y orificios de salida 107 para comunicar con un canal de inhalación del cuerpo 108 proporcionado en el cuerpo 101. Asimismo, el cartucho 103 se hizo deslizable con respecto al cuerpo 101 por el paciente, entre una primera posición detallada en la Figura 1a en la que los orificios de entrada del compartimento 106 y los orificios de salida 107 estaban aislados y sellados, y una segunda posición, detallada en las Figuras 1b y 1c, en la que los orificios de entrada del compartimento 106 y los orificios de salida 107 estaban alineados con el canal de inhalación del cuerpo 108, 60 permitiendo así que el flujo de aire disperse y arrastre el polvo a través de la boquilla 102 y dentro de la boca o cavidad nasal del paciente y finalmente hasta el sitio de acción deseado. La construcción desvelada en la patente PT103481 permitía un dispositivo con dosis unitarias de polvo precargadas para comodidad del paciente, desechable por razones de seguridad e higiene, sencillo por motivos económicos, e intuitivo para facilitar su uso por parte del paciente. Si bien este inhalador desechable se comercializa con éxito, la dosis máxima que se puede administrar es del orden de 10 a 65 20 mg de polvo.

Anteriormente, en la patente PT108426, se conocía una mejora inventiva del inhalador desechable desvelado en la patente PT103481 y detallado en la Figura 1d, donde se colocaron entradas de aire adicionales 109 en el compartimento del cartucho 105 en una disposición inventiva que creó una dinámica de dispersión y aerosolización novedosa y eficaz que condujo a un funcionamiento con dosis de administración más altas, en la región de 50 a 100 mg.

Sin embargo, ambas construcciones de los inhaladores desechables descritos en las patentes PT103481 y PT108426, requieren que el llenado a escala industrial del inhalador desechable se configure en una configuración de inhalador desmontado, ya que se requiere que el volumen de polvo se llene en el cartucho mientras este cartucho está desmontado en relación con el cuerpo del inhalador desechable, y dicho cartucho está colocado en un aparato mecánico automatizado diseñado específicamente y capaz de funcionar a escala industrial, que permite sellar la entrada del compartimento del cartucho durante el llenado y, a continuación, desplazar inmediatamente el cartucho lleno y el conjunto mecánico hacia el cuerpo, en la posición en la que los orificios del compartimento están aislados y sellados, y se ha descubierto que estos requisitos de llenado dan lugar a pérdidas de polvo adicionales y a complejidad y coste de fabricación.

Sumario de la invención

Ahora hemos inventado un nuevo inhalador de dosis grande de un solo uso que solo comprende dos componentes que mejora las construcciones de los inhaladores desechables como se describe en las solicitudes de patente de la técnica anterior PT103481 y PT108426 para la administración de hasta 400 mg de polvos para inhalación, manteniendo al mismo tiempo un inhalador que sea sencillo e intuitivo de utilizar y que pueda fabricarse a muy bajo coste. Asimismo, hemos inventado un inhalador de un solo uso (desechable) de gran dosis y de construcción y uso sencillos, y de bajo costo que es adecuado para el llenado en una configuración de inhalador ensamblado que maximiza la facilidad de llenado industrial con máquinas de llenado de polvo tradicionales y minimiza tanto las pérdidas de llenado de polvo como la complejidad y el costo de fabricación, y esta es una mejora muy ventajosa de las construcciones descritas en la patente PT103481. (Hovione) y la patente PT108426 (Hovione) que requerían que el llenado se realizara en una configuración de inhalador desmontado, y esto es novedoso.

La presente invención comprende dos componentes inyectados de plástico como se conoce en las solicitudes de patente de la técnica anterior PT103481 y PT108426: un cuerpo de inhalador y un cartucho de polvo. El cuerpo y el cartucho se bloquean solidariamente después del ensamblaje para formar el inhalador desechable integral y funcional.

Como en los inhaladores desechables desvelados en las solicitudes portuguesas de la técnica anterior, PT103481 y PT 108426, el cuerpo del inhalador está provisto de una boquilla o pieza nasal, una abertura conformada para recibir y mantener en su lugar un cartucho y un canal de inhalación para proporcionar comunicación fluida entre la boca o nariz del paciente cuando se acopla con la boquilla o pieza nasal y el cartucho ensamblado. Se proporcionan una o más entradas laterales del cuerpo para admitir aire directamente desde la atmósfera al canal de inhalación. Además, hay al menos una abertura en la parte inferior del cuerpo, incluida en la pared inferior de la abertura del cuerpo conformada para recibir el cartucho, para permitir la admisión de aire de la atmósfera al compartimento de polvo del cartucho cuando el cartucho se mueve a la posición de inhalación.

Como en las solicitudes portuguesas PT103481 y PT108426 de la técnica anterior, el cartucho incluye al menos un compartimento de polvo, que está construido o moldeado en el cartucho, y que tiene una forma cilíndrica o casi cilíndrica ahusada con extremidades redondeadas carentes de ángulos agudos, como esférica, ovalada y similares para minimizar la retención de polvo durante y después de la inhalación. El cartucho comprende al menos un compartimento de polvo que es móvil cuando está montado en la abertura del cuerpo. Además, hay al menos una entrada inferior del compartimento para la admisión de aire que es de tamaño muy pequeño, de entre 0,1 y 2 mm de ancho, y en un aspecto de 1 mm o menos de ancho. La forma del cartucho se estrecha en la dirección del compartimento de polvo para crear un "embudo" que bloquea el flujo de polvo bajo la gravedad y otras fuerzas. Asimismo, como se conoce en las patentes PT103481 y PT108426, el compartimento de polvo comprende también una salida, normalmente del mismo o similar diámetro que el propio compartimento, para permitir el llenado normal y el llenado automatizado a alta velocidad del polvo y para permitir la comunicación fluida con el canal de inhalación del cuerpo a través de la entrada del canal de inhalación inferior del cuerpo cuando el cartucho se mueve a la posición de inhalación.

Sin embargo, el inhalador de la presente solicitud incluye nuevas características que no se encuentran en el inhalador descrito en las solicitudes de patente portuguesa PT 105065 o PT108426 de la técnica anterior, o en la técnica anterior, y estas nuevas características se detallan ahora. La invención se define en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes adjuntas.

En el inhalador de este documento, el cuerpo del inhalador comprende además paredes superior e inferior en la abertura del cuerpo. Las paredes superior e inferior están conformadas para recibir el cartucho y tienen forma cilíndrica o casi cilíndrica, con extremidades redondas y sin bordes afilados, además de comprender al menos un carril, preferiblemente ubicado en la pared superior del cuerpo, para permitir que el cartucho de forma cilíndrica o casi cilíndrica pivote o gire en relación con el cuerpo, desde múltiples posiciones iniciales del cartucho, en cuyas posiciones

iniciales el compartimento del cartucho está sellado, hasta una posición final en la que el compartimento del cartucho queda alineado con el canal de inhalación del cuerpo y las entradas y salidas de aire incluidas en el compartimento están disponibles para la admisión de aire y en comunicación con el canal de inhalación del cuerpo.

5 Asimismo, el cuerpo del inhalador de este documento comprende una tapa articulada o plegable de tipo broche, incluida en la pared superior de forma cilíndrica de la abertura del cuerpo conformada para recibir el cartucho, moldeado por inyección en el mismo material y etapa de moldeo que el propio cuerpo. Dicha tapa articulada en la pared superior del cuerpo es móvil o plegable desde una primera posición abierta, en cuya primera posición abierta el cartucho está ensamblado en el cuerpo y la entrada inferior del compartimento del cartucho está sellada por la pared inferior del cuerpo de forma cilíndrica, y que es adecuada para permitir un llenado fácil y eficaz de polvo a escala industrial en el compartimento sellado del cartucho, en una segunda posición cerrada, en cuya segunda posición cerrada el cartucho ensamblado en el cuerpo queda sellado por la parte inferior del cuerpo, la pared de forma cilíndrica y dicha tapa articulada de tipo broche de pared superior cerrada.

15 La tapa articulada o plegable de tipo broche, como se ha descrito anteriormente, incluida en la pared superior de forma cilíndrica de la abertura del cuerpo conformada para recibir el cartucho, además comprende al menos un hueco de plástico conformado para acoplarse con una o más protuberancias de plástico incluidas en el cartucho, para proporcionar el dispositivo para hacer avanzar y controlar el movimiento de pivote o giro del cartucho en relación con el cuerpo y para limitar su recorrido de giro entre múltiples posiciones iniciales, en el que cada una de las múltiples posiciones iniciales de cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho está sellada, hasta una posición final en cuya posición final cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho queda alineado con el canal de inhalación del cuerpo y las entradas y salidas de aire incluidas en el compartimento están disponibles para la admisión de aire y en comunicación con el canal de inhalación del cuerpo, incluyendo un dispositivo antirretorno para proporcionar una interferencia antirretorno entre el cartucho y el cuerpo, una vez realizado dicho avance del cartucho.

25 Por otra parte, en este inhalador, la pared inferior de forma cilíndrica de la abertura del cuerpo conformada para recibir el cartucho, comprende al menos una protuberancia de plástico que se puede acoplar con la pared inferior de forma cilíndrica correspondiente del cartucho, lo que proporciona un conjunto de tipo broche entre el cuerpo y el cartucho y un bloqueo mecánico completo entre el mismo ensamblaje siguiente.

30 En este inhalador, el cartucho del inhalador comprende además una forma cilíndrica o casi cilíndrica que proporciona el espacio para acomodar una pluralidad de compartimentos de polvo, preferiblemente cuatro, ocho o diez, adecuados para rellenar, almacenar y administrar hasta 400 mg de polvos para inhalación.

35 El cartucho del inhalador comprende además una pared superior e inferior que tienen forma cilíndrica o casi cilíndrica, con extremidades redondas que carecen de bordes afilados, y que comprende al menos una protuberancia de plástico para cada uno de la pluralidad de compartimentos de polvo en el mismo, preferiblemente ubicada en la pared superior del cartucho, acoplable con el carril cilíndrico del cuerpo y con el hueco de plástico de la tapa articulada de la pared superior, para proporcionar un dispositivo para hacer avanzar y controlar el movimiento de pivote o giro del cartucho en relación con el cuerpo y limitar su recorrido de giro entre múltiples posiciones iniciales, en el que cada una de las múltiples posiciones de la pluralidad de compartimentos del cartucho está sellada, en una posición final, en cuya posición final cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho queda alineado con el canal de inhalación del cuerpo y las entradas y salidas de aire incluidas en el compartimento están disponibles para la admisión de aire y en comunicación con el canal de inhalación del cuerpo, incluyendo un dispositivo antirretorno para proporcionar una interferencia antirretorno entre el cartucho y el cuerpo, una vez realizado dicho avance del cartucho.

Adicionalmente, el cartucho del inhalador incluye al menos una empuñadura o soporte para el cartucho, preferiblemente de forma cilíndrica, o múltiples empuñaduras espaciadas a lo largo del cartucho, incluidas en la pared frontal del cartucho opuesta a la abertura del cuerpo conformada para recibir el cartucho, acoplable con los dedos del paciente y proporcionando al dispositivo un giro cómodo, fácil y de baja fricción del cartucho en relación con el cuerpo entre múltiples posiciones.

50 En otro aspecto del inhalador de la presente invención, los componentes del inhalador inventivo descritos anteriormente, en lugar de pivotar o girar unos sobre otros, pueden construirse para que funcione en línea recta con un movimiento lineal, donde el cartucho se desliza perpendicularmente al eje de la boquilla.

60 El cuerpo del inhalador y el cartucho pueden fabricarse mediante moldeo por inyección de cualquier material adecuado para uso farmacéutico tal como polietileno (PE), polipropileno (PP), polisulfona (PSU), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), **polimetilmetacrilato** (PMMA), policarbonato (PC), óxido de polipropileno (PPO), tereftalato de polibutileno (PBT), tereftalato de polietileno (PET), polímero de cristal líquido (LCP), polietilenimina (PEI), polifenilensulfuro (PPS). La selección del material debe realizarse para maximizar la compatibilidad con el polvo que se va a contener y administrar, minimizar la retención durante la inhalación y la degradación durante el almacenamiento y permitir la transparencia si es posible.

65 Después de la fabricación, el cartucho se inserta en el cuerpo del inhalador a través de la abertura conformada para recibirlo y el acoplamiento de tipo broche entre las protuberancias de la pared inferior del cuerpo y la pared inferior del

cartucho proporciona un montaje completo y un bloqueo mecánico entre el cuerpo y el cartucho, al mismo tiempo que permite un movimiento de giro libre de fricción entre el cartucho y el cuerpo para el proceso de llenado.

Después del montaje, la pluralidad de compartimentos de polvo para cartuchos de inhalador están disponibles y listos para ser llenados mediante un equipo de llenado de polvo convencional a través de la tapa del cuerpo de tipo broche descrita anteriormente, incluida en la pared superior de forma cilíndrica de la abertura del cuerpo, que está en la posición abierta después del moldeo por inyección del cuerpo, y permite así dispensar una dosis unitaria de polvo para inhalación en cada uno de la pluralidad de compartimentos de polvo incluidos en el cartucho, mientras este cartucho se gira secuencialmente, sin restricciones mecánicas durante el proceso de llenado.

Después de llenar el cartucho, la tapa del cuerpo, incluida en la pared superior de forma cilíndrica de la abertura del cuerpo, se mueve o se pliega desde la posición abierta a la posición cerrada y se encaja dentro y contra dicha pared superior de la abertura del cuerpo, proporcionando un contacto mecánico estrecho y una interferencia de sellado con cada salida de compartimento incluida en una pluralidad de compartimentos de polvo de cartucho, que proporciona un sellado completo del compartimento a la dosis unitaria en dicha posición de tapa cerrada junto con la pared inferior del cuerpo, en todas las posiciones de almacenamiento del compartimento de cartuchos.

En su posición de almacenamiento, el inhalador está deseablemente en una bolsa de papel de plata o de aluminio, o bolsa o embalaje de cualquier otro material adecuado y en condiciones de baja humedad o de equilibrio, y la pluralidad de compartimentos de polvo del cartucho están sellados por y entre las paredes superior e inferior del cuerpo de forma cilíndrica o casi cilíndrica.

Durante el uso del inhalador de la presente invención, el paciente lo saca de su embalaje y accede al inhalador con el cartucho en posición de almacenamiento. A continuación, el paciente engancha la empuñadura del cartucho y gira y hace avanzar el primero de la pluralidad de compartimentos de polvo del cartucho hasta la posición de inhalación y, en esta posición, los orificios de ventilación inferiores y/o laterales del compartimento de polvo se alinean con las aberturas inferiores y/o laterales de las paredes inferiores/laterales de la abertura del cuerpo para permitir la entrada de aire. Además, en esta posición, la primera de la pluralidad de salidas del compartimento de polvo del cartucho queda alineada con la entrada inferior del canal de inhalación que está incluido en la pared superior de la abertura del cuerpo.

Cuando el cartucho ha viajado hasta la posición de inhalación, el paciente inhala una primera dosis, de acuerdo con las instrucciones de uso y se crea un flujo de aire a través del dispositivo. En primer lugar, el aire puede viajar a través de la parte inferior del cuerpo y/o la entrada de aire lateral y hacia el compartimento de polvo a través de la parte inferior del compartimento y/o la ranura de entrada lateral para dispersar las partículas allí contenidas.

El flujo de aire con partículas arrastradas ingresa entonces al canal de inhalación del cuerpo y el flujo de aire suplementario proporcionado a través de las entradas laterales del cuerpo induce una turbulencia adicional en el canal que da lugar a una mayor dispersión y desaglomeración de las partículas, para su arrastre y depósito final en el lugar previsto, en el pulmón o en la cavidad nasal, dependiendo de la aplicación.

Después de la maniobra de inhalación, la interferencia entre la protuberancia de plástico incluida en el primero y cada uno de la pluralidad de compartimentos de polvo, y el hueco de plástico incluido en la pared superior del cuerpo impide el retorno mecánico del compartimento de polvo del primer cartucho inhalado.

A continuación, el paciente mueve el segundo compartimento de polvo del cartucho de la pluralidad a la posición de inhalación e inhala una segunda vez, repitiendo la maniobra tantas veces como compartimentos haya.

Esta nueva construcción permite la dispersión y desaglomeración de grandes dosis de polvos para inhalación al tiempo que proporciona una configuración inventiva de inhalador ensamblado adecuada para el proceso de llenado de polvo que minimiza las pérdidas de fármaco, complejidad industrial y coste de fabricación, manteniendo al mismo tiempo un inhalador que es simple e intuitivo y manteniendo el número de piezas de dos componentes ensamblados a través de una etapa de ensamblaje única y simple, y todas las características anteriores acumulativas contribuyen a lograr un inhalador de dosis grandes fabricado a bajo costo, lo que proporciona una ventaja económica.

En base a estas ventajas, una característica inventiva de la presente solicitud es que el cuerpo del inhalador y el cartucho se ensamblan antes de que el polvo se llene en los compartimentos individuales del cartucho y dicho inhalador ensamblado comprende una abertura para llenar el polvo de inhalación en el cartucho.

También es una característica inventiva de la presente solicitud que el inhalador ensamblado comprende una tapa articulada o plegable hecha del mismo material y fabricada en la misma etapa que el cuerpo del inhalador que permite el llenado del polvo para inhalación a través de dicha abertura en la configuración ensamblada del inhalador, y el cartucho es libre de avanzar y girar en relación con el cuerpo en dicha configuración de inhalador ensamblado.

También es una característica inventiva de la presente solicitud que el inhalador ensamblado comprende una tapa articulada o plegable hecha del mismo material y fabricada en la misma etapa que el cuerpo del inhalador, que una

vez movida o doblada, desde la posición abierta adecuada para el llenado de polvo, a la posición cerrada, encaja dentro y contra el cuerpo del inhalador y proporciona un contacto estrecho y la interferencia con el cartucho y dicha interferencia proporciona el sellado del cartucho lleno.

También es una característica inventiva de la presente invención que el inhalador ensamblado comprende una tapa articulada o plegable hecha del mismo material y fabricada en la misma etapa que el cuerpo del inhalador, que una vez movida o doblada, y encajada en el cuerpo del inhalador, comprende el mecanismo que se acopla con el cartucho para restringir y controlar el avance y el recorrido de giro del cartucho en relación con el cuerpo entre múltiples posiciones iniciales, donde cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho está sellado, hasta una posición final donde cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho queda alineado con el canal de inhalación del cuerpo y las entradas y salidas de aire incluidas en el compartimento están disponibles para la admisión de aire y en comunicación con el canal de inhalación del cuerpo, incluyendo el dispositivo antirretorno para proporcionar un mecanismo antirretorno entre el cartucho y el cuerpo, una vez concluido dicho avance del cartucho y el cartucho queda bloqueado y ya no es posible realizar más movimientos.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1a a 1d muestran inhaladores de la técnica anterior;

Las Figuras 2a y 2b muestran respectivamente una vista en perspectiva y en sección longitudinal de un cuerpo del inhalador según la invención;

Las Figuras 3a y 3b muestran respectivamente una vista en perspectiva y en sección transversal de un cartucho del inhalador según la invención;

Las Figuras 4a y 4b muestran respectivamente vistas en perspectiva y frontales de aspectos adicionales de un cuerpo del inhalador según la invención;

Las Figuras 5a y 5b muestran vistas en perspectiva de aspectos adicionales de un cartucho del inhalador según la invención;

La Figura 6a muestra una vista en perspectiva de un cuerpo del inhalador según la Figura 2 y un cartucho del inhalador según la Figura 3 en la configuración desmontada;

La Figura 6b muestra una vista en perspectiva de un cuerpo del inhalador según la Figura 2 y un cartucho del inhalador según la Figura 3 después de la etapa de montaje, en la configuración ensamblada, con la tapa articulada en la posición abierta, que hace que el dispositivo esté disponible para el llenado de polvo;

Las Figuras 7a y 7b muestran vistas en perspectiva de otro aspecto de un cuerpo del inhalador y un cartucho del inhalador según la invención, respectivamente, en las configuraciones desmontada y montada;

Las Figuras 8a a 8c muestran vistas en sección longitudinal de un inhalador según la invención durante el llenado de polvo en la pluralidad de compartimentos de polvo;

Las Figuras 8d a 8f muestran vistas en sección longitudinal de un inhalador según la invención después del llenado de polvo en la pluralidad de compartimentos de polvo, cuando la tapa articulada se ha movido a la posición cerrada;

La Figura 9 muestra una vista en sección longitudinal de un inhalador según la Figura 8, tras el llenado de polvo y el cierre de la tapa articulada, cuando el cartucho del inhalador está en la posición de almacenamiento;

La Figura 10 muestra una vista en sección longitudinal del inhalador según la Figura 8, tras el llenado de polvo y el cierre de la tapa articulada, cuando el cartucho del inhalador se ha movido desde la posición de almacenamiento a la posición de inhalación;

La Figura 11 muestra un esquema del método de llenado.

Descripción detallada de la invención

A continuación, se describirá la invención se describirá con arreglo a los dibujos. Se entenderá que las realizaciones y aspectos de la invención descritos en este documento son solo ejemplos y no limitan el alcance de protección de las reivindicaciones de ninguna manera. La invención está definida por las reivindicaciones y sus equivalentes. Se entenderá que las características de un aspecto o realización de la invención se pueden combinar con una característica de un aspecto o aspectos y/o realizaciones diferentes de la invención.

Haciendo referencia a los dibujos, numerados secuencialmente después de la palabra "Fig.", números iguales indican partes similares, y cada una de las realizaciones o aspectos se identifica con series de números donde el número de centenas es el número de la realización o aspecto (1xx a 7xx) y la característica equivalente en cada una de las realizaciones o aspectos tiene el mismo número xx.

Con referencia a los dibujos en las Figuras 2a y 2b, se muestra un cuerpo del inhalador 201 que comprende una boquilla o pieza nasal 202 para acoplarse con la boca o nariz del paciente respectivamente, y una abertura 204 para recibir un cartucho del inhalador 203, dicha abertura 204 que incluye las paredes superior 210 e inferior 211, que son de forma cilíndrica o casi cilíndrica y paredes laterales 226 que carecen de bordes afilados, y al menos un carril de cuerpo 212 para permitir un movimiento giratorio o pivotante del cartucho 203 en relación con el cuerpo 201.

La Figura 2a ilustra el cuerpo del inhalador 201 que comprende una abertura de llenado de polvo 214 y una tapa articulada o plegable 213, incluida en la pared superior 210 de la abertura del cuerpo 204, moldeado por inyección en el mismo material y etapa de moldeo que el propio cuerpo 201. La Figura 2a muestra además que la tapa articulada o

plegable 213 incluye además al menos un hueco del cuerpo de plástico 215 conformado para acoplarse con las correspondientes protuberancias 217 del cartucho en el cartucho 203, para proporcionar el dispositivo de avance y control del movimiento de pivote o giro del cartucho 203 en relación con el cuerpo 201, incluyendo el retén 218 para proporcionar un antirretorno entre el cartucho 203 y el cuerpo 201, una vez concluido dicho avance.

La Figura 2a muestra adicionalmente que la pared inferior 211 de la abertura del cuerpo 204 incluye al menos una protuberancia de cuerpo de plástico 219 acoplable con la correspondiente pared inferior 221 del cartucho 203, que proporciona un conjunto de tipo broche y el bloqueo mecánico entre el cuerpo 201 y el cartucho 203 después de dicho conjunto.

La Figura 2b ilustra además que la pared superior del cuerpo 210 y la tapa articulada o plegable 213 tienen un conjunto de tipo broche 216 para proporcionar un conjunto de tipo broche y bloqueo mecánico de la tapa articulada o plegable 213 en la pared superior del cuerpo 210 después de dicho conjunto. Además, también se muestra una abertura 224 en la pared inferior 211 de la abertura 204 conformada para recibir el cartucho 203 permitiendo la entrada de aire en dicha abertura 204, en alineación con un canal de boquilla 208.

Con referencia a los dibujos en las Figuras 3a y 3b, se muestra el cartucho del inhalador 203 que comprende paredes superiores del cartucho 220 y paredes inferiores del cartucho 221 cilíndricas o casi cilíndricas, carentes de bordes afilados, y una pluralidad de compartimentos de polvo 205, cada uno con una entrada 206 y una salida 207, que es adecuado para llenar, almacenar y administrar formulaciones en polvo inhaladas.

La Figura 3a ilustra además el cartucho del inhalador 203 que comprende al menos una protuberancia de cartucho de plástico 217 en la pared superior del cartucho 220 para cada uno de la pluralidad de compartimentos de polvo 205, que se pueden acoplar con el correspondiente hueco del cuerpo de plástico 215 de la tapa articulada del cuerpo y el retén 218, para proporcionar el dispositivo para hacer avanzar y controlar el movimiento de pivote o giro del cartucho 203 dentro del carril del cuerpo 212 en relación con el cuerpo del inhalador 201, entre múltiples posiciones, incluyendo el dispositivo antirretorno para proporcionar un antirretorno una vez concluido dicho avance.

La Figura 3b ilustra además que el cartucho del inhalador 203 incluye al menos una empuñadura 222 acoplable con los dedos del paciente para proporcionar un dispositivo giratorio para girar el cartucho 203 en relación con el cuerpo 201 entre múltiples posiciones.

Con referencia a la Figura 4a, se muestra un segundo aspecto del cuerpo del inhalador 301 donde una tapa articulada o plegable 313 con un hueco del cuerpo de plástico 315 y un retén 318 forman un dispositivo para controlar el avance del cartucho del inhalador 203 y están integrados con la boquilla o pieza nasal 302.

La Figura 4b muestra un tercer aspecto del cuerpo del inhalador 401 donde un hueco del cuerpo de plástico 415 y un retén 418 forman el dispositivo para controlar el avance del cartucho y están integrados en las paredes laterales del cuerpo del inhalador 426.

Las Figuras 5a y 5b muestran un segundo aspecto del cartucho del inhalador 503 donde las protuberancias 517 del cartucho están ubicadas en la pared frontal de cada uno de los compartimentos de polvo 505, acoplables con las correspondientes protuberancias del cuerpo (es decir, el hueco del cuerpo de plástico 415 y el retén 418) del tercer aspecto del cuerpo del inhalador 401 mostrado en la Fig. 4b, para proporcionar el dispositivo para hacer avanzar y controlar el movimiento de pivote o giro del cartucho 503 en relación con el cuerpo 401, entre las múltiples posiciones, mediante el accionamiento de la empuñadura 522 por los dedos del paciente.

Con referencia a continuación a la Figura 6, allí se muestra el conjunto del inhalador compuesto por el cuerpo del inhalador 201 y el cartucho del inhalador 203. La Figura 6a ilustra que, después de la fabricación, el cartucho del inhalador 203 se inserta en el cuerpo del inhalador 201 a través de la abertura 204. La Figura 6b muestra que el acoplamiento de tipo broche entre las protuberancias 219 del cuerpo de plástico y la pared inferior del cartucho 221 proporciona un bloqueo mecánico completo entre el cuerpo del inhalador 201 y el cartucho del inhalador 203 después de la etapa de montaje, mientras que el acoplamiento de la pared superior del cartucho 220 con el carril del cuerpo 212 permite el movimiento de giro libre entre el cartucho del inhalador 203 y el cuerpo del inhalador 201.

La Figura 6b ilustra además que, después del montaje, cada uno de los compartimentos de polvo 205 está disponible para rellenar con una dosis unitaria de polvo a través de la abertura del cuerpo de llenado de polvo 214, dado que la tapa articulada o plegable 213 del cuerpo está en la posición de apertura desde el proceso de moldeo por inyección del cuerpo de inhalador 201, y el cartucho del inhalador 203 es libre de girar secuencialmente en relación con el cuerpo del inhalador 201, sin restricciones mecánicas.

La Figura 7a muestra adicionalmente el conjunto de un segundo aspecto del inhalador comprendido por el cuerpo del inhalador 601 y el cartucho del inhalador 603, donde se incluyen entradas de aire laterales 609 en cada uno de los compartimentos de polvo 605 para una entrada de aire tangencial adicional en los compartimentos de polvo 605 que conduce a la generación de la dinámica efectiva de dispersión y aerosolización descrita en la solicitud de patente portuguesa PT103481 anteriormente mencionada. La Figura 7b ilustra que, después del montaje, las entradas de aire

laterales 625 comprendidas en las paredes laterales del cuerpo del inhalador 626 permiten la entrada de aire en cada uno de los compartimentos de polvo 605 a través de las entradas de aire laterales del compartimento 609, cuando dicho compartimento de polvo 605 alcanza la posición de inhalación alineada con el canal de la boquilla 608.

- 5 Con referencia a continuación a la Figura 8, allí se muestra el llenado de un inhalador. La Figura 8a ilustra el llenado de polvo de una dosis unitaria mediante equipo convencional en el primer compartimento de polvo del cartucho 705 a través de la abertura de llenado de polvo del cuerpo 714 mientras la tapa del cuerpo 713 está en la posición abierta. La Figura 8b muestra el giro del cartucho del inhalador 703 hasta que el segundo compartimento de polvo 705 está alineado con la abertura del cuerpo de llenado de polvo 714 y está disponible y listo para ser llenado. La Figura 8c
10 ilustra entonces el llenado de polvo de una segunda dosis unitaria mediante equipo convencional en el compartimento de polvo del segundo cartucho 705 a través de la abertura de llenado de polvo 714 mientras la tapa articulada del cuerpo 713 está en la posición abierta.

- 15 Las Figuras 8d a 8f muestran que, después del llenado de una dosis unitaria en el último compartimento de polvo de cartucho disponible 705, la tapa del cuerpo 713 se mueve o se pliega desde la posición abierta a la posición cerrada y se encaja dentro y contra la pared superior del cuerpo 710 del cuerpo del inhalador 701, proporcionando un estrecho contacto mecánico e interferencia de sellado con la salida 707 de cada uno de los compartimentos de polvo del cartucho 705 y, junto con el contacto estrecho y la interferencia de sellado de la pared inferior del cuerpo 711 con la
20 entrada inferior del compartimento de polvo del cartucho 706, proporcionar el sellado completo del compartimento de polvo 705 a la dosis unitaria de polvo, en todas las posiciones de almacenamiento del compartimento de cartuchos.

- La Figura 9 ilustra el inhalador cuando el paciente retira el inhalador del embalaje y accede al inhalador con el cartucho del inhalador 705 en la posición de almacenamiento, donde cada uno de la pluralidad de compartimentos de polvo 705 está sellado por la pared inferior del cuerpo 711, la pared superior del cuerpo 710 y la tapa del cuerpo cerrada
25 713.

- Con referencia a continuación a la Figura 10, allí se muestra un inhalador cuando el paciente acopla con la empuñadura del cartucho 522 y gira para hacer avanzar el primero de los compartimentos de polvo 705 a la posición de inhalación. En esta posición, la entrada inferior 706 del compartimento de polvo del cartucho se alinea con la abertura 724 de la
30 pared inferior, permitiendo así la entrada de aire al compartimento de polvo 705, y la salida del compartimento de polvo del cartucho 707 queda alineada con el canal de boquilla 708, permitiendo así la comunicación fluida con las vías respiratorias del paciente y la dispersión de la dosis unitaria de polvo incluida en dicho compartimento de polvo 705 a través del esfuerzo inspiratorio del paciente.

- 35 La Figura 11 muestra el esquema del método para llenar el inhalador de polvo seco. En una primera etapa S1, una primera de las dosis de fármaco se rellena en el inhalador ensamblado a través de una abertura de llenado 214; 314; 414; 71 en el cuerpo 213; 313; 413; 613; 713 en un primero de los compartimentos de cartucho individuales 205; 505; 605; 705. En la etapa S2 el compartimento del cartucho 205; 505; 605; 705 avanza a la siguiente posición de llenado del compartimento de medicamento hasta que en la etapa S3 todos los compartimentos del cartucho 205; 505; 605;
40 705 están llenos. En la etapa S4, la tapa articulada o plegable del cuerpo 213; 313; 413; 613; 713 se cierra y se encaja en la etapa S5 dentro y contra el cuerpo del inhalador (213; 313; 413; 613; 713).

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de polvo seco adecuado para la administración pulmonar o nasal, que comprende un cuerpo de inhalador (201; 301; 401; 501; 601; 701) y un cartucho (203; 303; 503; 603; 703) el inhalador que comprende:

a. un cuerpo de inhalador (201; 301; 401; 501; 601; 701) que comprende una boquilla (202; 302; 702); un canal de inhalación (208; 608; 708) para proporcionar comunicación fluida entre la boca del paciente cuando está acoplado a la boquilla (202; 302; 702); una entrada inferior del canal de inhalación (208; 608; 708); entradas laterales (223; 623; 723) para permitir la entrada directa de aire desde la atmósfera al canal de inhalación (208; 608; 708); una pared superior del cuerpo (210, 710), una pared inferior del cuerpo (211, 711) opuesta a la pared superior del cuerpo (210, 710), y una pared lateral del cuerpo (226, 426, 626) que forman una abertura del cuerpo del inhalador (204) en el cuerpo del inhalador (201; 301; 401; 501; 601; 701), teniendo dicha abertura (204) del cuerpo del inhalador al menos un extremo abierto por medio del cual el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) puede montarse en la abertura (204), y la pared inferior del cuerpo (211, 711) comprende una abertura de la pared inferior del cuerpo (224, 724) y una o más protuberancias plásticas del cuerpo (219; 619) para acoplar y bloquear el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) una vez montado en dicha abertura del cuerpo del inhalador (204); uno o más carriles del cuerpo (212) en dicha abertura del cuerpo del inhalador (204) conformados para recibir el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) y uno o más huecos del cuerpo (215; 415) y retenes (218; 418) adaptados para el movimiento del cartucho (203; 303; 503; 603; 703) con respecto al cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701); y

b. un cartucho (203; 303; 503; 603; 703) que comprende una pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) de forma cilíndrica o casi cilíndrica ahusada formada en el mismo para transportar un medicamento a base de polvo; paredes inferiores del cartucho (221; 521; 621) que se acoplan con las protuberancias del cuerpo de plástico (219; 619) para acoplar y bloquear el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) una vez montado en dicha abertura del cuerpo del inhalador (204); paredes superiores del cartucho (220; 520) que se acoplan con los carriles del cuerpo (212); y una o más protuberancias de cartucho (217; 517) que se acoplan con uno o más huecos del cuerpo de plástico (215; 415) y retenes (218; 418) proporcionados en el cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701) para permitir el movimiento del cartucho (203; 303; 503; 603; 703) en relación con el cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701) desde una posición de almacenamiento a una posición de inhalación, cuando el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) está montado en la abertura del cuerpo (204) conformada para recibir el cartucho (203; 303; 503; 603; 703);

c. el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) que comprende además una pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705), uno de la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) que comprende una entrada de aire del compartimento (206; 506; 606; 706) y una salida de aire del compartimento (207; 507; 607; 707), la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) que giran y avanzan en secuencia dentro del cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701) desde la posición de almacenamiento del cartucho (203; 303; 503; 603; 703) donde no hay comunicación fluida de aire hacia la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705), a la posición de inhalación del cartucho (203; 303; 503; 603; 703), donde hay alineación de uno alineado de la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) con el canal de inhalación (208, 608, 708), y donde hay comunicación fluida de aire entre la abertura de la pared inferior del cuerpo (224; 724) y la entrada de aire del compartimento (206; 506; 606; 706) del alineado de la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705), así como entre la salida superior del compartimento de polvo del cartucho (207; 507; 607; 707) del alineado de la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) y la entrada inferior del canal de inhalación (208; 608; 708);

en donde el cuerpo del inhalador (201; 301; 401; 501; 601; 701) y el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) se ensamblan antes del llenado de polvo en compartimentos de cartucho individuales (205; 505; 605; 705) y dicho inhalador ensamblado comprende una abertura de llenado del cuerpo (214; 314; 414; 714) para llenar el polvo para inhalación en el cartucho (203; 303; 503; 603; 703).

2. El inhalador de polvo seco de la reivindicación 1, **caracterizado porque** el cuerpo del inhalador (201; 301; 401; 501; 601; 701) comprende además al menos una entrada de aire del lado del cuerpo (625), y uno de la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) comprenden entradas de aire laterales del compartimento de polvo (609), en donde al menos una entrada de aire del lado del cuerpo (625) y las entradas de aire del lado del compartimento de polvo (609) están en comunicación cuando el correspondiente de la pluralidad de compartimentos de polvo (205; 505; 605; 705) está alineado con el canal de inhalación (208; 608; 708).

3. Un inhalador de polvo seco de la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el inhalador ensamblado comprende una tapa articulada o plegable (213; 313; 413; 613; 713) en el cuerpo del inhalador (201; 301; 401; 501; 601; 701) que permite el llenado del polvo para inhalación a través de dicha abertura de llenado del cuerpo (214; 314; 414; 714) en la configuración ensamblada del inhalador.

4. Un inhalador de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**, durante el llenado de polvo, el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) es libre de avanzar y girar sin restricciones en relación con el cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701) en dicha configuración de inhalador ensamblado para llenar una dosis unitaria del polvo para inhalación en cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho (205; 505; 605; 705).

5. Un inhalador de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**, durante el llenado de polvo, cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho (205; 505; 605; 705) se sella mediante

contacto cercano con las paredes inferiores (211, 711) en la abertura del cuerpo (204) conformada para recibir el cartucho (203; 303; 503; 603; 703).

5 6. Un inhalador de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el cuerpo con tapa articulada o plegable (213; 313; 413; 613; 713), una vez que la última dosis unitaria de polvo se ha llenado en la pluralidad de compartimentos del cartucho (205; 505; 605; 705), se mueve y encaja dentro y contra el cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701), proporcionando interferencia mecánica con la salida del cartucho (207; 507; 607; 707) y dicha interferencia mecánica cierra la abertura de llenado del cuerpo del inhalador (214; 314; 414; 714) y proporciona el sellado del cartucho lleno (203; 303; 503; 603; 703).

10 7. Un inhalador de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el cuerpo con tapa articulada o plegable (213; 313; 413; 613; 713), una vez movido o doblado y encajado dentro y contra el cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701), comprende al menos un hueco del cuerpo de plástico (215) y un retén (218) que se acoplan con al menos una protuberancia del compartimento (217) comprendida en cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho (205; 505; 605; 705) para restringir y controlar el avance secuencial y el recorrido de giro del cartucho (203; 303; 503; 603; 703) en relación con el cuerpo (201; 301; 401; 501; 601; 701) entre múltiples posiciones iniciales, en el que cada una de las múltiples posiciones de la pluralidad de compartimentos de cartucho (205; 505; 605; 705) está sellada, en una posición final en cuya posición final cada uno de la pluralidad de compartimentos del cartucho (205; 505; 605; 705) se alinea con el canal de inhalación del cuerpo (208; 608; 708), y la entrada de aire del compartimiento (206; 506; 606; 706), la entrada de aire del lado del compartimiento (609) y la salida de aire del compartimiento (207; 507; 607; 707) incluido en el compartimento (205; 505; 605; 705) están disponibles para la admisión de aire y en comunicación con el canal de inhalación del cuerpo (208; 608; 708).

25 8. Un inhalador de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el cuerpo con tapa articulada o plegable (213; 313; 413; 613; 713), una vez movido y encajado dentro y contra el cuerpo (213; 313; 413; 613; 713), comprende un retén (218) entre el cartucho (203; 303; 503; 603; 703) y el cuerpo (213; 313; 413; 613; 713), una vez que cada movimiento del cartucho (203; 303; 503; 603; 703) ha concluido.

30 9. Un inhalador de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el cartucho del inhalador (203; 303; 503; 603; 703) comprende al menos una empuñadura o soporte de cartucho (222; 522), adaptado para girar o hacer avanzar el cartucho con respecto al cuerpo.

35 10. Un método para llenar el inhalador de polvo seco de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la pluralidad de dosis de medicamento se llenan (S1) en el inhalador ensamblado, a través de una abertura de llenado (214; 314; 414; 714) en el componente del cuerpo (213; 313; 413; 613; 713), en cada compartimento de cartucho individual (205; 505; 605; 705), el compartimento del cartucho (205; 505; 605; 705) que se hace avanzar (S2) a la siguiente posición de llenado del compartimento de medicamento hasta que todos los compartimentos del cartucho (205; 505; 605; 705) se llenan (S3) y una tapa del cuerpo articulada o plegable (213; 313; 413; 613; 713) se cierra (S4) y se encaja (S5) dentro y contra el cuerpo del inhalador (213; 313; 413; 613; 713).

40

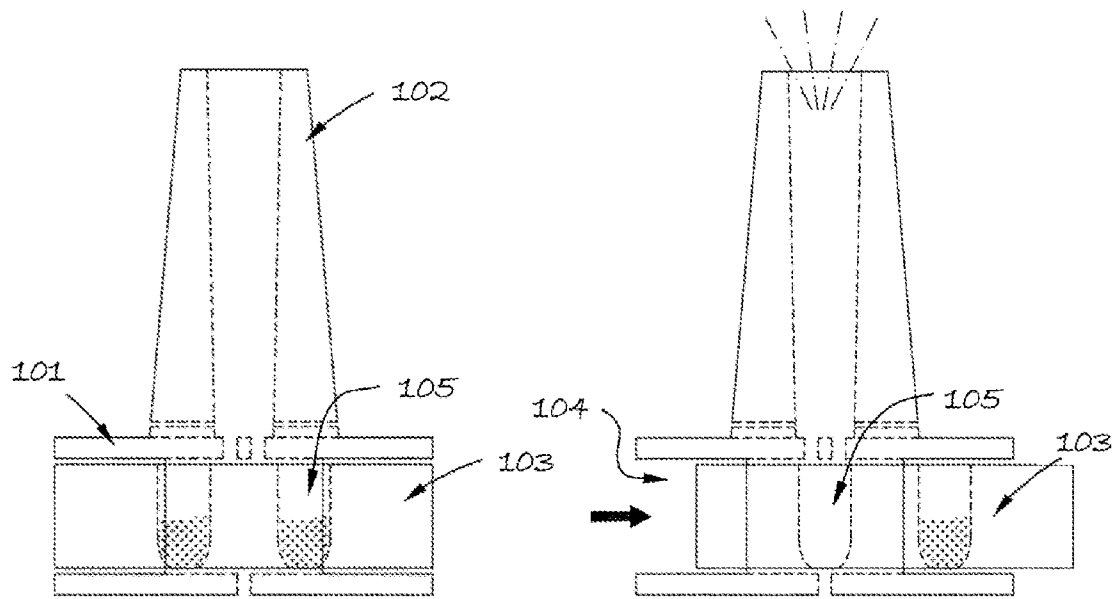


Fig. 1a
TÉCNICA ANTERIOR

Fig. 1b
TÉCNICA ANTERIOR

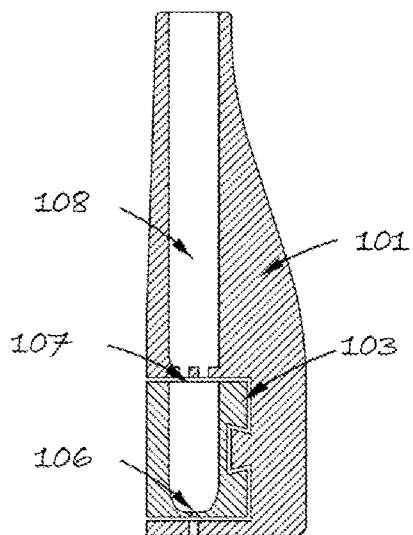


Fig. 1c
TÉCNICA ANTERIOR

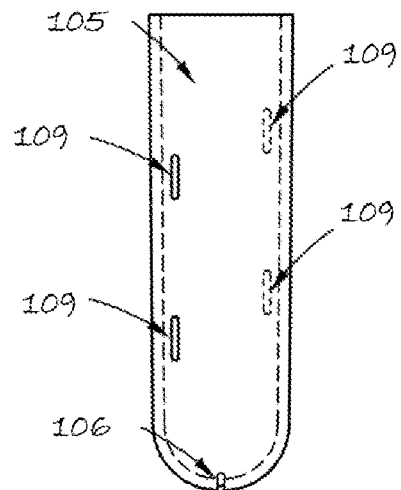


Fig. 1d
TÉCNICA ANTERIOR

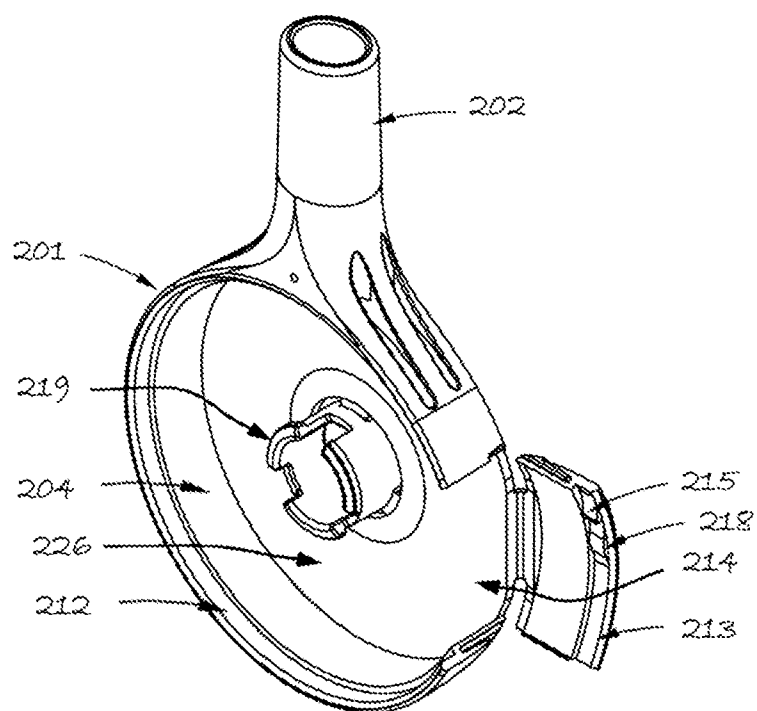


Fig. 2a

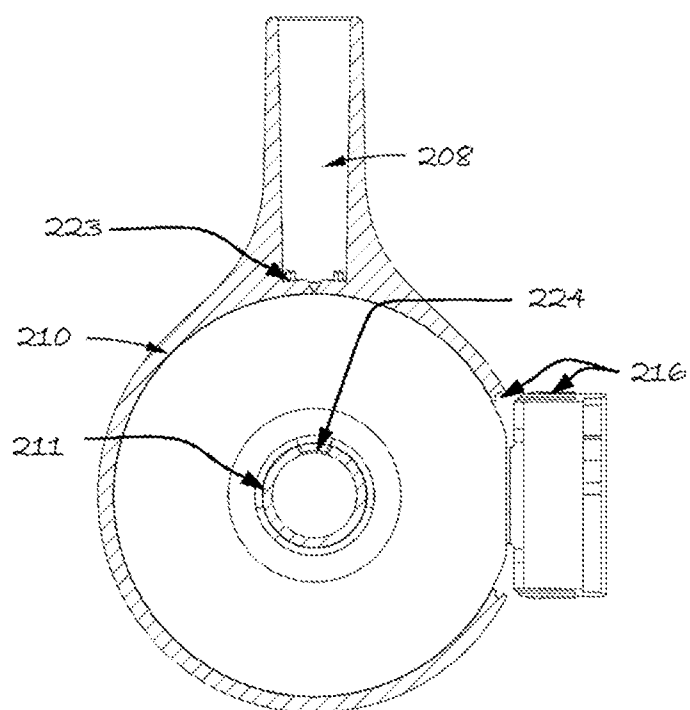


Fig. 2b

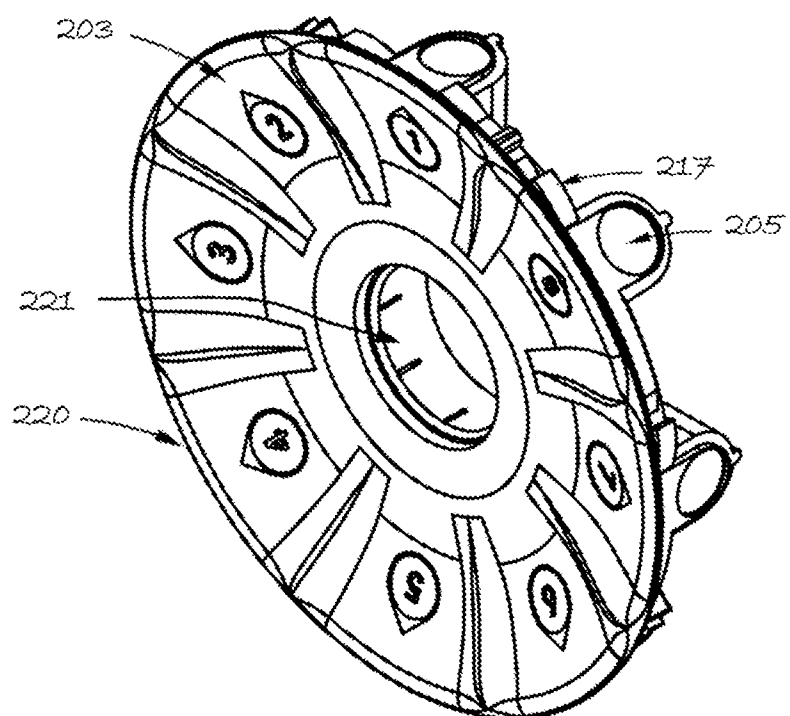


Fig. 3a

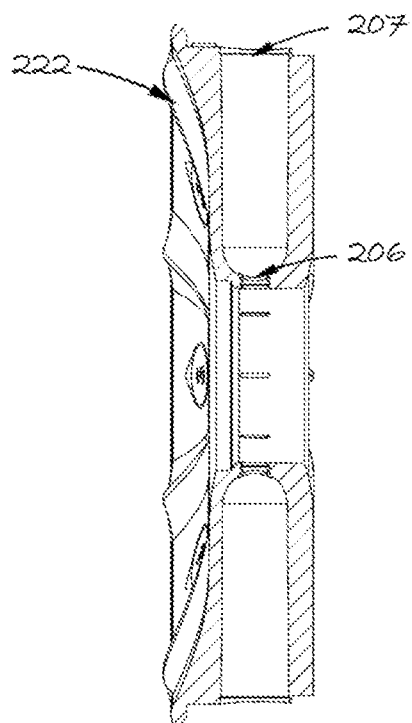


Fig. 3b

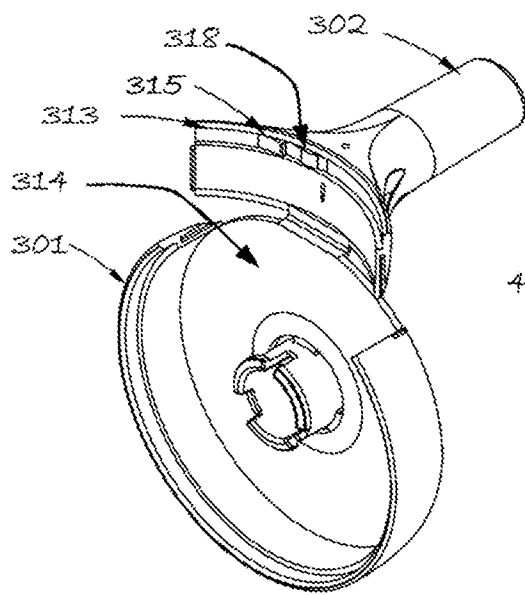


Fig. 4a

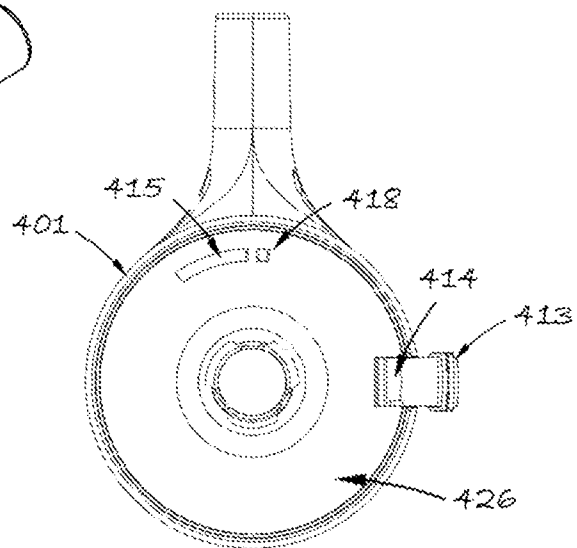


Fig. 4b

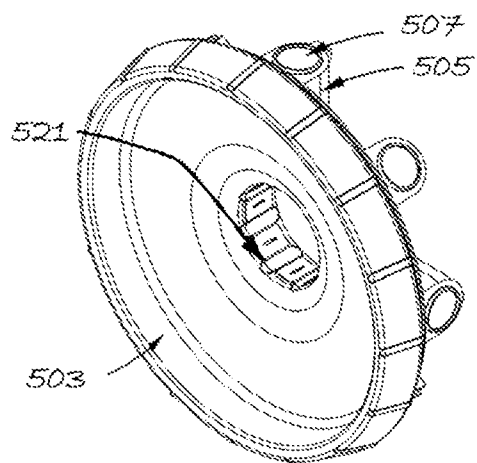


Fig. 5a

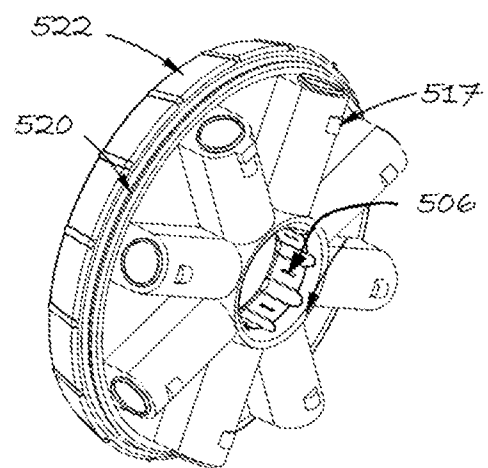


Fig. 5b

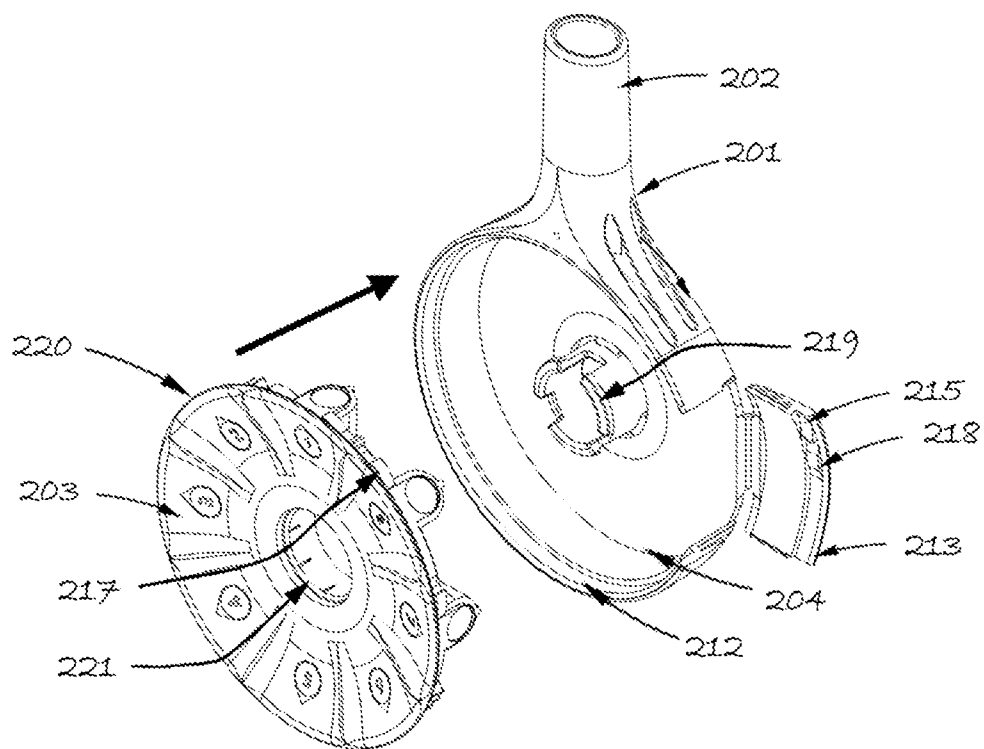


Fig. 6a

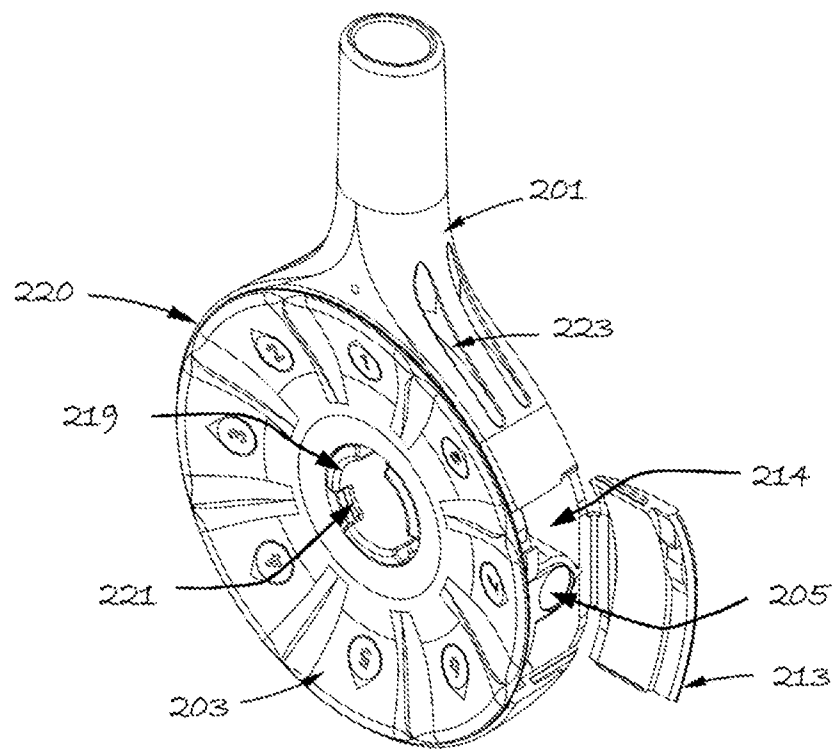


Fig. 6b

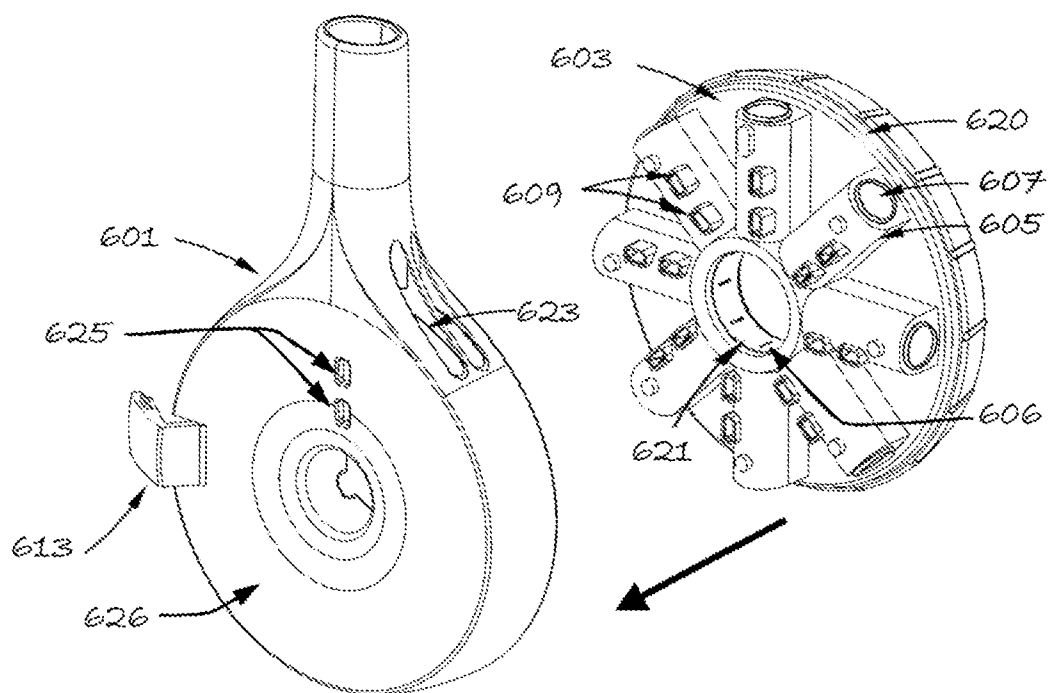


Fig. 7a

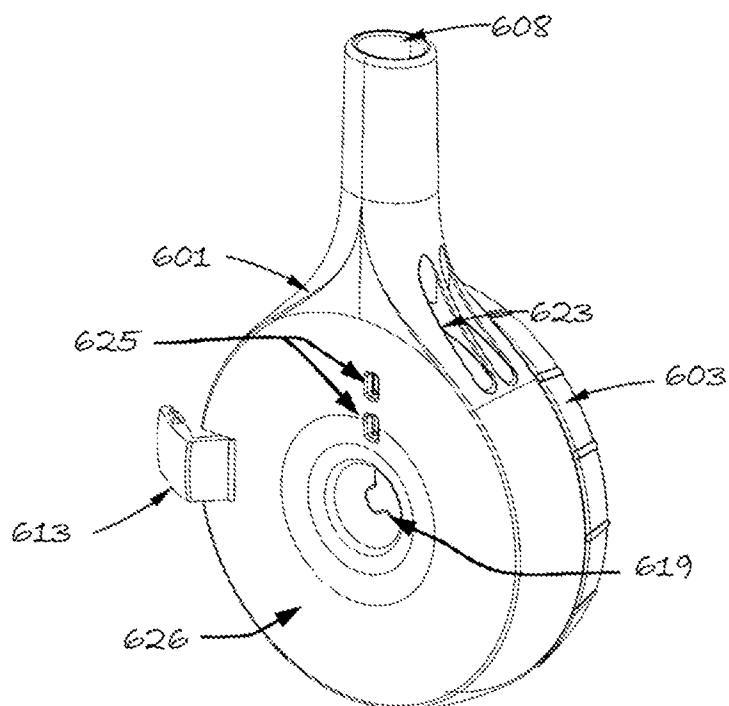


Fig. 7b

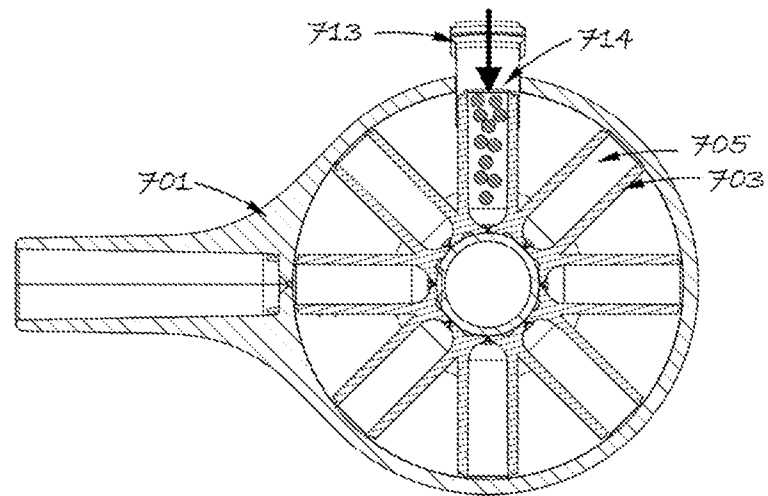


Fig. 8a

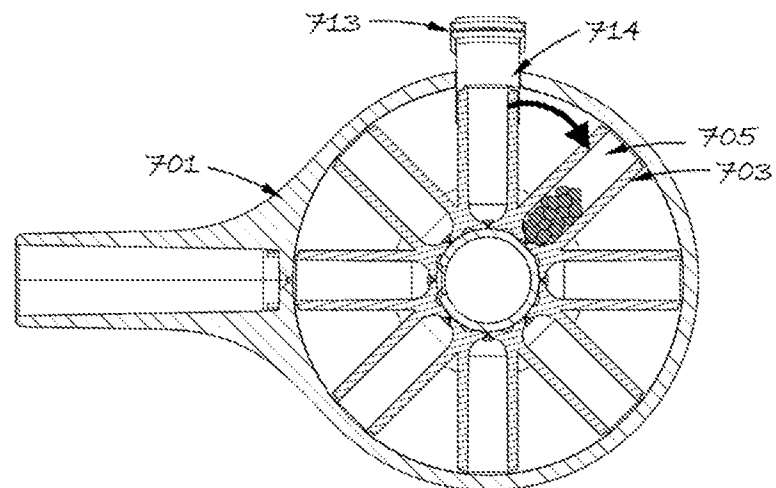


Fig. 8b

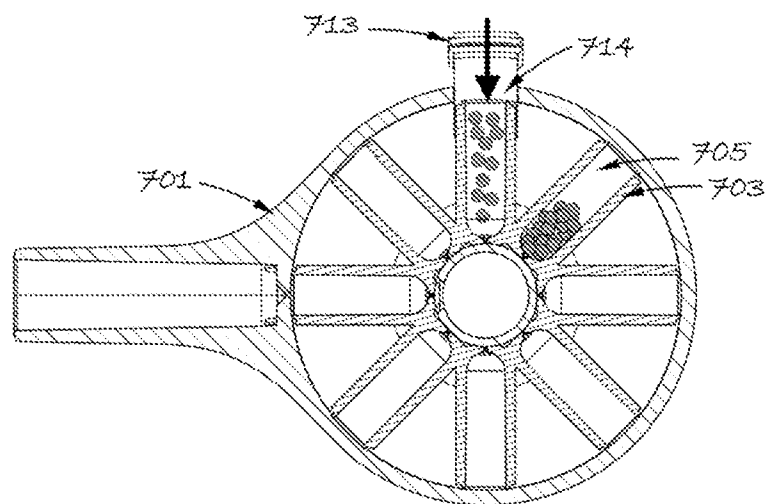


Fig. 8c

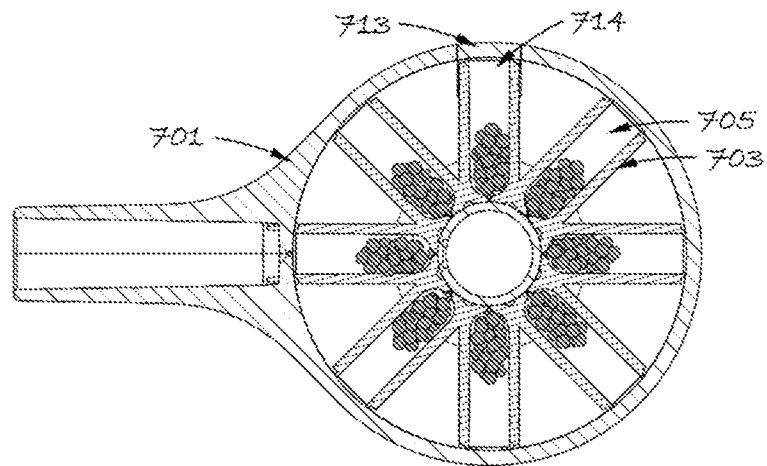


Fig. 8d

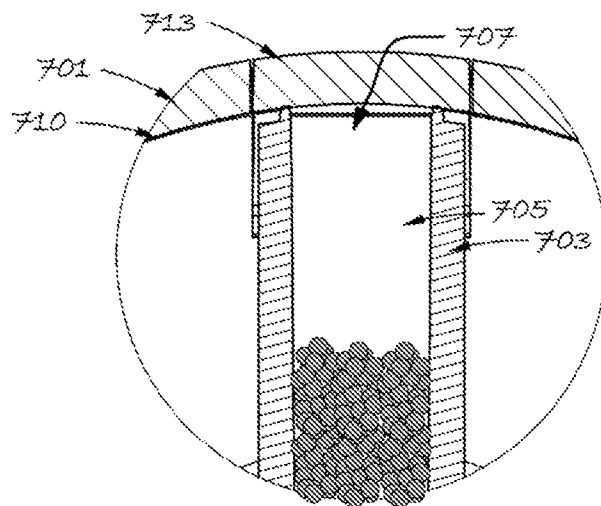


Fig. 8e

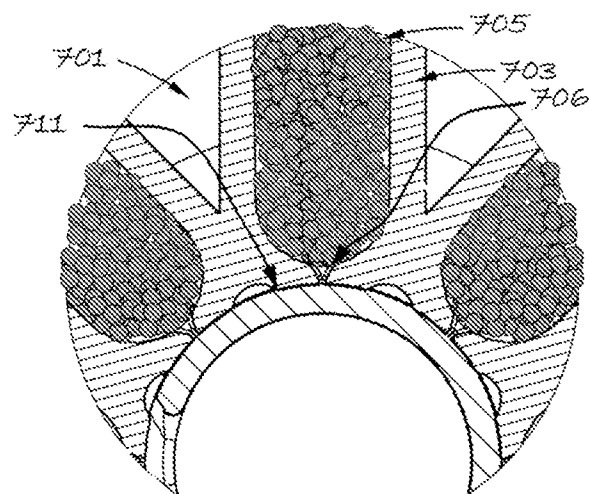


Fig. 8f

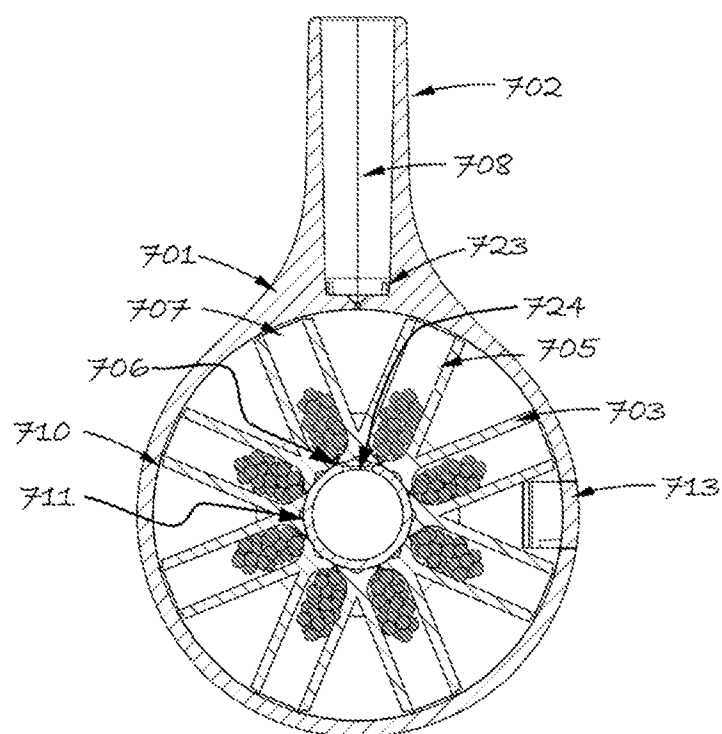


Fig. 9

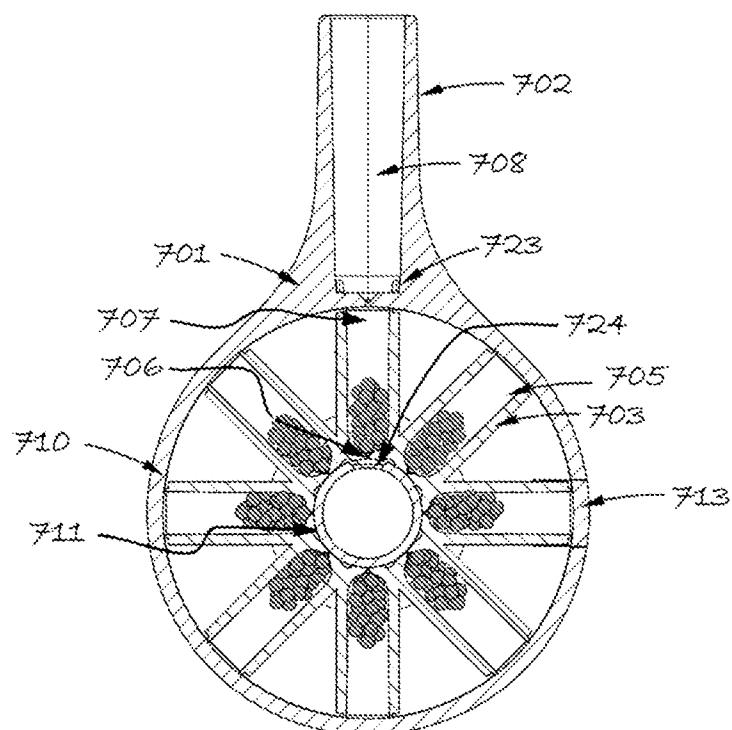


Fig. 10

Fig. 11

